

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CARLOS ALBERTO PORCHAT

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DA CÁPSULA DE
IMPLANTES MAMÁRIOS REVESTIDOS DE POLIURETANO EM LONGO PRAZO

Rio de Janeiro

2025

Carlos Alberto Porchat

**AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DA CÁPSULA DE
IMPLANTES MAMÁRIOS REVESTIDOS DE POLIURETANO EM LONGO PRAZO**

Carlos Alberto Porchat

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências Cirúrgicas.

Orientadores:

Professor Doutor Diogo Franco

Professora Doutora Morgana Teixeira Lima Castelo Branco

Dra. Juliana Maria Motta

Rio de Janeiro 2025

CIP - Catalogação na Publicação

P833a Porchat, Carlos Alberto
Avaliação Histológica e Imunohistoquímica da
Cápsula de Implantes Mamários Revestidos de
Poliuretano em Longo Prazo / Carlos Alberto
Porchat. -- Rio de Janeiro, 2025.
84 f.

Orientador: Diogo Franco.
Coorientadora: Morgana Teixeira Lima Castelo
Branco.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós
Graduação em Ciências Cirúrgicas, 2025.

1. Implante de mama. 2. Implante revestido de
poliuretano. 3. Estudo histológico e histoquímico. 4.
Contratura capsular. 5. Cirurgia Plástica. I.
Franco, Diogo, orient. II. Teixeira Lima Castelo
Branco, Morgana, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

Carlos Alberto Porchat

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DA CÁPSULA DE
IMPLANTES MAMÁRIOS REVESTIDOS DE POLIURETANO EM LONGO PRAZO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências
Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de
Doutor em Medicina (Ciências Cirúrgicas).

Aprovada por:

Professor Doutor Diogo Franco

Professor Doutor Gutemberg Leão de Almeida Filho

Professor Doutor Leandro Miranda Alves

Professor Doutor Cesar Silveira Claudio-da-Silva

Professor Doutor Chang Yung Chia

DEDICATÓRIA

À Lygia e José Carlos, meus pais, que me mostraram o caminho
A Marcos e Renato, meus filhos, que me ensinam um pouco a cada dia
À Isabela, João Pedro, Rafael e Guilherme, meus netos, que me dão esperança de
um futuro melhor

AGRADECIMENTOS

Prof. Ivo Pitanguy (in memoriam), com quem iniciei minha vida na Cirurgia Plástica e que com a sua história, me estimula até hoje.

Prof. Eduardo Ferreira Manso, que me acolheu na pós-graduação e me encorajou nesse trabalho.

Prof. Diogo Franco, pela orientação e pela parceria nos trabalhos.

Profa. Morgana Teixeira Lima Castelo Branco, do Instituto de Ciências Biomédicas – UFRJ, pela orientação e colaboração, sem a qual esse trabalho não teria sido possível.

Juliana Maria Motta, Ph.D., do Instituto de Bioquímica – UFRJ, que também foi essencial na realização do trabalho.

Prof. Roberto José de Lima, que colaborou de maneira fundamental no exame histopatológico.

Aos alunos Isadora Cunha Loredó, Ana Carolina dos Santos e Ygor Matheus S. Amaral que ajudaram muito no trabalho de laboratório e análises.

Prof. Dr. João Medeiros Tavares Filho que colaborou no trabalho e principalmente pela amizade e convívio sempre divertido.

Dra. Elizabeth Gomes dos Santos, Ph.D., pela colaboração, pelo desafio e pela compreensão de sempre.

Aos colegas do Serviço de Cirurgia Plástica do HUCFF, Prof. Luis Moreira da Costa Lima (in memoriam), Prof. Luiz Cesar Boghossian (in memoriam), Profa. Talita Franco, Profa. Nícia dos Santos Colucci, Prof. Cesar Silveira Claudio-da-Silva, Prof. Diogo Franco, Dr. Julianio Sbalchiero, Prof. João Medeiros Tavares Filho, Profa. Angélica Maria Schettino, Dra. Luciana Abdalla Gasparoni pela companhia e colaboração durante todos esses anos.

A todos os alunos e residentes que, durante todos esses anos, sempre me desafiaram no conhecimento e que sempre me ensinaram muito também.

Aos meus pacientes, minha maior gratidão pela confiança e pelo convívio intenso.

“All your dreams can come true if we have the courage to pursue them.”
(Walt Disney)

As the Na’vi say during the important rite of passage, “Sivako.” - Rise to the challenge.

(povo Na’vi)

RESUMO

Porchat, Carlos Alberto. AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA DA CÁPSULA DE IMPLANTES MAMÁRIOS REVESTIDOS DE POLIURETANO EM LONGO PRAZO, Rio de Janeiro, 2025. Tese de Doutorado em Ciências Cirúrgicas – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Introdução: A complicação mais frequente da colocação dos implantes de mama é a Contratura Capsular (CC) – deformidade produzida pela contração da cápsula que se forma ao redor do implante. É uma das principais causas de reoperação. Em relação às outras complicações, tem alta incidência, e é causa de insatisfação das pacientes e dos cirurgiões plásticos. Embora muitas teorias já tenham sido descritas para o desenvolvimento a CC, sua real etiopatogenia ainda está em estudo. Observou-se uma incidência menor de CC em relação a outros tipos de implantes, isso se deve as fibras colágenas adquirem uma disposição entrelaçada devido a aspereza na superfície do implante e a degradação do poliuretano. O objetivo deste estudo foi realizar a análise histológica e histoquímica da cápsula formada nos implantes revestidos com poliuretano em longo prazo e identificar possíveis alterações relacionados à cicatrização e a inflamação. **Método:** Avaliação histológica e imuno-histoquímica de 37 fragmentos da cápsula dos implantes de mama revestidos de poliuretano, obtidas no momento da troca por outro implante ou na retirada deles (explante) em 20 pacientes e avaliadas por colorações de H&E, Tricrômico de Masson, Pricrossirius Red e marcações para SMA, CD68 e TGF- β . As pacientes foram distribuídas em 3 grupos de acordo com o tempo de permanência com o implante (até 5 anos, de 5 a 10 anos e mais de dez anos). **Resultados:** Os dados histológicos revelaram um processo inflamatório característico e praticamente constante durante o período de permanência dos implantes. Na avaliação da expressão de CD68 houve diferença significativa entre o grupo 1 e o grupo 3. A expressão de SMA evidenciou alterações significativas entre os grupos 1 e 2 e entre os grupos 1 e 3. Não houve variação significativa entre os grupos na avaliação da expressão do TGF- β . Houve a indicação de troca por contratura capsular quase exclusivamente no grupo 3. **Conclusão:** As alterações histológicas e imuno-histoquímicas encontradas não são

diretamente relacionadas à contratura capsular, às alterações cicatriciais ou às lesões malignas da cápsula.

Palavras Chaves: implante mamário, contratura capsular em implantes, implantes revestidos de poliuretano, cirurgia da mama, cirurgia plástica.

ABSTRACT

Porchat, Carlos Alberto. LONG TERM HISTOLOGICAL AND IMUNIHISTOCHEMICAL EVALUATION OF THE POLYURETHANE-COATED BREAST IMPLANTS, Rio de Janeiro, 2025 Tese de Doutorado em Ciências Cirúrgicas – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

The most frequent complication in breast implant surgery is capsular contracture (CC) – the formation of a fibrous tissue around the implant. It is the main cause of reoperation, has a relatively high incidence rate and is the primary cause of poor result in the eyes of both the patient and the plastic surgeon. Although many theories about the etiopathology have been described for the CC, the real factors are still in study. A lower rate of CC in polyurethane breast implants was found compared to other types of implants, this hypothesis was based on the interwoven disposition of collagen fibers caused by the polyurethane rough surface and degradation. The main objective of this study was to perform histologic and histochemical analysis of the capsule formed around polyurethane-coated implants over the long term and to identify potential alterations related to healing and inflammation. Method: Histologic and histochemical evaluation of 37 capsule fragments from polyurethane-coated breast implants. The fragments were obtained during the replacement or explantation procedures in 20 patients. The evaluation was performed using H&E, Masson's Trichrome, Picrosirius Red, SMA, CD68, and TGF β staining. The patients were divided into 3 groups according to the time of the implant: up to 5 years, from 5 to 10 years and more than 10 years. Results: The histologic data revealed a characteristic and almost constant inflammatory process during the period of implant permanence. The CD68 expression evaluation, showed a significant difference between Group 1 and Group 3. The SMA expression showed significant differences between Groups 1 and 2 and between Groups 1 and 3. There was no significant variation between groups in the TGF-beta evaluation. Capsular contracture was almost exclusively an indication for replacement in Group 3. Conclusion: The histologic and immunohistochemistry alterations found among the groups are not directly related to capsular contracture, scarring alterations, or malignant lesions of the capsule.

Keywords: breast implants, implant capsular contracture, polyurethane-coated implants, breast surgery, cosmetic plastic surgery, plastic surgery.

FIGURAS

Figura 1: Estrutura histológica da cápsula	26
Figuras 2 A e B: Contratura capsular grau 4 de Baker – cápsulas direita e esquerda, contendo os implantes	31
Figura 3 A e B: Marcação do local de retirada e colocação do fragmento em recorte de papel.....	39
Figura 4: Indicação da troca de implantes nos grupos	42
Figura 5: Distribuição do infiltrado celular mononuclear	44
Figura 6: Tecido linfóide e cristalóides.....	45
Figura 7: Fibroblastos, miofibroblastos e fibrilas	46
Figura 8: Metaplasia sinovial de aspecto condróide.....	47
Figura 9: Padrão de distribuição dos tipos de colágenos.....	49
Figura 10: Distribuição de fibras colágenas na luz polarizada pela coloração Picrossirius Red.....	50
Figura 11: Detalhes da disposição de fibras colágenas	51
Figura 12: Distribuição do colágeno	52
Figura 13: A e B: Quantificação dos colágenos I e III.....	53
Figura 14: Expressão do CD68	55
Figura 15: Quantificação da intensidade de imunofluorescência - CD68	56
Figura 16: Expressão do SMA.....	58
Figura 17: Quantificação da intensidade de imunofluorescência - SMA	59
Figura 18: Expressão do TGF β	61
Figura 19: Quantificação da intensidade de imunofluorescência - TGF- β	62

TABELA

Tabela 1. Tempo de permanência com o implante e a divisão em grupos	38
---	----

SIGLAS e ABREVIACÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASIA	<i>Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants</i>
BIA-ALCL	<i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>
CC	Contratura capsular
CD68	<i>Cluster of Differentiation 68</i>
CE	<i>Conformite Europeenne</i>
FDA	<i>Federal Drugs and Administration</i>
H&E	Hematoxilina e Eosina
IHQ	Imuno histoquímica
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISAPS	<i>International Society of Aesthetic Plastic Surgery</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>
PU	Poliuretano
SMA	<i>Alpha-Smooth Muscle Actin</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β	<i>Transforming Growth Factor-β</i>
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	16
2.1 História dos Implantes.....	16
2.2 Evolução	19
2.3 A Cápsula	25
2.4 A Contratura Capsular.....	28
2.5 O Poliuretano	32
3. OBJETIVO	37
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	37
4.1 Pacientes	37
4.2 O ato cirúrgico.....	39
4.3 Avaliação histológica	39
4.4 Imunofluorescência.....	40
4.5 Análise estatística	41
5- RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO.....	65
7. CONCLUSÃO	71
8. REFERÊNCIAS	72
9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	80
10. ANEXOS	81

1. INTRODUÇÃO

Vários poetas já tentaram definir a beleza, mas ainda não conseguiram. “Acredito que nada é mais difícil do que conceituar a beleza. Parece-me impossível defini-la, enquanto sinto tão fácil reconhecê-la quando a vejo”. (PITANGUY, 1991).

A mama da mulher é sinônimo de feminilidade e muita atenção por parte da estética é dedicada a ela. Qual o tamanho ideal, qual a melhor forma? (RAMACHANDRAN, 2008). Uma grande parte dos seres humanos está em busca de uma forma física que corresponda à sua maneira de pensar, à sua visão de si mesmo, ao momento da vida, ao seu lugar geográfico e às pessoas ao seu redor. Diferentes povos têm diferentes conceitos de beleza. A forma do corpo e sua aparência são importantes para a autoestima e para a aceitação do indivíduo por seus pares. "A busca da cirurgia plástica emana de uma finalidade transcendente. É a tentativa de harmonização do corpo com o espírito, da emoção com o racional, visando estabelecer um equilíbrio que permita ao indivíduo sentir-se em harmonia com sua própria imagem e com o universo que o cerca." (Pitanguy, 2010).

Plastikos é a palavra grega que quer dizer moldar, dar forma. A cirurgia plástica tem um longo histórico em sua vertente reconstrutora, corrigindo defeitos congênitos, sequelas de traumas, como também na parte estética, modificando o que é desagradável aos olhos (FOSNOT, KOVACH, SERLETTI, 2011).

A procura de um substituto para a glândula mamária tanto após as ressecções, como nas hipoplasias e hipotrofias tem uma longa história com vários insucessos, até o advento dos implantes de silicone (REBELLO, 1993). Desde que foi idealizada, a mamoplastia de aumento, com inclusão de implantes de silicone, se mantém como a segunda operação estética mais realizada no mundo, perdendo apenas para a lipoaspiração (ISAPS, 2023). De acordo com a ISAPS, em 2023 foram realizadas 3.818.107 cirurgias sobre a mama feminina, e dessas, 504.690 foram efetuadas no Brasil, (DARONCH; MARCANTE; PALHARES, 2023, DE SÁ; ALBELAEZ, 2019) que ocupa o segundo lugar na estatística mundial.

Em um artigo publicado em 2014, o FDA estimou que entre 5 e 10 milhões de mulheres no mundo têm implantes mamários (COHEN, 2014).

Credita-se à mídia, à influência da globalização cultural, e ao fácil acesso à informação pelos meios de comunicação, a mudança dos padrões quanto à forma ideal para as mamas femininas. Nos anos 60 era considerado ideal ter mamas pequenas. Em seus anos de fama, a modelo Twiggy foi considerada um ícone de beleza com sua magreza extrema e suas mamas quase inexistentes. Ao longo do tempo, a mudança deste padrão motivou um aumento substancial nas solicitações para operações de inclusão de implantes, chegando algumas vezes a aberrações.

Outras indicações para os implantes são a hipomastia, a assimetria mamária, alterações da parede do tórax, reconstruções pós mastectomias, porém a mais frequente continua sendo o desejo feminino de aumentar as mamas, seja por demandas psicológicas ou a simples vontade de ter mamas maiores (PITANGUY, 2010; CALAES; MORA; BASSO, 2020).

Para as mulheres, a mama, símbolo importante da feminilidade, sexualidade, e maternidade, é um dos elementos mais importantes do seu bem-estar, e do seu equilíbrio psicossocial. Quase sempre elas são as mais frequentemente envolvidas pela pressão social, acrescida dos apelos masculinos, para que tenham um corpo perfeito (PITANGUY, 2010). Esta pressão faz com que muitas vezes as pacientes estendam seus limites, percam a noção da realidade e se aventurem em procedimentos, sem indicação, realizados por médicos e, perigosamente, também por outros profissionais sem a formação adequada e sem a necessária habilitação para tal prática.

Até o aparecimento do implante de silicone, várias técnicas de aumento das mamas foram utilizadas. O primeiro implante de silicone para aumento das mamas foi realizado em Houston, no Texas, nos Estados Unidos da América, em 1962. Frank Gerow e Thomas Cronin propuseram a operação inovadora a uma mulher jovem, mãe de seis filhos que se tornou então a primeira a ter os seios aumentados com implantes de silicone (GABRIEL; MAXWELL, 2015). Pouco tempo depois, a operação foi considerada um sucesso. A relativa ausência de complicações fez com que a partir de 1963, os implantes de silicone passassem a ser comercializados em larga escala estendendo-se para vários países, o Brasil inclusive. Aconteceu então, uma revolução na cirurgia do aumento das mamas (PITANGUY, 2010, GABRIEL; MAXWELL, 2015).

Apesar da aparente benignidade da operação, ela não é isenta de risco. Mesmo com os crescentes estudos e entendimentos das boas práticas cirúrgicas (FERRAZ, 2006, CALOBRACE; STEVENS; CAPIZZI *ET AL.*, 2018) a complicação mais comum resultante dos implantes de mama, é a contratura capsular (CC), que motiva uma reoperação para troca dos implantes, ainda em níveis bastante altos (27 a 29,1 %), embora outras publicações apontem taxas bem menores entre 6.7 e 14.7% (TEBBETTS, 2004). Estudos do FDA relatam que quanto maior for o tempo que uma mulher tem o implante de silicone, maior é a possibilidade de desenvolver complicações.

A contratura capsular é um fenômeno complexo caracterizado por uma reação inflamatória intensa levando à fibrose, seguida de contratura (SOOD; XUE; SANGIOVANI *ET AL.*, 2017). O mecanismo exato que leva ao aparecimento desta complicação ainda não é totalmente conhecido. Pesquisas sugerem alguns fatores como infecção, mesmo as subclínicas, presença de biofilme (película viscosa que serve de proteção para uma comunidade microbiana em superfícies), hematomas no pós-operatório, irradiação, o hábito de fumar, o tipo de incisão (periareolar ou transareolar) e o espaço onde o implante será colocado (subglandular ou não), entre outros, parecem contribuir para o desenvolvimento da CC (GABRIEL; MAXWELL, 2015; CASTEL; SOON-SUTTON; , DEPTULA P, 2015; CIFUENTES; DAGNINO; RADA *ET AL*, 2017; GIACOMAZZO; SAKAI, GANDOLFI; *ET AL*, 2022).

Estudos sugerem que complicações mais graves podem ocorrer. O linfoma de células T da mama (ALCL), embora muito raro (estimado em 2,8:100.000), tem sido relatado. Até janeiro de 2020, um total de 733 casos foram descritos no mundo (DURÃES; SARTÓRIO; FERREIRA *ET AL.*, 2021). A fisiopatologia do aparecimento do ALCL ainda não está bem clara, contudo, a teoria mais aceita é a de que os implantes mamários com maior área de superfície levariam à formação de maior biofilme por maior adesão bacteriana, gerando inflamação crônica mais intensa, disparando o gatilho para a transformação maligna das células T. (ZAHDI; TREVISAN; SOUZA *ET AL.*, 2023). Esta doença pode ter dois cursos. A apresentação mais comum é o derrame tardio, onde a doença se instala ao redor do implante e outra infiltrativa, com massas palpáveis (DURÃES; SARTÓRIO; FERREIRA *ET AL.*, 2021; REAL; RESENDES, 2019). É um quadro de desenvolvimento indolente. Pode ser confundido com um seroma de apresentação tardia, e recomenda-se que o líquido aspirado seja

enviado para citologia e cultura antes de alguma medida terapêutica (SMITH; GRAY, 2014). Embora a maioria das mulheres com implantes mamários não tenham complicações graves, até 20% das mulheres precisam remover seus implantes dentro de oito a 10 anos, devido a complicações, de acordo com o FDA. (ZAHDI; TREVISAN; SOUZA *ET AL.*, 2023).

Um estudo em longo prazo é essencial para compreender a evolução das respostas biológicas aos implantes revestidos de silicone ao longo do tempo. Processos como inflamação crônica, remodelação da matriz extracelular, deposição e organização do colágeno, bem como a ativação prolongada de miofibroblastos, podem levar a complicações tardias, como contratura capsular e degradação do material do implante. Fatores como a influência do tempo na expressão de incluindo SMA, o TGF- β , e a persistência de células inflamatórias, como os macrófagos CD68+, só podem ser avaliados de maneira abrangente com um acompanhamento prolongado. Esses dados são importantes para prever a segurança e a durabilidade dos implantes, contribuindo para avanços na biocompatibilidade e no desenvolvimento de novas estratégias para minimizar reações adversas.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 História dos Implantes

A primeira comunicação de uma operação para aumento das mamas data de 1895 quando Vincenz Czerny, cirurgião oncologista e ginecologista descreveu ter inserido um grande lipoma do dorso na loja mamária de uma paciente submetida à mastectomia, “para corrigir a assimetria”, (GABRIEL; MAXWELL, 2015; JOHNSON, 2013).

Nos primeiros anos que se seguiram aos procedimentos para aumento das mamas, tais operações foram permeadas por inúmeros erros e falsas teorias.

No final dos anos de 1890, alguns cirurgiões usaram parafina sólida para preencher o vazio da loja mamária e aumentar o volume da mama. Em 1904 aplicavam injeção de parafina no parênquima mamário, o que, além, de não dar certo, provocou o

aparecimento de algumas doenças graves como os *parafinomas* – tumores sólidos de parafina, que em alguns casos provocou a morte por embolia pulmonar e cerebral. (PITANGUY; AMORIN; FERREIRA, 2010; JOHNSON, 2013; BOZOLA, 2020). A partir de 1920 seu uso foi radicalmente proibido nos Estados Unidos e Europa.

Depois da parafina os cirurgiões passaram a usar injeções de gordura acreditando que a gordura daria uma aparência mais natural às mamas. Inicialmente o procedimento teve ótimos resultados, mas infelizmente essa ideia também não deu certo porque o corpo absorvia a gordura deixando a mama com uma aparência ainda pior (JOHNSON, 2013). Atualmente, com o aperfeiçoamento da técnica, o enxerto de gordura tem sido cada vez mais usado em cirurgias de reconstrução da mama, em pequenos aumentos ou complementações estéticas.

Após as muitas complicações apresentadas pela colocação de materiais sólidos como teflon, esponjas de polivinil e outros, nas décadas de 1950 e 1960 esses métodos foram proibidos e abandonados (GABRIEL; MAXWELL, 2015). Em seguida foi a vez da injeção de materiais semissólidos, que incluíam aplicação diretamente no parênquima mamário de epóxi (plástico termofixo), cera de abelha e petróleo em gel.

Em 1961, apareceram os primeiros relatos sobre o uso da injeção de silicone líquido. Todos esses materiais injetados promoviam o aparecimento de alto índice de complicações como a formação de um tumor (siliconoma) constituído por um aglomerado de histiócitos e macrófagos provocando em muitos casos dor intratável e obrigando, por vezes, à mastectomia para tratamento da complicação (MAXWELL; GABRIEL, 2009). Outras complicações incluíam infecção, formação de granuloma e mesmo necrose tecidual (REGNAULT; BAKER; GLEASON *ET AL.*, 1972). Estes métodos foram abandonados pelos grandes índices de complicações.

As pesquisas continuaram e a procura por um material possível de ser implantado continuou até 1962 quando Cronin e Gerow após apertar uma bolsa de sangue, tiveram uma visão sobre como poderiam aumentar as mamas. Apresentaram, então, um implante com dois componentes: um envoltório fino e macio constituído por um polímero com propriedades elásticas, preenchido por solução salina ou silicone gel (GABRIEL; MAXWEL, 2015; CALAES; MORA; BASSO *ET AL.*, 2020).

O fim dos anos 1950 foi repleto de referências culturais que conduziram a sociedade a um ideal de mamas grandes. (BOWES, 2010). Algum tempo depois, em 1963, o real impacto da novidade começou a ser percebido quando uma equipe apresentou seus resultados à Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica. "O mundo da cirurgia plástica ficou absolutamente em chamas de entusiasmo" (BOWES; HEBBLETHWAITE, 2010). Nos Estados Unidos, o momento da inovação não poderia ter sido melhor. Estava criada a primeira geração dos implantes de silicone.

Desde o primeiro tipo de implante mamário até hoje, vários fabricantes entraram no mercado e segundo McNamara e Midleton, em 2000, havia mais de 240 tipos diferentes de implantes (JOHNSON, 2013) Durante esse tempo houve uma melhora significativa nos materiais utilizados. O avanço da indústria proporcionando maior segurança aos pacientes, talvez seja o principal fator para a grande procura e realização desta operação. Entretanto, embora haja uma certa tendência a se minimizar a importância da cirurgia estética para aumento das mamas, é preciso enfatizar que como qualquer operação, esta, também tem riscos e complicações.

Existem vários tipos de implantes de silicone no mercado e são atualmente os dispositivos mais usados e mais aceitos para aumento de mamas (HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015). Os implantes podem ser classificados de acordo com o tamanho (medida da base, projeção e volume), com a forma: redondos ou ovais; com a textura do envoltório: lisas, rugosas e revestidas de poliuretano; ou de acordo com a substância que preenche o implante: solução salina ou silicone gel (CIFUENTES; DAGNINO; RADA, 2017, HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015, COHEN, 2014, REBELLO, 1993). Por décadas os implantes de mama vêm sendo utilizados para aumento ou para reconstrução nos casos de mastectomia ou defeitos congênitos (BACHOUR; VERWEIJ; GIBBS, 2018), e o preenchido por silicone gel (MIDDLETON; MCNAMARA, 2000) continua sendo o mais utilizado.

O silicone, composto semi-orgânico (aqueles que não possuem átomos de carbono em sua cadeia principal) é um polímero de dimetilsiloxane com diferentes graus de viscosidade, dependentes do tamanho do polímero, variando de um líquido fluído a um elastômero de maior densidade. Tudo começou com o silício, do latim *sílex* (sílica) ou pedra dura, o segundo elemento mais abundante da terra, constituindo 27% da crosta terrestre. O silício é um dos componentes do polímero silicone que é usado em

diversas áreas como monocomponente ou agregado a outros produtos. A cadeia principal do silicone é constituída de átomos de silício alternados com átomos de oxigênio. É um polímero estável e de grande resistência ao calor. Além disso, é ainda inodoro, insípido, incolor, hidrofóbico, antiespumante, não aderente e biocompatível. Acredita-se que seu uso ocorra em mais de 10 mil produtos.

O interesse no uso de implantes de silicone surgiu depois da II Grande Guerra Mundial, e inicialmente foram usados como próteses para testículos. Também é usado em brinquedos, bicos de mamadeiras, toucas de natação, borrachas de alta resistência, plásticos para equipamentos cirúrgicos, colas para vedação, bolsas de sangue e derivados, tubos e seringas, no revestimento de agulhas e implantes em cirurgias plásticas, dentre outros (HAJDU; AGMON-LEVIN; SHOENFELD, 2011).

2.2 A Evolução

Infelizmente, a primeira geração de implantes de silicone apresentou uma incidência muito alta de CC (GABRIEL; MAXWEL, 2015). O envoltório era permeável o que permitia a difusão do silicone para o parênquima mamário, linfonodos axilares e tecidos vizinhos produzindo vários granulomas (BRODY; DEAPEN; TAYLOR *ET AL.*, 2015).

O implante mais usado na época era o de superfície lisa. Pela grande incidência de CC encontrada no pós-operatório tornou-se uma necessidade descobrir um material que pudesse ser usado sem os altos índices de CC relatados até então (FRAME, KAMEL; OLIVAN; CINTRA 2015). Surgiu então a segunda linha de implantes: o envoltório era ainda mais fino e sem nenhuma costura. Tinham forma arredondada para promover uma maior semelhança com a mama, eram preenchidos com um silicone menos viscoso e no tato, se pareciam mais com as mamas naturais (GABRIEL; MAXWEL, 2015). Entretanto, logo surgiram os problemas. Como o envoltório era muito fino, com o tempo, também permitia o vazamento de micromoléculas de silicone para o espaço ao redor do implante. Os índices de CC permaneciam altos (BOZOLA, 2020).

Em 1970 surgem os primeiros trabalhos sobre a inclusão de implantes revestidos de poliuretano e Ashley (1970) publica o primeiro artigo sobre este tipo de implante, onde

acompanhou as pacientes por pouco tempo (1 ½ ano) e não encontrou, nesse tempo, nenhuma complicação.

Ainda em busca do implante perfeito, nos anos 1980, agora focados na resistência e na permeabilidade do envoltório, os fabricantes desenvolveram um implante cuja cápsula era constituída de várias camadas de um polímero de silicone o que em teoria reduziria o problema de vazamento, ruptura, e migração do silicone gel que preenchia os implantes para os tecidos próximos.

Em 1980, Ralph Nader, ativista político dos direitos humanos, nos Estados Unidos, fundador do Health Research Group (Nader,1980), reuniu inúmeras evidências de que todos os implantes de silicone para as mamas seriam prejudiciais à saúde, e os recobertos com poliuretano seriam particularmente nocivos. Seriam causadores de várias complicações e estariam ligados ao aparecimento de um tipo raro, mas muito agressivo de câncer (SPURGEON, 1991).

Até aqui os implantes não estavam submetidos à vigilância do Food and Drug Administration (FDA) – o órgão americano de regulação, ligado à saúde – porque não eram classificados como dispositivos médicos (MAXWELL; GABRIEL, 2009, JOHNSON, 2013). Em 1976, o Congresso Nacional Americano promulgou uma emenda que dava ao órgão, o direito e poder de investigar e objetivar a segurança e a capacidade de produzir o efeito anunciado de todos os dispositivos médicos, agora incluindo os implantes de mama que nesta época já eram produzidos e colocados cirurgicamente há 15 anos.

Após muita especulação, o órgão regulador passou a intervir também sobre os implantes de silicone sob a alegação de que seu uso era danoso para a saúde e possivelmente causador de câncer e doenças inflamatórias. Em 1982, o FDA orientou que os fabricantes de implantes de silicone provassem que estes eram seguros, antes que fossem disponibilizados no mercado. Ainda demorou quase 10 anos para que em abril 1991, o FDA fizesse a primeira interferência pública ao concluir que os estudos publicados não apresentavam dados suficientes para aprovação do uso. (SPURGEON, 1991, JOHNSON, 2013, REBELLO, 1993, GABRIEL; MAXWELL, 2015). Esse período ficou conhecido como “período de moratória dos implantes”.

O FDA proibiu o uso de todos os implantes com silicone gel, a princípio, temporariamente, mas exigiu que fossem retirados do mercado e que os fabricantes os submetessem a testes que comprovassem sua segurança e eficácia. A principal questão em relação aos implantes revestidos de poliuretano era que o 2,4 TDA (toluenodiamina), um dos produtos de degradação do poliuretano que revestia o implante, seria um indutor do aparecimento de câncer (estudos feitos em animais) (SPURGEON, 1991), além da possibilidade de desenvolvimento de doenças autoimunes. O uso dos implantes ficou restrito em centros de pesquisa para reconstrução da mama pós câncer ou para grandes deformações do tórax, permanecendo sua utilização como “dispositivos sob investigação”. Esta cláusula, somada a todos os processos de pacientes contra os fabricantes, levou a maior empresa americana fabricante de implantes à falência. (JOHNSON, 2013; PALLEY, 1995).

No mesmo ano, na Inglaterra os implantes de silicone também foram proibidos, mas tiveram a proibição suspensa em 2005. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 2005 (MHRA).

Em 1995 o FDA reafirma a conclusão sobre a segurança dos implantes revestidos de poliuretano (CASTEL, 2015) e que a possibilidade de as pacientes desenvolverem câncer quando em uso de implantes é mínima. Não há recomendação pelo FDA de retirada dos implantes pelo risco da complicação, se a paciente não apresenta sintomas (FDA, 2024)

Em maio de 2000, o FDA liberou os primeiros estudos sobre o uso de implantes salinos e sua utilização para qualquer tipo de indicação, mas somente para mulheres maiores de 18 anos se a indicação era aumento das mamas (FDA, 2011).

Depois de 14 anos de estudos e revisões, em novembro de 2006, o uso dos implantes com gel de silicone foi autorizado para dois fabricantes americanos, que deveriam continuar os estudos para provar a eficácia de tais dispositivos. Era a primeira vez, desde a moratória em 1992, que implantes de mama preenchidos de silicone estavam liberados para o uso. As candidatas tinham que ter pelo menos 22 anos nos casos de aumento das mamas (FDA, 2011, JOHNSON, 2013). Nesta época os implantes também foram relacionados a um aumento do índice de suicídio quando comparado à população geral, mas o relatório do FDA isentou os implantes desse peso,

concluindo que os índices se deviam muito mais a fatores socioeconômicos e problemas de autoestima do que aos implantes (JOHSON, 2013).

Em janeiro de 2011, o FDA liberou um relatório de segurança afirmando que “os implantes de silicone são relativamente seguros” e autorizou sua fabricação por algumas empresas. Na mesma época, muitos estudos depois, sem se achar nenhuma evidência forte da relação de causa e efeito com câncer no uso dos implantes de silicone, o FDA liberou uma nota afirmando que “baseados na revisão da literatura, conclui-se que as mulheres portadoras de implantes mamários de silicone podem ter um risco minimamente aumentado de desenvolverem linfoma anaplásico de células gigantes ao redor do implante e devem ser mantidas em acompanhamento constante. Na verdade, o risco é tão pequeno que os riscos da retirada do implante podem ser maiores do que mantê-los” (FDA, 2011).

Segundo o FDA os implantes não têm duração ilimitada. Quanto maior for seu tempo de uso, maiores são as possibilidades de complicações e maiores as chances de ter que retirá-los.

Nos últimos dez anos, entretanto, os cirurgiões estão mais atentos à essa possibilidade, que pode ocorrer também com os implantes preenchidos com solução salina. Atualmente, o FDA exige que essa observação esteja escrita na caixa do implante (COHEN 2014). Finalmente em junho de 2013, o FDA aprovou a fabricação de um implante de silicone que utiliza um gel de silicone mais coesivo, mais firme.

No Brasil e na maioria dos países, na Europa, os implantes nunca foram totalmente proibidos. Cirurgiões Plásticos com larga experiência em implantes como Pitanguy, Rebello e outros, foram fundamentais afirmando que não havia problemas com os implantes.

No Brasil, em 2011, após a descoberta do uso de silicone industrial em algumas marcas de implantes, houve a criação de uma nova legislação para proteção das pacientes. Além da necessidade de serem aprovados pela ANVISA os implantes e seus processos de fabricação devem ser avaliados pelo INMETRO periodicamente. (ANVISA, 2013).

A produção de implantes cresceu, quase que exponencialmente, em todo o mundo. Atualmente no mercado há vários fabricantes produzindo diferentes tipos de implantes

(HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015, COHEN, 2014). No mercado mundial há três tipos: com revestimento liso, texturizado e de poliuretano. No liso, como o nome indica o envoltório é de silicone totalmente liso. No texturizado, o invólucro sofre um processo para criar alterações de relevo na superfície e no terceiro, o implante tem como revestimento uma camada de poliuretano aderida (FRAME, 2015; MAXWELL; GABRIEL, 2015).

Implantes preenchidos por solução salina foram desenvolvidos por Robert Hamas em 1992, após a moratória do silicone pelo FDA e disponibilizados para o público em 2006 (RBCP ONLINE, 2014). Sua implantação é feita em um ato cirúrgico e eles podem ser preenchidos posteriormente como nos expansores de tecido ou podem ser implantados já no tamanho escolhido. Podem se apresentar em várias formas e texturas. Nunca ganharam a popularidade dos implantes de silicone porque as usuárias afirmam que eles parecem “menos naturais”, além disso, é possível perceber o movimento da solução salina. Em alguns casos, pode-se ouvir-se o som do líquido movimentando-se. Sua grande vantagem é que em casos de vazamento, o próprio corpo é capaz de absorver a solução, sem prejuízo (HEADON; KASSEN; MAKBEL, 2015). Tiveram sucesso quando o FDA proibiu o uso de implantes preenchidos com silicone (JOHNSON, 2013), e ainda são uma opção comumente utilizada por muitos cirurgiões nos Estados Unidos. Não estão, entretanto, isentos de provocar a CC e outras complicações.

O resultado da aparência das mamas após o implante depende da interação dinâmica entre alguns fatores: O tecido conjuntivo ao redor, o próprio parênquima nos casos de aumento das mamas, e das características próprias do implante: a superfície, o tipo de substância que o preenche, o envoltório e a forma do implante. Além de tudo isso, também depende da técnica utilizada. A colocação pode ser: subglandular, submuscular, subfascial ou em plano duplo (GABRIEL; MAXWELL, 2015, JOHNSON, 2013).

O tipo de superfície dos implantes também parece estar envolvido no aparecimento da CC. Vários estudos concluíram que os implantes texturizados estão associados a um índice menor de CC quando comparados aos lisos (SCHAUB; AHMAD; ROHRICH, 2010, STEVENS, 2013). Minami (2006) em seu trabalho afirma que a

superfície rugosa quebra as forças das linhas de fibroblastos agregados ao redor do implante, e por isso os índices de CC seria menor.

Estudos em animais mostraram que a cápsula desenvolvida nos casos de implantes lisos é mais espessa e tem a concentração de colágeno aumentada, sob forma de cadeias planas (TAVARES FILHO; CUZZI; FRANCO D *ET AL.*, 2012, HU; JACOMBS; VICKERY, *ET AL.*, 2015), já as cápsulas nos implantes texturizados apresentam a formação de diferentes forças e direções. (SIMON, 2015), talvez também responsável pela aparência mais uniforme da mama (POMPEI; ARELLI; AMBARDI, 2012).

Vasquez (PELLON, 2007) em seus trabalhos analisando a CC das pacientes com implantes revestidos por poliuretano relatou incidência baixa de CC. Para tal apresentou uma hipótese: a desagregação do poliuretano faz com que seus fragmentos sejam mantidos dentro da cápsula fazendo com que as fibras colágenas se entrelacem. A análise histológica mostrou que há menos tecido fibrótico e menos colágeno do que nos outros tipos de implantes. Castel (SOON-SUTTON T; DEPTULA *ET AL.*, 2015) em seu estudo, não encontrou fragmento algum do envoltório de poliuretano no momento do explante, nove anos após o implante e foi após esse período que ele encontrou um aumento na incidência e na gravidade da contratura capsular.

As preocupações anteriores de que o produto de degradação do poliuretano (2-4 toluenodiamina) estivessem ligados ao aparecimento do câncer foram descartadas (Simon, 2015). Os trabalhos publicados não concluíram que o implante de silicone tem relação direta com a carcinogênese e o aparecimento de doenças autoimunes. (HAJDU; AGMON-LEVIN; SHOENFELD, 2011).

Os estudos implicando a técnica operatória utilizada como facilitador para o desenvolvimento de CC ainda não foram conclusivos. Nas observações de Simon houve um aumento dos índices de CC quando foi usada a técnica transareolar. A causa alegada foi a contaminação do implante pelas bactérias que colonizam os ductos mamários. A CC ocorreu a despeito de ter sido usado antibióticos durante a operação e do implante ter sido lavado com solução antisséptica antes de ser colocado em sua loja (SIMON, 2015). Entretanto, os resultados são conflitantes com trabalhos relatando não haver diferença estatística quanto ao local da loja receptora do implante (CODNER; MEJIA; LOCKE *ET AL.*, 2011) e sugerindo que mais meta

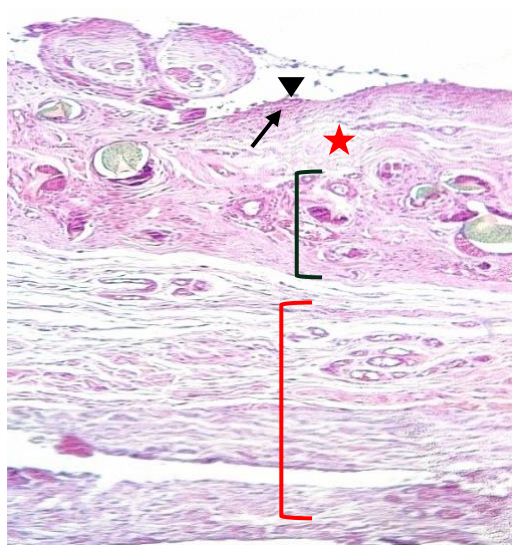
análises devem ser feitas para que seja possível avaliar o real impacto da loja onde se colocar o implante. A segurança e a longevidade dos implantes continuam objeto de estudos. (GABRIEL; MAXWELL, 2015).

2.3 A Cápsula

Todos os materiais implantados no corpo humano sofrem um processo de formação de cápsula fibrosa em seu entorno. Enquanto em operações ortopédicas essa cápsula fibrótica formada é importante para a fixação da prótese, o mesmo não ocorre nos implantes de mama, já que é importantíssimo preservar a sua maciez, elasticidade e a forma natural.

A cápsula representa na verdade um processo de reparação normal dos tecidos que se torna hiper-reativo, interagindo com células inflamatórias (SOOD; XUE; SANGIOVANI *ET AL.*, 2017). Na maior parte das vezes ela é fina, macia e não causa deformidades. (BACHOUR; VERWEIJ; GIBBS *ET AL.*, 2018). Se por um lado a fibrose ajuda a manter o implante bem posicionado, seu excesso causa um grande problema (HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015). O Implante é reconhecido pelo organismo como não próprio e a reação natural do organismo é proteger o hospedeiro produzindo uma reação contra o corpo estranho, de defesa, na tentativa de isolar o elemento, no caso das mamas, o implante. Essa reação é inata, acontecendo com qualquer material inerte. A formação de uma cápsula sempre ocorre, mas só algumas pacientes desenvolverão um excesso de tecido fibrótico (Fig. 1).

Figura 1- Estrutura histológica da cápsula



Epitélio (triângulo)

Membrana basal (seta)

Íntima:

subepitelial (estrela)

intermediária (colchete preto)

profunda (colchete vermelho)

Estrutura histológica da cápsula - Epitélio (triângulo), Membrana basal (seta), Íntima: subepitelial (estrela) intermediária (colchete preto), profunda (colchete vermelho). Coloração HE, aumento: 200X, Fonte: Autor 2024

Acredita-se que na CC aconteça uma reação de corpo estranho exagerada, com muito colágeno, na qual o sistema imunológico tem papel bastante relevante (CALAES; MORA; BASSO *ET AL.*, 2020).

A real incidência da CC é desconhecida. Trabalhos apresentando índices entre 2,8% e 20,4% já foram publicados (GUTOWSKI; MESNA; CUNNINGHAM, 1997). Outras séries mostram índices de 7,6%, e já foi descrito que ela pode ocorrer em até 30%. (GREWAL, 2013). Segundo Keneth, (1998), essa grande variação nos índices se deve à falta de padronização dos dados coletados e uso de metodologias equivocadas.

Em 1984, Brand, e outros depois dele (BUCKY; EHRLICH; SOHONI *ET AL.*, 1994) publicaram estudos sobre avaliação das cápsulas mostrando que o poliuretano causa uma reação inflamatória com migração de macrófagos e células gigantes multinucleadas que fazem fagocitose dos fragmentos do poliuretano formando microcápsulas que posteriormente são substituídas por fibroblastos e colágeno (CALAES; MORA; BASSO *ET AL.*, 2020).

Os estudos de Mendes (BINS-ELY; LIMA *ET AL.*, 2008) revelaram que o padrão histológico da inflamação que leva ao aparecimento da CC nos implantes de silicone é uma reação granulomatosa crônica do tipo corpo estranho, semelhante à que acontece com os outros tipos de implantes.

Historicamente têm sido publicados trabalhos que relatam que a reação exagerada do sistema imunológico é provocada pela presença de hematoma ou de infecção na loja do implante. Alguns estudos em animais mostraram que a presença de bactérias, especialmente o *Staphylococcus epidermidis*, podem acelerar o aparecimento de uma cápsula mais espessa com colágeno de alta densidade e aumento da angiogênese. (MARQUES; BROWN; CORDEIRO *ET AL.*, 2011). Outros estudos, entretanto, mostraram falhas nesta teoria quando avaliaram grupos de pacientes que apresentaram CC e que seus implantes haviam sido lavados com solução de antibióticos e as pacientes receberam antibióticos por via venosa. Comparadas com um grupo em que essa conduta não havia sido instituída, não houve diferença estatística nos resultados. (STEIRT; BOYCE; SORG, 2013). Em um trabalho de meta-análise, Driane (2017) concluiu que a irrigação com substâncias antimicrobianas aumenta a tendência ao desenvolvimento de CC. Ajdic (ZOGHBI; GERTH *ET AL.*, 2016) concluiu em seu estudo que a presença de infecção e a consequente resposta inflamatória talvez aumente o ritmo em que a CC se desenvolve, mas não seja a causa, de fato.

A etiologia e patogênese parecem ser multifatoriais, mas ainda não são totalmente claras (HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015). Calobrace (STEVENS; CAPIZZI, 2018), em sua análise de vários estudos clínicos identificou vários fatores como “de risco” para o desenvolvimento da CC, incluindo o local de inserção do implante, o tipo de envoltório, o tipo de incisão, o tamanho do implante, infecção, hematoma, seroma, irrigação da loja com antibióticos e até mesmo o uso de um *soutien* cirúrgico no pós-operatório. Mais recentemente a presença de biofilme vem sendo estudada como uma das causas de CC (AJDI; ZOGHBI; GERTH *ET AL.*, 2016). O biofilme é um conjunto de bactérias que se ligam a uma superfície como por exemplo os implantes causando uma inflamação crônica nos tecidos ao redor (AJDIC; ZOGHBI; GERTH *ET AL.*, 2016, VIRDEN; DOBKEN; STEIN *ET AL.*, 1992). No início dos anos 1970 havia dúvidas quanto ao processo de esterilização dos implantes, mas atualmente com o uso do óxido de etileno usado para a esterilização, na fabricação, houve uma significativa redução da presença de biofilmes (FRAME; KAMEL; OLIVAN; CINTRA, 2015). O parênquima mamário não é totalmente estéril. Os ductos são povoados por uma flora predominantemente constituída pelo *S. epidermidis*. Estudos mais recentes afirmam que a presença de um biofilme (bactérias encapsuladas por polissacarídeos), que é

muito resistente ao uso de antibióticos e aos antissépticos, causam inflamação crônica ao redor do implante, permitindo que as bactérias fiquem firmemente aderidas a ele e aos tecidos vizinhos levando a uma subsequente inflamação crônica acabando por induzir um processo de contratura capsular (SOOD; XUE; SANGIOVANI 2017; CHONG; DEVA, 2015). A presença desse biofilme tem sido reconhecida como um grande fator predisponente da contratura (Chong; Deva, 2015).

Em 2011, Schoenfeld e Agmon-Levin (2011) descreveram a síndrome autoimune induzida por adjuvantes (*Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants* – ASIA) que envolve um grupo de doenças imunomediadas entre elas a siliconose, relacionada ao silicone que está presente nos implantes mamários, onde haveria perda da tolerância imune em indivíduos geneticamente predispostos (GIACOMAZZO; SAKAI; GANDOLFI, 2022). Até o momento, no entanto, a associação entre implantes de silicone e os sintomas é incerta. (VOTTO JR; GROTH 2022).

Segundo alguns autores, o silicone não é considerado um material inerte. O gel pode migrar através da ruptura do elastômero ou até mesmo com sua membrana intacta – fenômeno chamado *gel bleed*. As partículas de silicone podem ser fagocitadas por macrófagos e desencadear resposta imune através da ativação de linfócitos B e T. Existe atualmente uma dificuldade de se identificar tais pacientes sob risco. Sugere-se avaliar com cuidado o implante de silicone nos pacientes com algum tipo de história autoimune. (CALAES; MORA; BASSO, 2020).

2.4 A Contratura Capsular

A inserção de qualquer implante pode estar associada a vários tipos de complicações. Pode acontecer a ruptura do implante, infecção, assimetria, encolhimento, mas sem dúvida a CC é a mais frequentemente comunicada (DUXBURY; HARVEY, 2016). É uma complicação imprevisível e um desafio após a colocação de um implante mamário (HWANG; SIM; HUAN, 2010). Ocorre com uma incidência que pode atingir 5% depois dos primeiros dois anos, como relatado em algumas séries. É um problema crônico e doloroso (EGEBERG; SORENSEN, 2016). Estudos sugerem que quanto maior o tempo decorrido desde a colocação do implante, maior é a possibilidade de desenvolver complicações ou resultados desfavoráveis (GABRIEL; MAXWELL, 2015, JOHNSON, 2013, HEADON; CASSEN; MOKBEL, 2015, BOZOLA, 2020).

Em um mundo ideal, qualquer implante, uma vez inserido no corpo humano, deveria ser incorporado biologicamente e seria bem tolerado sem que houvesse nenhum problema relacionado a ele. Desde a inserção do primeiro implante mamário eles têm sido criticados por desenvolverem doenças sistêmicas. A implantação de um material não biológico no corpo humano induz a uma reação inflamatória conhecida como “de corpo estranho” seguida do aparecimento de fibroblastos (BUI; PERRY; REN *ET AL*, 2015), gerando o aparecimento de uma cápsula, que inicialmente é de caráter benéfico isolando o material exógeno e mantendo o implante no lugar. O hospedeiro produz uma grande quantidade de tecido fibrótico, que na mama parece ser particularmente intensa e permanente. Mesmo após a destruição dos miofibroblasto por apoptose, e a força contrátil desaparecer, a cápsula formada por colágeno subsiste (BUI; PERRY; REN *ET AL*, 2015), e pode evoluir de forma rígida e causar constrição, com prejuízo do resultado estético pela deformação. Essa condição pode ser dolorosa e ser indicação de uma reoperação (LEITE 2013, HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015, BACHOUR; VERWEIJ; GIBBS *ET AL*, 2018).

A cápsula é uma hiper reatividade da cicatrização normal dos tecidos, interagindo com células inflamatórias. (SOOD, 2017). Se por um lado a fibrose ajuda a manter o implante bem posicionado, seu excesso causa uma grande cronicidade das reações inflamatórias e a autoimunidade. A formação de uma cápsula sempre ocorre, mas só algumas pacientes desenvolverão um excesso de tecido fibrótico. Acredita-se que na CC aconteça uma reação de corpo estranho muito exagerada, com muito colágeno, na qual o sistema imunológico tem papel bastante relevante.

O tecido inflamatório cicatricial, que é o constituinte das cápsulas, é composto de miofibroblastos, que são expressos pela presença de alfa actina do músculo liso. A actina e a miosina são as mais importantes proteínas envolvidas na contração do músculo liso, e desempenham grande papel na transformação de fibroblasto em miofibroblasto (fibroblastos contráteis), representam a chave para a contração na cicatrização das feridas. Estes são um tipo de fibroblastos capazes de acelerar a cicatrização das feridas por contração de suas bordas (CHERNG; YOUNG; HONGBAU, 2008), via actina e miosina. Uma vez completo o processo de cicatrização estas células são degradadas por meio de apoptose. Para os tecidos em regeneração,

está força de contração é benéfica, mas não quando se transforma em tecido fibrótico, como as cicatrizes hipertróficas. Estudos mostraram que nos tecidos fibróticos, há uma falha nessa degradação, com persistência e expansão da matriz extracelular (CHERNING; YOUNG; HONGBAU, 2008).

Em 2010 mais de 50 estudos controle já haviam sido publicados com conclusões controversas a esse respeito. Outros estudos de revisão dos primeiros demonstraram que os anteriores apresentavam muitos vieses, e, portanto, não eram confiáveis (BASSETTO; SCARPA; CACCIALANZA *ET AL.*, 2010). Nos ensaios realizados a partir de 2000 a maioria dos autores concorda que não há evidência entre o implante e o aparecimento de doenças do tecido conjuntivo (BASSETTO; VINDIGINI; SCARPA; DORIA *ET AL.*, 2010).

Tais questões têm sido permanentemente estudadas, já que a inserção de implantes mamários, na maior parte das vezes têm uma intenção cosmética, sendo a maior preocupação do cirurgião e do paciente, o melhor resultado estético (Berrino; Galli; Rainero; Santo, 1986).

Na década de 1980, Baker fez uma classificação da contratura, que é a tradicionalmente utilizada. A presença e a gravidade podem ser avaliadas pelo exame físico: aparência, textura e maciez. Para o diagnóstico da contratura capsular, a escala de Baker ainda é muito utilizada atualmente. Falta a ela, entretanto, solidez, por ser uma classificação bastante subjetiva baseada totalmente na impressão do cirurgião e não por dados objetivos (SOWA; YOKOTA; ITSUKAGE *ET AL.*, 2017, HEADON; KASSEN; MOKBEL, 2015, LEITE; SÁ; MARQUES, 2013, BACHOU; VERWEIJ; GIBBS *ET AL.*, 2018).

Escala de Baker:

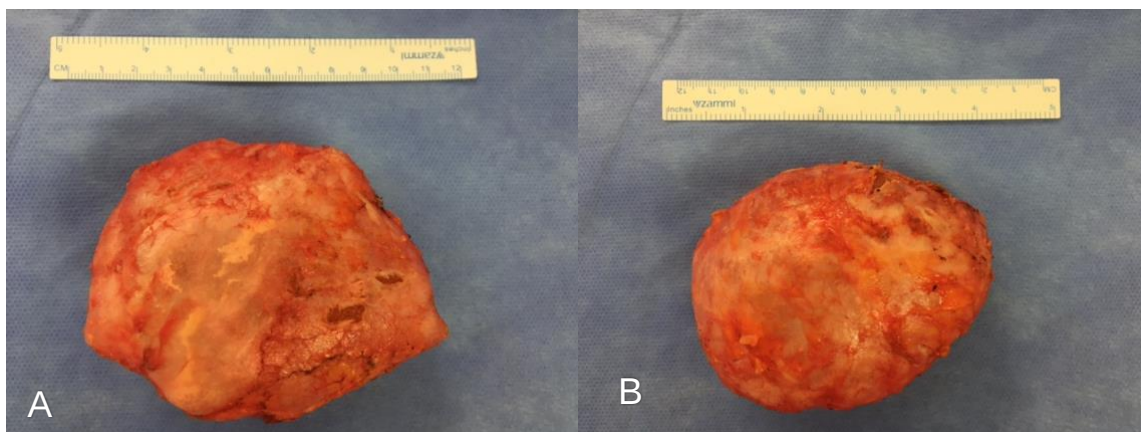
I – Sem achados clínicos significativos, aparência e tato totalmente naturais

II – Contratura mínima, a mama é menos macia que uma não operada, o implante não é visível, sem sintomas

III – contratura moderada, o implante pode ser palpável facilmente pela paciente e médico e pode estar com a forma distorcida e visível, pode haver dor

IV – Grande contratura, a mama é dura, dolorosa e com visível distorção da forma.

Figura 2 A e B: Contratura Capsular grau 4 de Baker



Contratura capsular grau 4 de Baker – cápsulas direita (A) e esquerda (B), contendo os implantes. Notar a alteração da forma. Fonte: Autor 2019

Uma outra classificação foi proposta por Wilflingseder, baseada em achados histopatológicos (LEITE; SÁ; MARQUES, 2013).

I – Cápsula fina e não contraída

II – Fibrose constritiva sem células gigantes

III – Fibrose constritiva com células gigantes

IV – Células inflamatórias, granulomas de corpo estranho, neovascularização.

Os estudos de Pranti (SCHEREMI; FICHTNER-FEILGL *ET AL.*, 2007) confirmaram haver uma correlação entre os achados histológicos e a classificação de Baker.

À luz da histopatologia verificou-se a influência do sistema imunológico. A composição celular mostra macrófagos, linfócitos e fibroblastos como os elementos principais. A quantidade de fibroblastos presentes parece estar relacionada com os graus da classificação de Baker, estando em grande número no grau IV. (BRAZIN; MALLIARIS; GROH *ET AL.*, 2014). Os fibroblastos produzem colágeno, que na cápsula se distribuem uniformemente. Quando ocorre a contratura as fibras colágenas estão espessadas e se distribuem em feixes perpendiculares aos fibroblastos produzindo

uma direção helicoidal à medida que a contratura piora (STEIERT; BOYCE; SORG, 2013).

Vários trabalhos já foram publicados comprovando, e recomendando os implantes revestidos com poliuretano. Bergmann, (TAMOURIDIS; LOHMEYER *ET AL.*, 2014) afirma que a maior superfície de cobertura, e melhor integração aos tecidos geram menos contratura capsular. Em consequência, o mau posicionamento também é menor (BERRINO, 1986). Segundo Brand (1984) a ausência de contratura está relacionada à microencapsulação dos fragmentos de degradação do poliuretano e as forças contráteis multidirecionais que tendem a se neutralizar umas às outras (DUXBURY; HARVEY, 2016). Entretanto há autores que em publicações datadas do início do uso desse tipo de implantes, afirmam que as complicações com seu uso são maiores do que seu benefício (BERRINO; GALLI; RAINERO; SANTO, 1986).

Alguns estudos referem uma dupla cápsula. Giot, (2015) descreveu uma cápsula formada por camadas, uma face voltada para o implante e a outra para os tecidos da loja do implante permeadas por um espaço que pode conter líquido em quantidades variáveis. Afirma também que essa “dupla” cápsula pode existir ao redor de todo implante ou apenas parcialmente. Afirma ainda que o movimento sutil entre as duas faces da cápsula poderia levar ao desenvolvimento de uma metaplasia secundária.

Giot, (2015) afirma também que o sucesso da colocação do implante e seu resultado estético é dependente da bioestabilidade do implante na loja onde foi inserido. Essa aderência do implante à loja foi descrita por Danino (ROCHER; BLANCHET-BARDON, 2001) como “efeito velcro”, e que foi por ele observado como mais intenso do que nos implantes texturizados. É essa bioestabilidade que impede o implante de se mover e fazer a mama perder sua aparência natural. Bassetto (VINDIGNI; SCARPA; DORIA, 2010) em seus estudos identificou metaplasia, fibrose e reação de corpo estranho sem diferenças estatísticas ao comparar cápsulas de implantes texturizados e com envoltório de poliuretano.

O Brasil continua a ser o país com maior utilização deste tipo de implante.

2.5 O Poliuretano

O poliuretano é um polímero termofixo formado pela reação de um poliálcool ou vários (um álcool com mais de dois grupos de hidroxila por molécula) com um ou mais

diisocianatos, na presença de catalizadores, que pode adquirir várias formas e texturas. O polioli é conhecido como segmento macio, e o isocianato como a parte dura do polímero. Por suas propriedades: menor peso, menor custo, memória elastomérica, grande variedade de textura, entre outras, é usado em larga escala em vários setores da indústria, inclusive a médica, por sua moderada biocompatibilidade. Entretanto, foram relatados problemas por seu uso em logo prazo *in vivo* (SANTERRE; WANG; LABER, 2005). O produto foi inicialmente desenvolvido como um substituto da borracha na segunda guerra mundial.

A introdução do implante revestido de PU data dos anos 1970 (ASHLEY, 1970, DUXBURY; HARVEY, 2016). Nessa época também foram lançados no mercado implantes com diversas formas, em tentativas de se alcançar uma aparência mais natural para as mamas. Considerado um grande progresso nos implantes de silicone, o revestimento de poliuretano vulcanizado determinou redução efetiva nos índices de CC, apesar de apresentar algumas dificuldades na inserção e retirada devido à sua adesividade (MIRÓ, 2009).

Naquela época, o maior impedimento para o uso de implantes revestidos com poliuretano, como relatado em vários estudos publicados, era a suspeita de que seus produtos de degradação estavam ligados ao aparecimento de câncer, entretanto, um estudo do FDA, publicado em 1997 mostrou que “o risco de câncer pela liberação de TDA pelo poliuretano dos implantes mamários é mínimo. O risco à saúde relacionado com a cirurgia para retirada dos implantes é bem maior” (FDA 1997). Em 1998 o estudo de Santerre (WANG; LABER, 1998) ratificou o postulado anterior do FDA que afirma que o 2-4 TDA não é um material relevante no que diz respeito à toxicidade e à carcinogênese.

Algo semelhante aconteceu no Reino Unido em 1992, mas com a criação do CE Marking em 1996, órgão europeu de aprovação de dispositivos médicos. Implantes foram incluídos e o uso de implantes cobertos com PU foi liberado. Essa liberação foi ratificada pelo Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, no Reino Unido, em 2005 (MHRA, 2005).

Embora muitas teorias já tenham sido descritas para a CC, sua real etiologia ainda está em estudo (EGEBERG; SORENSEN, 2016). Estima-se que em 10 anos metade das pacientes que receberam implantes de mama desenvolverão CC, e embora esse

fenômeno seja bastante conhecido com os implantes preenchidos com silicone, a CC também acontece com os preenchidos com soro fisiológico (FERNANDES; SALINAS; BROELSCH *ET AL*, 2014).

A conexão teórica entre os implantes de silicone e o aparecimento de uma doença autoimune foi descrita pela primeira vez em 1984 (JOHNSON, 2013). Em 1999, nos Estados Unidos da América, foi publicada uma grande revisão da literatura categorizando as complicações advindas dos implantes de silicone em dois tipos: locais e sistêmicas. Concluiu que a maior parte das complicações eram locais de natureza branda. As locais incluem ruptura do implante, CC e assimetria das mamas. Em sua conclusão final afirmou que não havia sido encontrada evidência que conectasse os implantes de silicone ao câncer ou à doença autoimune. Outros autores relataram melhora dos sintomas com a retirada da cápsula, e esta operação tem aumentado seus índices nos últimos dois anos (ISAPS, 2022; ZAHDI, 2023).

Em 2008, WOLFRAN (OBERREITER; MAYERL *ET AL.*, 2012). encontrou aumento dos marcadores sorológicos sugerindo doença imunológica sistêmica em pacientes portadoras de implantes de silicone, porém afirmou que seus estudos precisavam ser aprofundados e correlacionados com achados clínicos indicativos de doença sistêmica do tecido conjuntivo. Sua hipótese foi que a longo prazo a presença dos implantes podem causar aumento da fibrose podendo ocorrer contratura capsular e por isso poderiam estimular uma resposta imunológica intensa conduzindo ao aparecimento de doença autoimune.

Em 2011 Schoenfeld descreveu uma síndrome na qual alguns adjuvantes, o silicone entre eles, agiriam como indutores de síndrome auto-imune. Atualmente é motivo de questionamento pelas pacientes o que se chamou de BIA (*Biological Implant Disease*), mas ainda não é claro se esses sintomas não seriam desenvolvidos mesmo se os implantes não tivessem sido colocados. (SHOENFELD; AGMON-LEVIN, 2011; GIACOMAZZO CM; SAKAI, CN; MUNARETTO, C; DE ARAUJO RMG *ET AL*, 2022).

Preocupações sobre a associação de implantes mamários e o desenvolvimento de linfoma anaplásico de grandes células (ALCL) vem crescendo. Esta correlação, dita muito rara (0,04 a 0,5% de todos os cânceres da mama), foi publicada pela primeira vez, por Duvic em 1995, com uma série com 3 casos. Os linfomas da mama são

raríssimos, constituindo 1 a 2% de todos os linfomas extra linfonodais (GIDENGIL; PREDMORE; MATTKE *ET AL.*, 2015). Diferentemente do linfoma primário da mama em que 94% são de células B, aqueles associados aos implantes são em 92% de células T (SMITH 2014, JOHNSON 2013). Sua baixa ocorrência dificulta o estudo da causalidade entre o uso dos implantes e a doença. A maioria desses tumores foram associados aos implantes texturizados (PITTIMAN; FAN; RUDOLPH, 2015), e a maior parte dos pacientes tinha implantes há mais de 9 anos. O linfoma de células grandes relacionado aos implantes foi diagnosticado em pacientes com implantes íntegros ou rotos, preenchidos com solução salina ou silicone gel, colocados com propósitos estéticos ou reconstrutivos, mostrando que nenhum desses fatores exerceu influência no aparecimento da doença (LAZZERI; AGOSTINI; GIANOTTI *ET AL.*, 2011). Pode surgir como um seroma tardio unilateral, uma massa aderida à cápsula ou como linfonodos palpáveis. A grande maioria é de crescimento lento, restrito a cápsula, e é diferente do linfoma cutâneo ou sistêmico (PITTIMAN, 2016). O tratamento preconizado é a retirada do implante e a capsulectomia total. (BRODY; DEAPEN; TAYLOR, 2012, FDA, 2011, ZAHDI; TREVISAN; SOUZA, 2023).

Ainda não há uma prova definitiva da associação entre os implantes e o linfoma, e nem qual o tipo envolve maior risco. Os dados coletados não são de total confiança uma vez que não se sabe com segurança em quantas pacientes os implantes texturizados foram usados (GIDENGIL; PREDMORE; MATTKE, 2015). Infelizmente não existem muitos estudos relacionando o uso de implantes e o aparecimento do linfoma de grandes células na mama porque a doença é rara e possivelmente os casos são subnotificados (PITTIMAN; FRAN; RUDOLPH, 2016), e os estudos publicados por não seguirem uma metodologia precisa não permitem conclusões definitivas (GIDENGIL; PREDMORE; MATTKE, 2015).

De acordo com o FDA, as mulheres portadoras de implantes de mama devem ser informadas que existe uma chance de 20% que em 8 a 10 anos tenham de ter o implante trocado. Baseados nisso, as mulheres portadoras de implantes de mama devem ser acompanhadas pelo resto de suas vidas (FDA, 2018). No endereço eletrônico do FDA podem ser encontradas todas as orientações sobre notificações, um banco de dados de registro de paciente, tipo de implantes, tratamento adequado e suporte aos pacientes e cirurgias.

O local da incisão para inserção do implante também já foi implicado no aparecimento da CC, e a peri-areolar está em evidência como etiologia em algumas séries. Outros estudos, entretanto, não apresentaram evidência convincentes desse fator. Li é de opinião que não é possível se concluir que a incisão peri-areolar está implicada na gênese da CC porque os estudos foram de análise multifatorial e não randomizados (LI; CHEN; LIU ET AL, 2018).

Mesmo depois de tanto tempo sendo usado na área da saúde, o PU permanece como o mais popular biomaterial usado nos equipamentos de uso médico. Sua popularidade se deve à sua versatilidade, sua biocompatibilidade, embora também já tenha sido descrito que sua bioestabilidade a longo prazo *in vivo*, apresenta alguns problemas (SANTERRE; WANG; LABER, 2005). Seu uso sempre foi motivo de preocupação porque entre seus produtos de degradação encontram-se substâncias potencialmente perigosas para a saúde (DO LUU; HUTER; BUSHAR, 1998). A decomposição do PU começa ainda na fabricação, devido às elevadas temperaturas e à dificuldade de eliminar a umidade, fatores particularmente nocivos para o PU. O processo começa com a rachadura do polímero, e os derivados da degradação dependem do tipo de polímero usado. Estudos em animais mostraram que a degradação PU obedece a dois processos: hidrolítica e oxidativa do PU. Ela é lenta e se inicia entre seis e doze meses após a colocação do implante (SANTERRE; WANG; LABER, 2005). Sua via de eliminação é o fígado e o rim. O 2,4 – Toluenodiamina um dos produtos de degradação, quando testado em animais (ratos) mostrou-se carcinogênico (DO LUU; HUTER; BUSHAR, 1998), por seu poder mutagênico.

Assim que lançados, os fabricantes afirmavam que “a cobertura de poliuretano era inerte e biocompatível”, entretanto Dunaif (STUBENBOARD; CONWAY, 1963) demonstrou o contrário. Testado em ratos, um ano após, os implantes estavam fragmentados. Alguns pesquisadores publicaram trabalhos afirmando após troca de implantes, nos que foram explantados havia somente uma fina camada de espuma visível ao microscópio eletrônico (SLADE; COL; PETERSON, 1982). O experimento de Hollemberg (SLADE; COL; PETERSON, 1982) em cães mostrou que após 182 dias havia degeneração do PU, presença de tecido conjuntivo e reação de corpo estranho com células gigantes. Outros autores tiveram os mesmos resultados, afirmando que sua hipótese é que o PU se desintegra lentamente (SMAHEL, 1978), e que essas partículas são englobadas e metabolizadas por células inflamatórias gigantes.

Nos Estados Unidos os implantes revestidos de poliuretano nunca mais foram disponibilizados após a liberação dos implantes depois da moratória, embora alguns cirurgiões americanos considerem o revestido de poliuretano a melhor opção. Por isso existe muita pesquisa sobre os outros tipos de implantes e poucos artigos, na maioria de avaliação clínica, sobre os de poliuretano.

3. OBJETIVO

Avaliar as características histológicas e imuno-histoquímicas da cápsula dos implantes de mama de silicone revestidos de poliuretano em longo prazo e identificar possíveis transformações relacionadas à cicatrização e a inflamação.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foi realizado estudo de 37 fragmentos de cápsulas de implantes de mama revestidos de poliuretano e preenchidas com gel de silicone obtidas no momento da troca por outro implante ou da retirada (explante) em 20 pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ e da clínica privada. Este estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o número 83391518.6.0000.5257.

Critério de inclusão: Pacientes submetidas à reoperação para troca ou explante de implantes de silicone de mama revestidos de poliuretano após 1 ano da primeira cirurgia no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ e na clínica privada.

Foi feito um protocolo onde constaram os seguintes dados das pacientes: idade, data da colocação do implante, volume, plano de inclusão, data da troca, tipo de cirurgia inicial (estética, reparadora, lateralidade, radioterapia, e motivo da troca (contratura, aumento, ruptura, ptose, diminuição, explante).

Critério de exclusão: Falha no processamento do tecido ou das colorações.

Nenhuma paciente tinha história de doenças relacionadas a imunidade, 3 pacientes eram de cirurgia de reconstrução de mama pós mastectomia total ou parcial (sem doença ativa) e, portanto, só foi retirado um fragmento; nenhuma com outras comorbidades.

Para correlacionar os achados no longo prazo, o material foi dividido em três grupos de acordo com o tempo de permanência com os implantes: até cinco anos, entre cinco e dez anos e com mais de dez anos. (Tabela 1).

Tabela 1- Tempo de permanência com o implante e a divisão em grupos

TEMPO DE PERMANÊNCIA COM O IMPLANTE EM ANOS	GRUPO
1	Grupo 1
2	Grupo 1
3	Grupo 1
4	Grupo 1
4	Grupo 1
5	Grupo 1
6	Grupo 2
6	Grupo 2
6	Grupo 2
7	Grupo 2
8	Grupo 2
10	Grupo 2
10	Grupo 2
12	Grupo 3
13	Grupo 3
13	Grupo 3
14	Grupo 3
14	Grupo 3
17	Grupo 3
17	Grupo 3

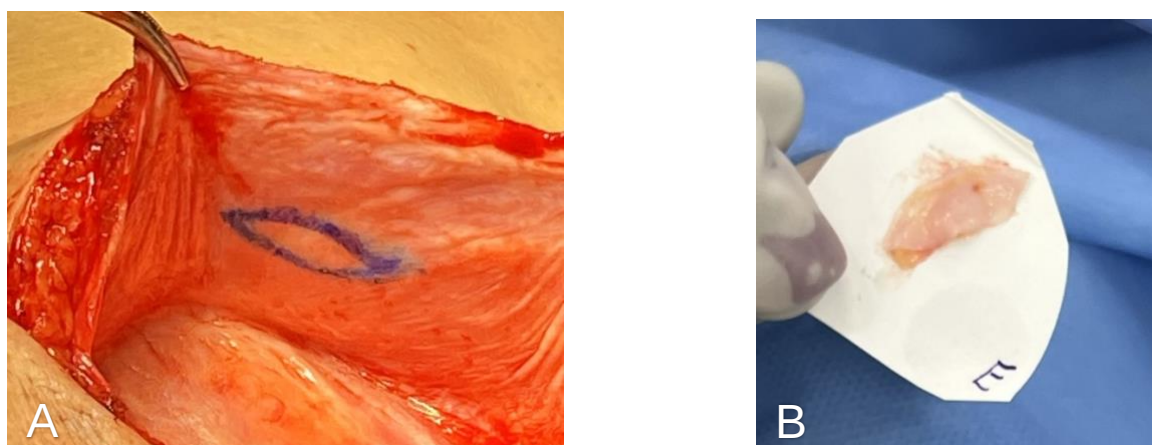
Tabela 1: Distribuição dos pacientes em grupos relacionando o tempo de permanência dos implantes em anos. Fonte: Autor 2024

4.2 O ato cirúrgico

Um fragmento de cápsula de aproximadamente 1 cm² foi retirado da face anterior e na região central da cápsula (correspondendo à altura da aréola) de cada mama avaliada (Figura 3 A). Em seguida este fragmento coletado foi preparado para análise histológica e imuno-histoquímica.

Para evitar a dobra do fragmento retirado, este foi colocado sobre recorte de papel com a face de contato com o tecido mamário voltada para o papel. (Figura 3 B).

Figura 3 A e B: Marcação do local de retirada e colocação do fragmento em recorte de papel.



Marcação do local da retirada (A) e colocação do fragmento com a face em contato com o tecido mamário em contato com o papel (B). Fonte: Autor 2019

4.3 Avaliação histológica

Os fragmentos foram colocados em formol a 10% por 48 horas. Em seguida, foram desidratados em soluções crescentes de etanol, clarificados em xileno e incluídos em parafina. Cada bloco de parafina foi codificado para permitir uma avaliação cega. Secções histológicas de cinco µm de espessura foram obtidas em micrótomo rotativo RM2125 RTS 9 (Leica, Alemanha), e coradas com HEMATOXILINA e EOSINA (HE), PICROSSIRIUS RED e TRICRÔMICO DE MASSON.

Para as avaliações histológicas foram analisadas características de inflamação aguda como presença de neutrófilos, edema, fibrina, necrose, calcificação, alterações perivasculares e intersticiais. Para a inflamação crônica foram contados os números de células gigantes, linfócitos, plasmócitos, histiócitos, miofibroblastos e o número de estruturas vasculares nas áreas das lâminas coradas com HE.

As fibras colágenas foram analisadas nas camadas subepitelial, intermediária e profunda e classificadas em densa ou fibrilar. A avaliação das fibras colágenas tipo I e III feita nas lâminas coradas pelo Picrossirius Red e observadas em luz polarizada e do Tricrômico de Masson foram feitas pelo programa ImageJ®, versão: 1.54i, (National Institutes of Health, USA) tirando-se a média de 5 campos aleatórios em cada lâmina e calculando-se a média aritmética e desvio padrão destes campos.

Foi utilizado o microscópio Leica S40 (Alemanha) com campo claro para HE e Tricrômico de Masson e luz polarizada para o Picrossírius Red com aumentos de 200X e 400X.

4.4 Imunofluorescência

A avaliação por imunofluorescência foi realizada com anticorpo monoclonal anti actina de músculo liso humana – SMA (indicador de presença de miofibroblastos) feito em camundongo e conjugado a Alexa Fluor™ 488 e-Bioscience™, clone 1A4, nº de catálogo: 539760-82, (Invitrogen, EUA).

Para a identificação de macrófagos, foi utilizado o anticorpo monoclonal anti CD68 humano (reconhece glicoproteína expressa em monócitos e macrófagos) feito em camundongo, clone EDIKP1 lote: D-8, catálogo: NB100-683 (Novus Biotechnne, EUA) e anticorpo secundário Alexa Fluor™ 488, nº catálogo: A11001 (Molecular Probes, EUA).

Para o estudo do TGF- β (fator de crescimento transformador beta, um dos principais reguladores da fibrose, estimulador dos fibroblastos em miofibroblastos e promovendo a produção de colágeno), foi usado o anticorpo monoclonal anti TGF- β humano, feito em camundongo, clone 1D11, nº catálogo: MAB1835-100 (R&D Systems, EUA) e o anticorpo secundário Alexa Fluor™ 488, nº catálogo: A11001(Molecular Probes, EUA).

Na preparação das amostras foram feitos cortes de tecido de 5 µm de espessura obtidos a partir de blocos de parafina e montados em lâminas poli-lisinadas. Foi feita a desparafinação das lâminas utilizando xilol e reidratação em uma série de concentrações decrescentes de etanol (100% para 70%) até água destilada.

Foi realizada a recuperação antigênica com tampão citrato (pH 6,0) aquecendo as lâminas por 30 minutos utilizando uma panela a vapor. O resfriamento das lâminas foi à temperatura ambiente por 20 minutos.

Foi aplicada solução bloqueadora PBS BSA 1% por 1 hora à temperatura ambiente.

Foi feita a aplicação do anticorpo primário e incubação das lâminas com o anticorpo primário overnight. Após, foi feita lavagem das lâminas em PBS Tween 0.005% por 3 vezes, 5 minutos cada, para remover o excesso de anticorpo primário.

A seguir foi aplicado o anticorpo secundário por 1 hora e depois, novamente, lavagem das lâminas com PBS Tween 0.005% por 3 vezes, 5 minutos cada.

A montagem foi feita com DAPI VECTASHIELD® (4'-6-diamidino -2-phenylindole – Sigma), (Vector Laboratories, EUA) (para marcação do núcleo celular).

O controle negativo foi feito utilizando-se somente o anticorpo secundário.

Posteriormente as lâminas foram observadas pelo microscópio Celldiscoverer 7, (Zeiss, Alemanha) e analisados pelo programa Zen Lite, (Zeiss, Alemanha), com aquisição de 3 campos aleatórios por lâmina para as imunofluorescências de CD68 e TGF-β. Na avaliação da imunofluorescência do SMA, também foram obtidos 3 campos aleatórios por lâmina e observados pelo microscópio Confocal TCS-SPE, (Leica, Alemanha) e os dados analisados pelo programa LSM (Leica, Alemanha).

4.5 Análise estatística

A confecção dos gráficos, as comparações das quantificações das expressões dessas proteínas e a análise estatística foram feitas com o software Prism 9 (GraphPad Software®, Inc., La Jolla, CA, USA) utilizando os testes ANOVA, Turkey e Kruskal Wallis. As diferenças foram consideradas significativas com o valor de $p < 0,05$.

5- RESULTADOS

Através dos dados coletados das pacientes, na avaliação entre o tempo de permanência do implante e os motivos para sua substituição, no Grupo 1 (até 5 anos) as trocas ocorreram principalmente por razões estéticas, como aumento, diminuição e simetrização, sugerindo maior preocupação com a aparência. No Grupo 2 (de 6 a 10 anos), ainda há casos de ajuste estético, mas foram encontradas complicações como exposição do implante. No Grupo 3 (mais de 10 anos), a contratura capsular se torna o principal motivo para a substituição, evidenciando que processos fibróticos e de encapsulamento tendem a ocorrer com o tempo. (Figura 4).

Figura 4 - Indicação da troca de implantes nos grupos

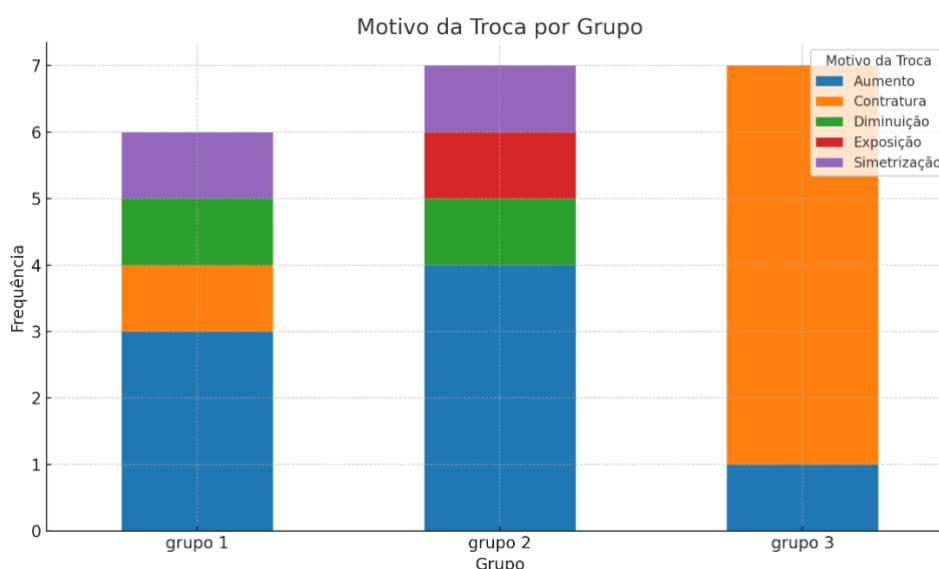


Gráfico mostrando a indicação de troca de implantes nos grupos (aumento - azul, contratura - laranja, diminuição - verde, exposição - vermelho e simetrização – roxo). Fonte: Autor 2024

Os resultados deste estudo mostram alterações histológicas observadas nas amostras avaliadas. A abordagem histológica permitiu identificar padrões específicos de infiltrados celulares, remodelação da matriz extracelular e adaptações teciduais, os quais são importantes para compreender os processos inflamatórios e regenerativos mostrados nas figuras abaixo.

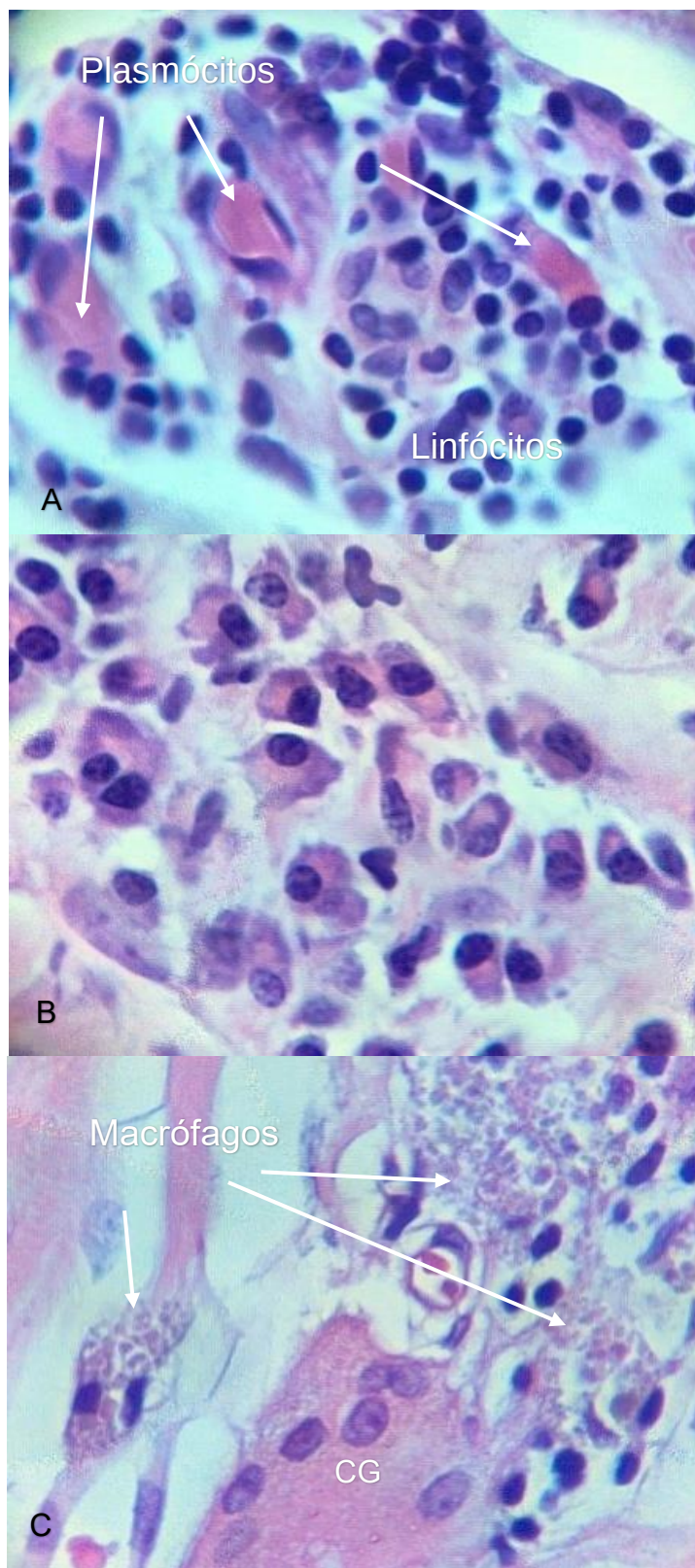
A investigação histológica revelou distribuição característica de infiltrados celulares mononucleares. Nas amostras analisadas, foi constatada a presença de linfócitos e

plasmócitos em regiões perivasculares, indicando uma resposta inflamatória linfoplasmocitária (Fig. 5 A e 5 B). Em áreas específicas, observou-se o predomínio de plasmócitos com núcleos excêntricos e citoplasmas eosinofílicos, acompanhados por macrófagos de citoplasma espumoso e células gigantes multinucleadas (Fig. 5 C). Esses achados indicam uma resposta imune crônica ativa, associada à presença de materiais estranhos, os implantes. A identificação de estruturas cristaloides refringentes de silicone em algumas regiões reforça a hipótese de reações imunológicas induzidas por materiais implantados, um aspecto importante para compreender complicações e o comportamento tecidual em longo prazo. (Fig. 6 C).

Observou-se também, fibroblastos caracterizados por núcleo fusiforme e citoplasma eosinofílico, indicando sua função na produção de matriz extracelular, e miofibroblastos distinguindo-se por seus citoplasmas granuloso, o que sugere um papel ativo na contração e remodelação tecidual. Foram identificadas estruturas fibrilares, como fibras elásticas, essenciais para a elasticidade e resistência dos tecidos conjuntivos. (Fig. 7).

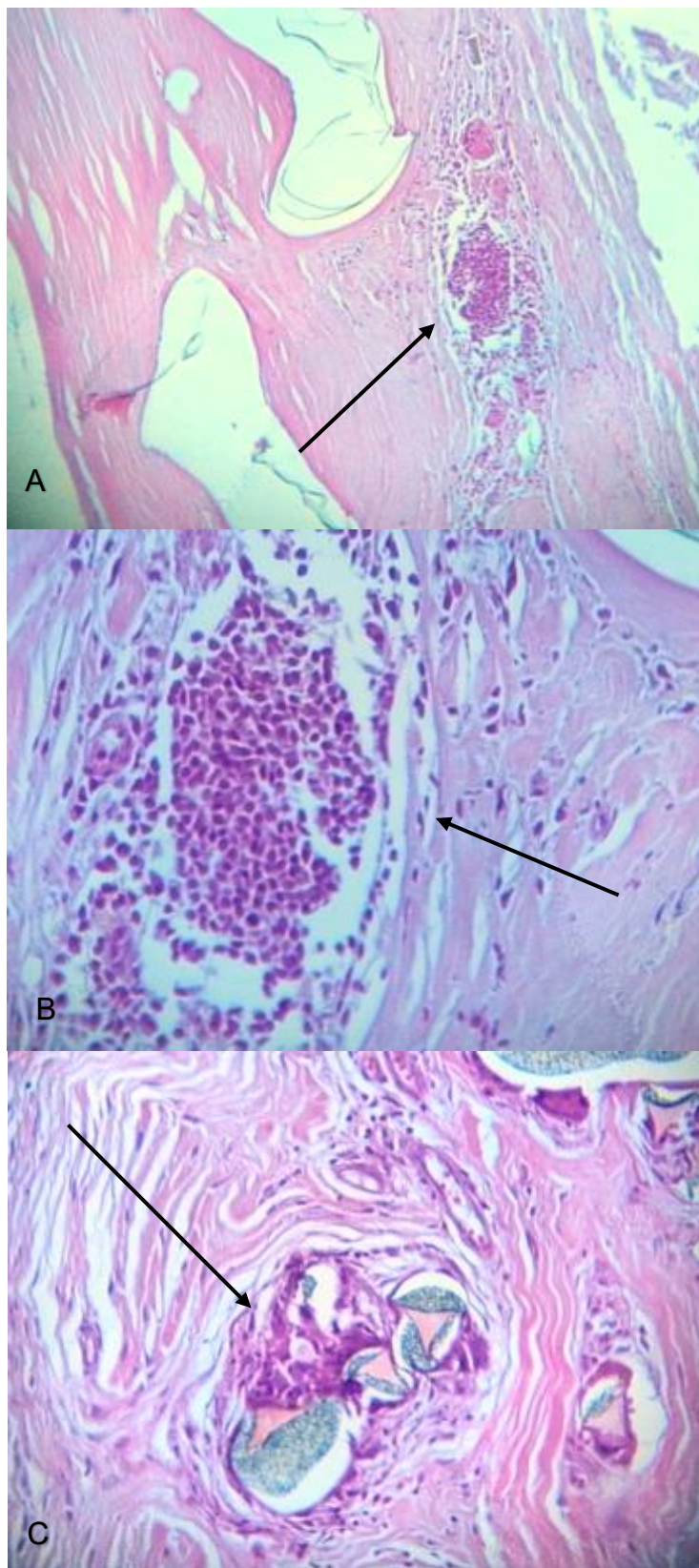
Um achado importante nos resultados foi a observação de metaplasia sinovial de aspecto condroide em todas as cápsulas avaliadas (Fig. 8). Essas áreas apresentaram em alguns casos, células de morfologia semelhante a condrócitos, com núcleos ovalados circundados por halos claros e citoplasmas eosinofílicos, localizados em lacunas típicas.

Figura 5 - Distribuição do infiltrado celular mononuclear



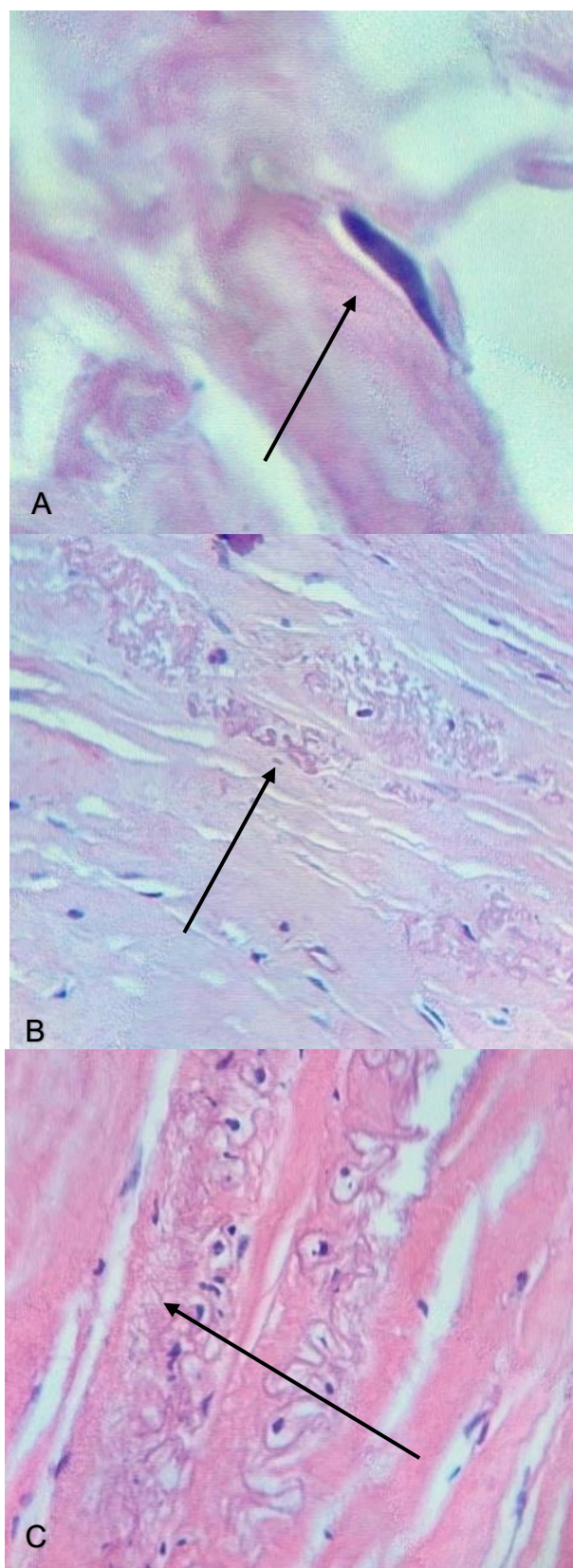
A, detalhe de infiltrado linfoplasmocitário na cápsula constituído por linfócitos e plasmócitos (setas); **B**, predomínio de células plasmocitárias, células de núcleos excêntricos e citoplasmas eosinofílicos; **C** infiltrado constituído por macrófagos de citoplasmas espumosos, pequenos linfócitos e uma célula gigante multinucleada (CG). Coloração H&E, Aumento 400 X. Fonte: Autor 2024

Figura 6 - Tecido Linfoide e Cristaloides



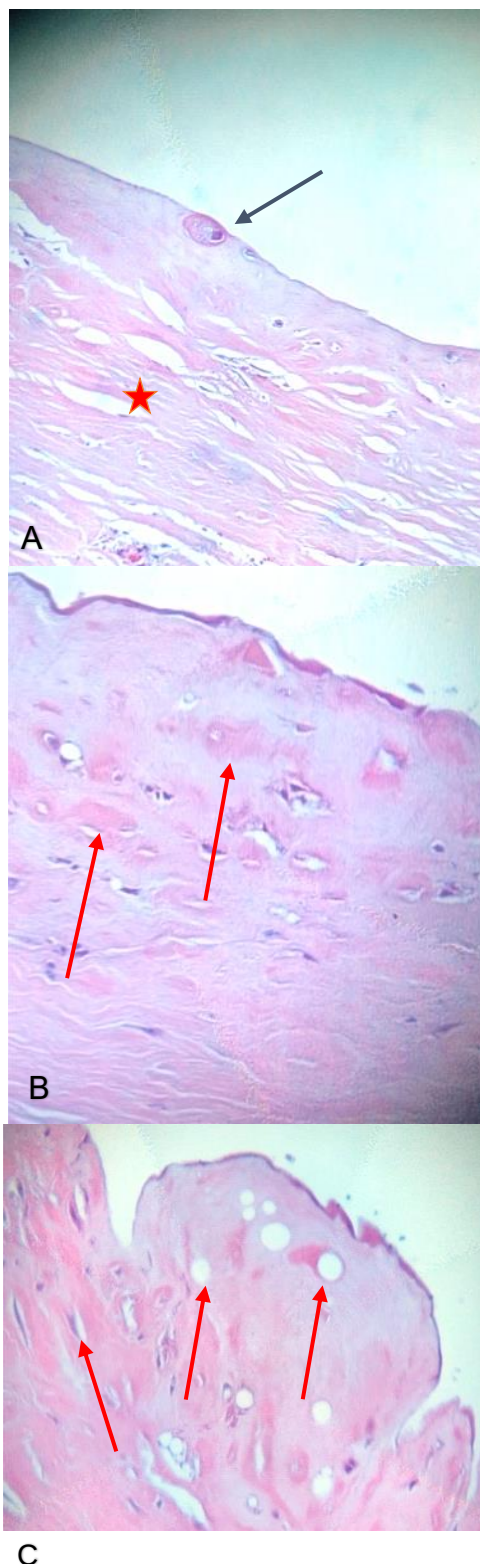
A, acúmulo linfóide entre as fibras colágenas (seta), aumento 100X; **B**, detalhe do acúmulo linfóide (seta), aumento 200x; **C**: estruturas cristaloides refringentes (silicone) englobadas em processo inflamatório (seta), Coloração H&E aumento 200X. Fonte: Autor 2024

Figura 7- Fibroblastos, Miofibroblastos e Fibrilas



As setas indicam respectivamente: **A**, fibroblasto de núcleo fusiforme e citoplasma eosinofílico (aumento 400X); **B**, miofibroblastos, com citoplasmas granuloso (aumento 200X); **C**, estruturas fibrilares (fibras elásticas), coloração H&E Fonte: Autor 2024

Figura 8 - Metaplasia sinovial de aspecto condroide



C

A, Metaplasia sinovial de aspecto condroide. Cápsula com as camadas, superficial e intermediária, apresentando tecido conjuntivo com área fasciculada (estrela), destaca-se em posição sub epitelial, grande célula (seta preta) com características bastante semelhante a condrócito; **B**, outras áreas densas e hialinas (setas vermelhas); **C**, infiltrado mononuclear constituído por células de núcleos ovalados com halo claro no seu entorno, outras com citoplasmas eosinofilicos, assemelhando-se a condrócitos em suas lacunas (setas vermelhas), coloração H&E, aumento 200X, Fonte: Autor 2024

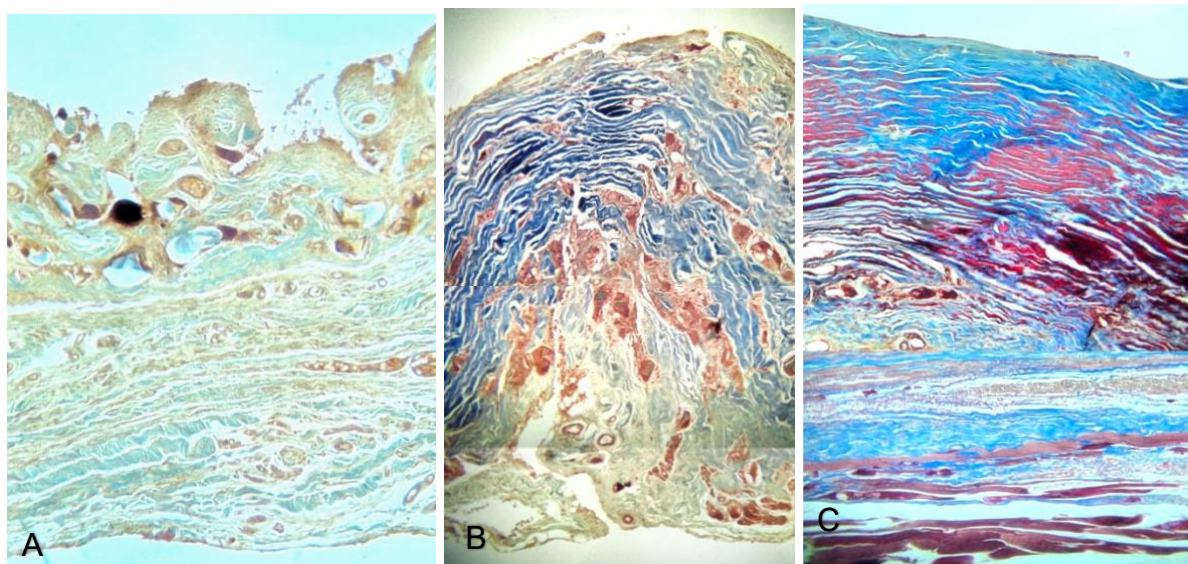
A análise da matriz extracelular, realizada com a coloração pelo Tricrômico de Masson, destacou a organização distinta dos tipos de colágeno. (Fig. 9). O colágeno tipo III foi predominantemente identificado em azul claro nas camadas subepitelial, intermediária e profunda. Por sua vez, o colágeno tipo I apareceu em azul escuro em áreas intermediárias e subepiteliais, enquanto a camada profunda apresentou coloração azul clara. Adicionalmente, foram observadas áreas com depósitos de fibrina e proteínas da matriz, sugerindo um processo ativo de remodelação tecidual e cicatrização. Esse padrão está relacionado à dinâmica da reorganização tecidual após cirurgias, que dependem da síntese e degradação de colágeno para o restabelecimento da integridade estrutural.

Além disso, destacaram-se regiões com células mesenquimais, incluindo miofibroblastos, que desempenham papel crucial na contração e remodelação da cápsula. (Fig. 9). Os miofibroblastos apresentaram núcleos fusiformes ou ovalados, com citoplasmas eosinofílicos granulados ou vacuolados, sugerindo sua participação ativa nos processos de regeneração e reorganização tecidual. Foram também observadas fibras elásticas, em associação com material fibrilar, evidenciando o mecanismo de adaptação estrutural.

Na avaliação pela coloração de Picrossirius Red foi encontrada uma distribuição de fibras em várias direções em todas as camadas e com espaços ocupados por células gigantes. (Figuras 10, 11, 12).

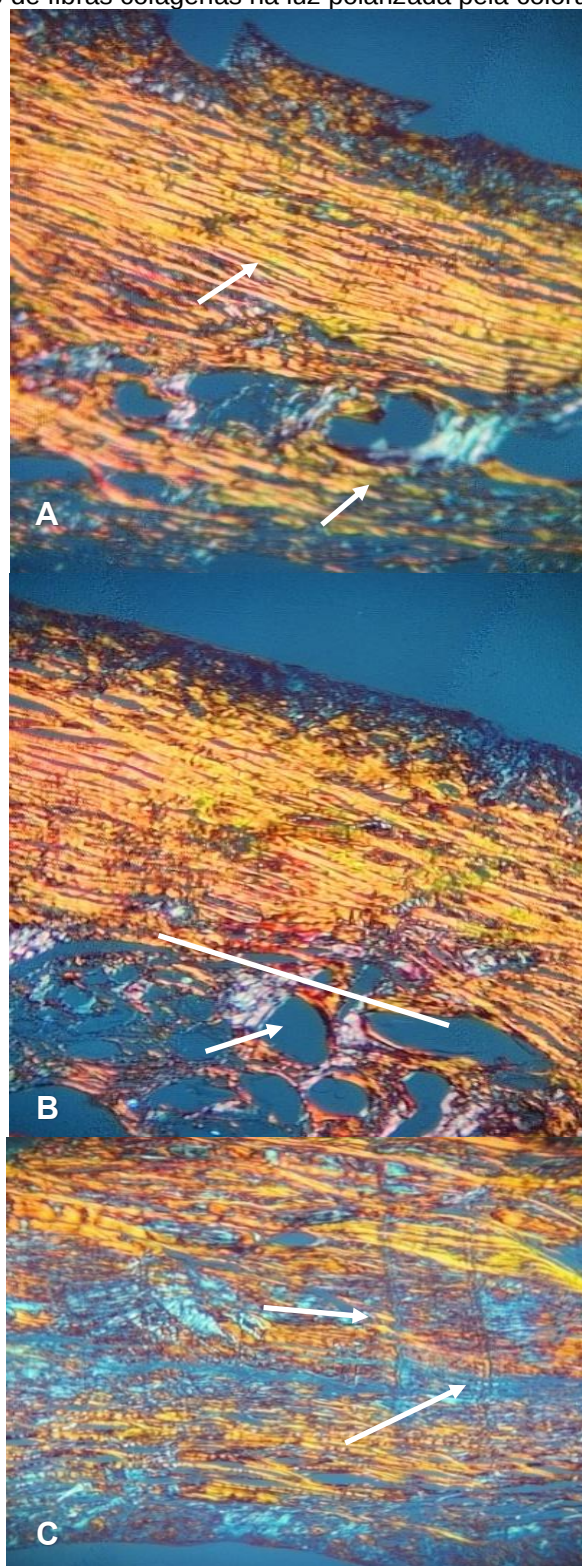
Não foram encontradas células neoplásicas em nenhuma amostra.

Figura 9 - Padrão de distribuição dos tipos de colágenos



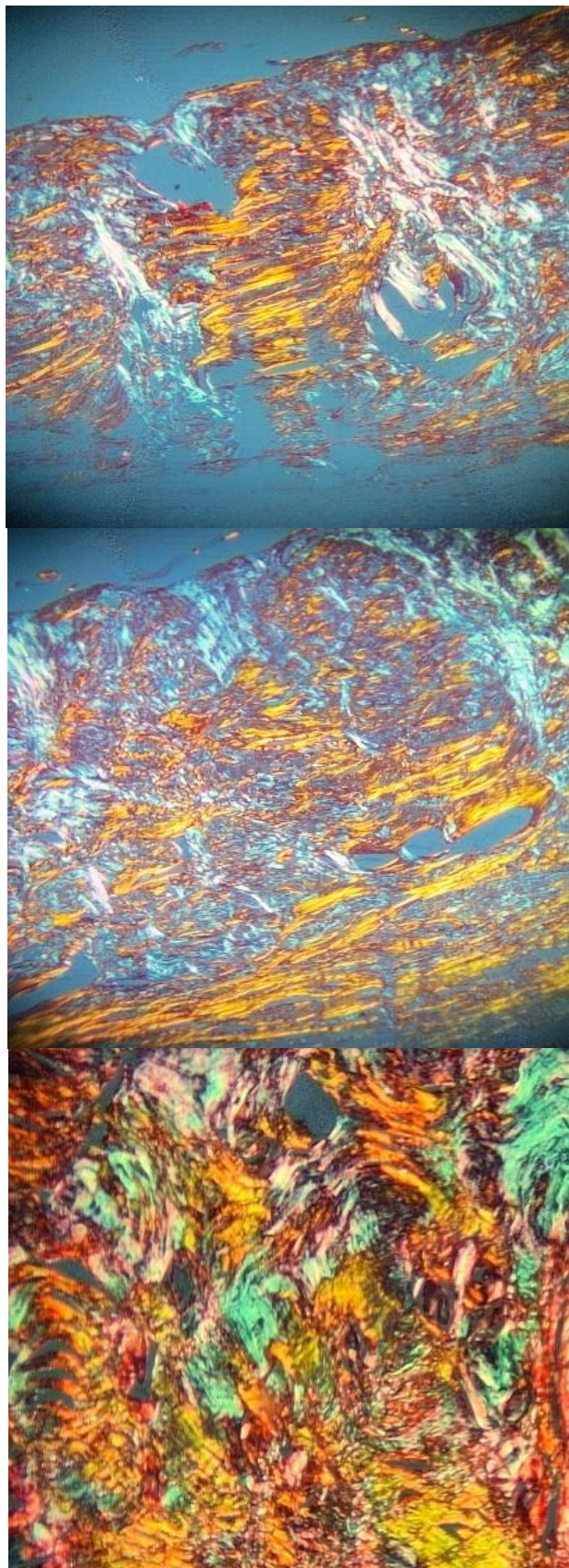
A, todas as três camadas da íntima, sub epitelial, intermediária e profunda, coradas em azul claro para o colágeno tipo III; **B**, as camadas sub epitelial e intermediária coradas em azul escuro para o colágeno tipo I. As paredes musculares dos vasos, nas camadas intermediárias e profunda, coradas em vermelho; **C**, camada subepitelial corada densamente pelo azul escuro para o colágeno tipo III, a camada profunda corada em azul claro para o colágeno tipo I, e a camada intermediária com áreas coradas em vermelho provavelmente por depósitos de fibrina e de outras proteínas da matriz. Coloração pelo Tricrômico de Masson, aumento 200 X, fragmentos diferentes. Fonte: Autor 2024

Figura 10 - Distribuição de fibras colágenas na luz polarizada pela coloração do Picrossirius Red



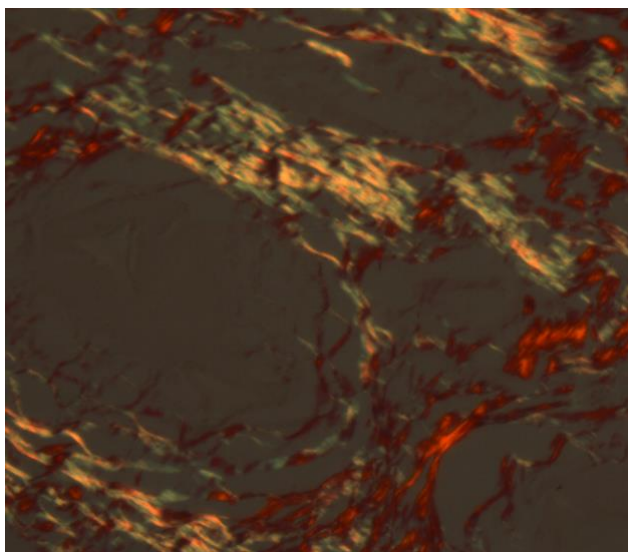
A, padrão reticular com predomínio das fibras tipo I (amarelo brilhante) na camada sub epitelial, permeadas por menor quantidade de fibras tipo III (verde), distribuídas nas camadas, subepitelial, intermediárias e profundas, aumento: 400X; **B**, espaço ocupado por células gigantes (seta) e entre elas um arranjo alveolar (abaixo da linha branca), Aumento 200X; **C**, detalhe mostrando a disposição de fibras em várias direções (setas), aumento: 200X. Coloração: Picrossirius Red, luz polarizada. Fonte: Autor 2024

Figura 11 - Detalhes na disposição de fibras colágenas

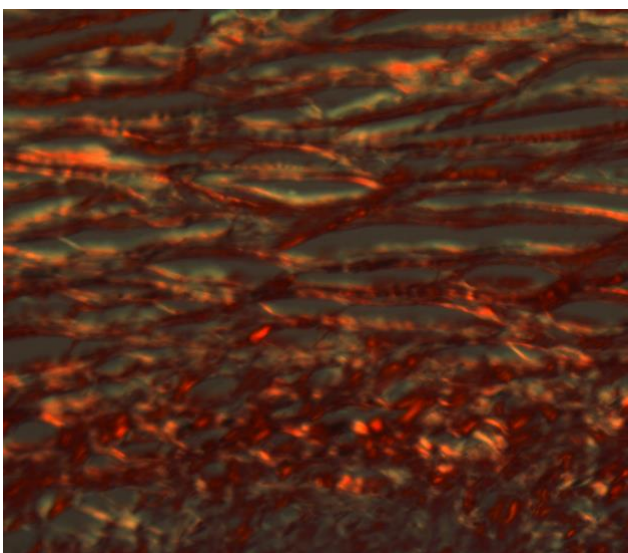


Fibras de colágeno tipo I e III em várias direções. Coloração: Picrosirius Red com luz polarizada, aumento 200X, Fonte: Autor 2024

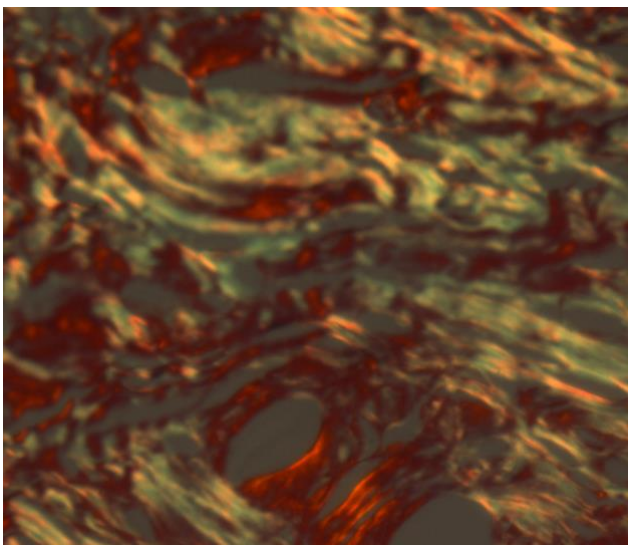
Figura 12 – Distribuição do colágeno



Até 5 anos



5 a 10 anos

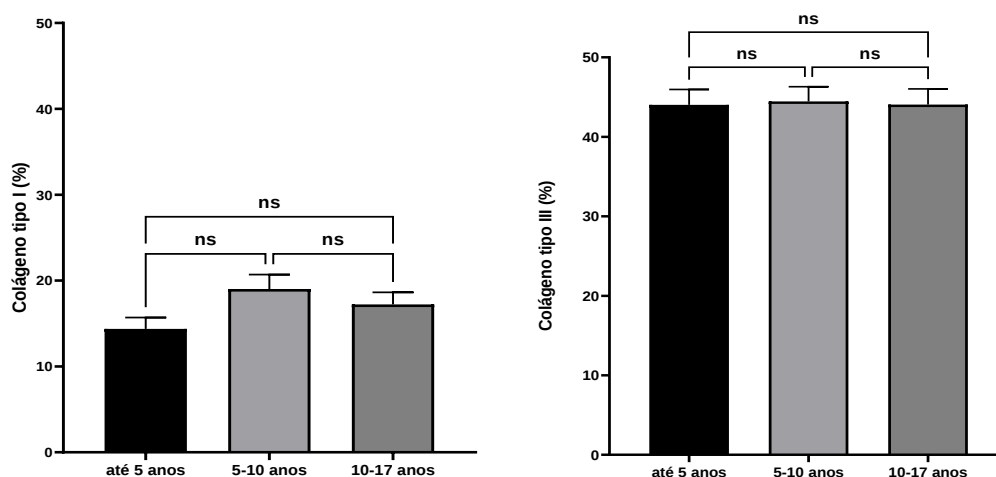


Mais de 10 anos

Avaliação comparativa da disposição dos tipos de colágeno entre os 3 grupos analisados pela coloração Picrosirius Red em luz polarizada, aumento 400X. Fonte: Autor 2024

A análise quantitativa dos colágenos tipo I e III a partir da coloração com picrossirius red sob luz polarizada, (Figuras 10,11 e 12) está representada no gráfico da Figura - 13.

Figura 13 - Gráfico de quantificação de colágeno tipo I e III



A quantificação de colágeno I e III nos grupos utilizando o programa ImageJ a partir de coloração com o picrossirius red. Valores representados pela média e desvio padrão $p < 0.05$. Fonte: Autor 2024

O gráfico apresentado mostra a comparação dos níveis de colágeno do tipo I (esquerda) e tipo III (direita) em indivíduos distribuídos em três faixas de permanência dos implantes: até 5 anos, de 5 a 10 anos e de 10 a 17 anos. O objetivo é analisar a variação dos níveis de colágeno com o tempo.

Os níveis médios de colágeno tipo I foram baixos em toda a evolução, com valores médios próximos entre os grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a permanência dos implantes, conforme indicado pela marcação "ns" (não significativo) acima das barras comparativas. Isso sugere que, independentemente do tempo, a quantidade de colágeno tipo I se manteve constante no grupo analisado.

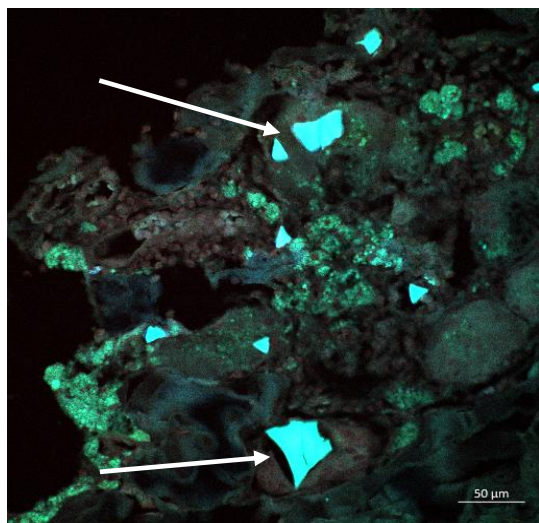
O colágeno tipo III apresentou níveis mais altos em comparação com o tipo I em todo o tempo de evolução.

Assim como no gráfico do colágeno tipo I, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ("ns") entre a duração, indicando estabilidade nos níveis de colágeno tipo III ao longo do desenvolvimento.

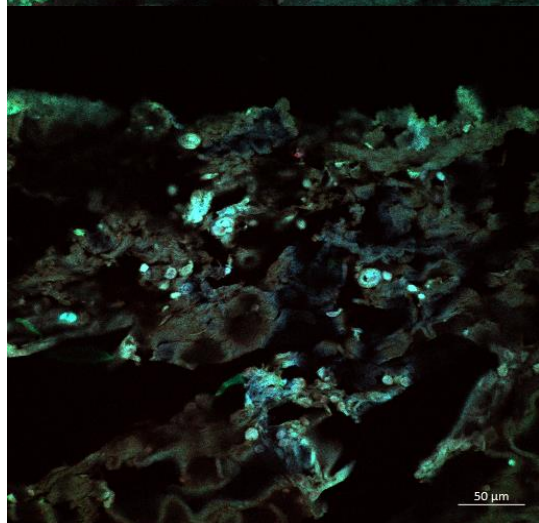
Esses resultados sugerem que os níveis de colágeno tipo I e tipo III não variam significativamente com a evolução no intervalo de até 17 anos. A estabilidade observada pode indicar que a produção e manutenção dessas fibras colágenas não são significativamente afetadas pelos estágios de cicatrização compreendidos nas faixas de permanência com os implantes analisadas.

O estudo das fibras colágenas e a análise da expressão do marcador CD68 estão intimamente relacionados na investigação de processos inflamatórios e remodelação tecidual. A atividade dos macrófagos influencia diretamente a deposição, organização e degradação das fibras colágenas. Seguem os resultados das análises do CD68 (Figuras 14 e 15).

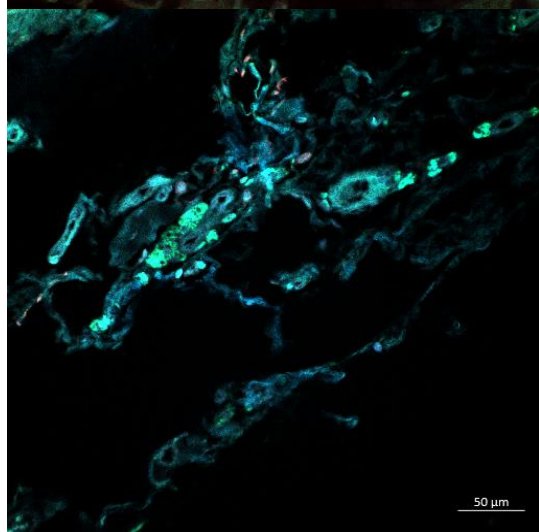
Figura 14 - Expressão de CD68



Até 5 anos



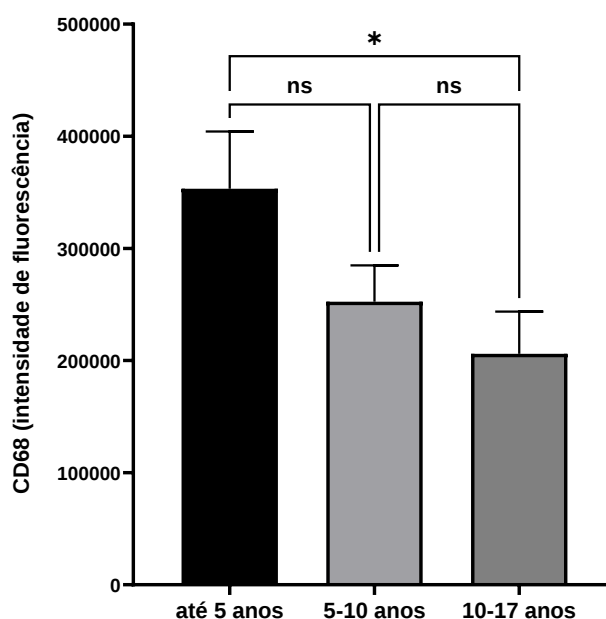
5 a 10 anos



Mais de 10 anos

Imunofluorescência com anticorpo monoclonal anti CD68 (Novus Biotechnne, USA) nos grupos e anticorpo secundário Alexa Fluor™ 488, (Molecular Probes, USA). Núcleo marcado com DAPI e tecido contra corado com Azul de Evans analisados pelo microscópio Cell Discovery, Zeiss, Alemanha. Barra de tamanho = 50 μm. Observar a presença de fragmentos de cristalóides (setas). Fonte: Autor 2024

Figura 15 - Gráfico sobre quantificação da intensidade de fluorescência do CD68



O gráfico apresenta a análise da intensidade fluorescência de CD68 nos três grupos em relação ao tempo de permanência dos implantes (até 5 anos, de 5 a 10 anos, e de 10 a 17 anos), obtida por microscopia confocal CellDiscoverer 7 (ZEISS), ns = não significativo, $p < 0,05$. Fonte: Autor 2024

A análise permite avaliar a resposta inflamatória mediada por macrófagos nos diferentes períodos de permanência.

No grupo de até 5 anos, a intensidade de CD68 é significativamente maior em comparação com os grupos de 5-10 anos e 10-17 anos, conforme indicado pela barra preta.

A intensidade elevada de CD68 indica uma resposta inflamatória aguda ou subaguda mais pronunciada nos primeiros anos de permanência do implante. Esse aumento pode refletir a presença de macrófagos ativados em reação ao material estranho, como parte do processo de encapsulamento inicial e formação da cápsula fibrosa.

Nos grupos de 5-10 anos e 10-17 anos, a intensidade de CD68 é reduzida e apresenta valores similares, com médias ligeiramente mais baixas. As diferenças entre esses dois grupos não são estatisticamente significativas, conforme indicado "ns" (não significativo).

A redução nos níveis de CD68 sugere uma adaptação tecidual ao implante, com uma diminuição na ativação dos macrófagos. Isso pode indicar uma resolução parcial da inflamação inicial e menor participação de macrófagos na remodelação da cápsula fibrosa.

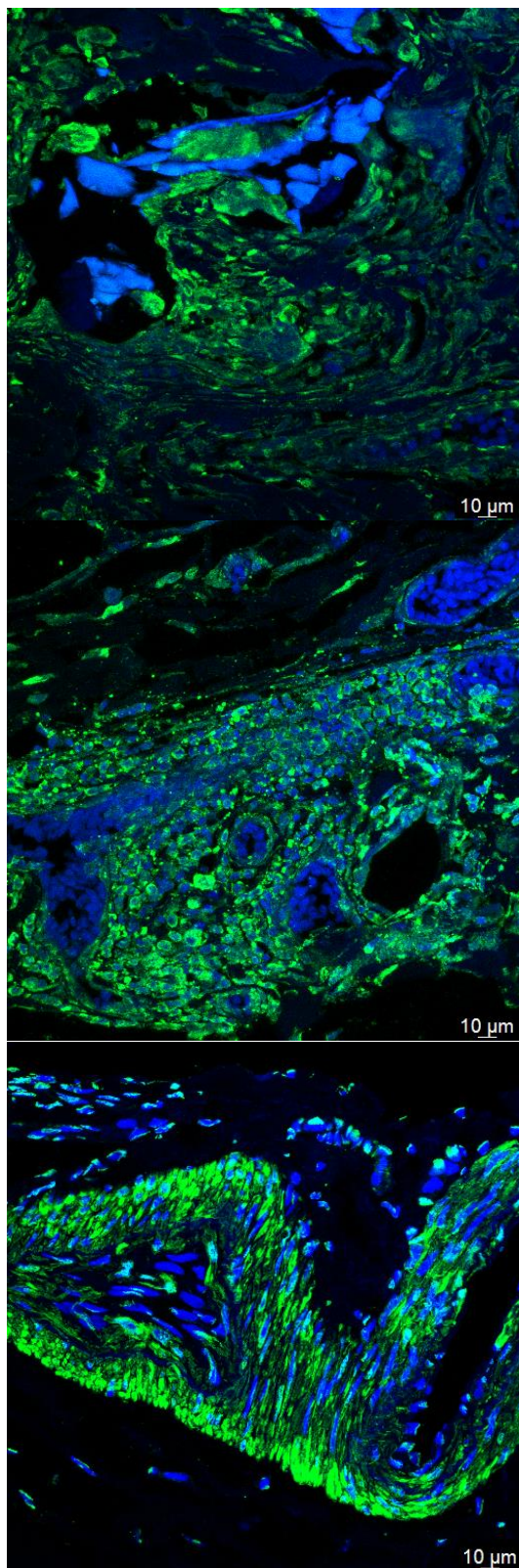
A diferença entre o grupo de até 5 anos e os demais (5-10 anos e 10-17 anos) é estatisticamente significativa, marcada por um asterisco (*).

Não há diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de 5-10 anos e 10-17 anos, indicando uma estabilização da resposta inflamatória após o período inicial.

A manutenção de níveis baixos e estáveis de CD68 sugere um equilíbrio na resposta inflamatória e uma estabilização do tecido ao redor do implante. Essa estabilização pode ser atribuída ao revestimento de poliuretano, que é conhecido por modular a resposta inflamatória e reduzir complicações como contratura capsular.

A análise da expressão de SMA (α -actina do músculo liso) revela informações essenciais sobre a ativação dos miofibroblastos e o grau de remodelação tecidual. Níveis altos de imunofluorescência indicam uma elevada presença dessas células, geralmente associada a processos fibróticos, cicatrização exacerbada ou inflamação persistente, enquanto uma expressão reduzida sugere menor ativação miofibroblástica, o que pode estar relacionado à manutenção da homeostase tecidual ou a uma resposta regenerativa insuficiente. (Figuras 16 e 17).

Figura 16 - Expressão de SMA



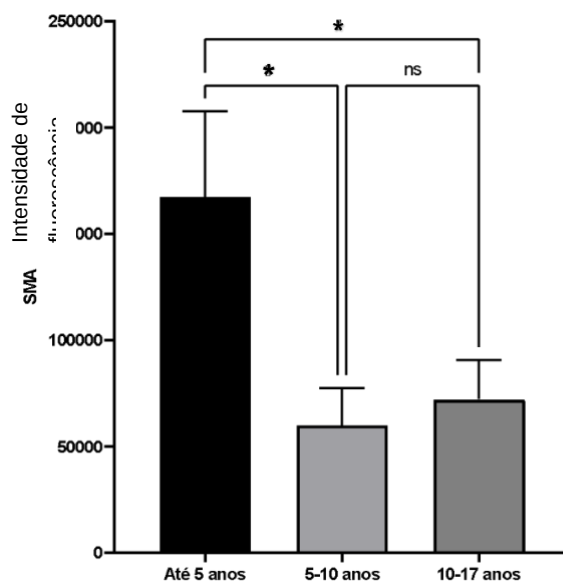
Até 5 anos

5 a 10 anos

Mais de 10 anos

Imunofluorescência com anticorpo monoclonal anti actina de músculo liso humano (anti SMA) (indicador de presença de miofibroblastos), e Alexa Fluor™ 488 Bioscience™, Invitrogen, USA e DAPI (VectaShield, VectaLabs, USA) nos grupos. Microscopia Confocal Leica SPE (Leica, Alemanha), barra de tamanho = 10 µm Fonte: Autor 2024

Figura 17 - Gráfico da quantificação da intensidade de fluorescência de SMA



O gráfico apresenta a intensidade de fluorescência da expressão de SMA (α -actina de músculo liso) nos três grupos de acordo com o tempo de permanência dos implantes de silicone revestidos de poliuretano (até 5 anos, 5-10 anos, e 10-17 anos), utilizando o microscópio Leica TCS-SPE com AOBS e o programa de análise LSM (ambos Leica, Alemanha) Fonte: Autor

O grupo de até 5 anos apresenta níveis de SMA significativamente mais altos, sugerindo uma maior ativação de miofibroblastos nesse período inicial.

O nível elevado de SMA reflete uma fase ativa de remodelação tecidual e fibrose. Os miofibroblastos são células essenciais nesse processo, contribuindo para a deposição de matriz extracelular e formação da cápsula fibrosa ao redor do implante. Essa resposta é esperada nos estágios iniciais de permanência do implante, como parte da adaptação do tecido ao material estranho.

Os grupos de 5-10 anos e 10-17 anos exibem níveis de SMA mais baixos, indicando uma redução considerável na presença de miofibroblastos após o período inicial (Figura 17).

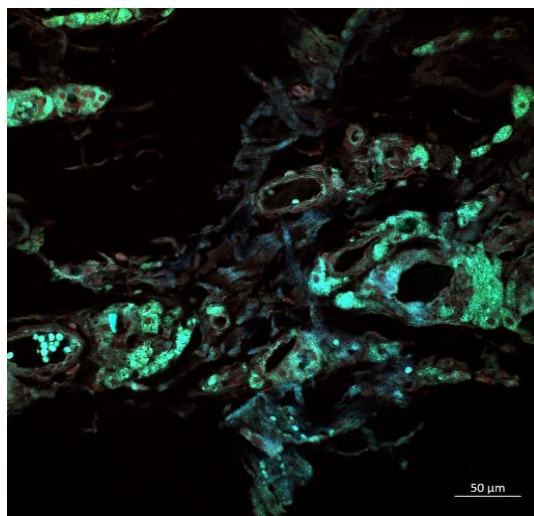
A grande redução nos níveis de SMA sugere uma diminuição da atividade fibrogênica e menor participação de miofibroblastos no tecido circundante ao implante. Essa transição pode ser atribuída à estabilização do processo de encapsulamento e adaptação do tecido ao implante de poliuretano.

Os níveis estabilizados de SMA nessa fase indicam um equilíbrio no tecido, com baixa ou nenhuma atividade fibrogênica residual. Isso reflete a capacidade do revestimento de poliuretano em modular a formação de fibrose e prevenir exacerbações em períodos prolongados embora a indicação de troca do implante por contratura tenha sido maior nesse grupo.

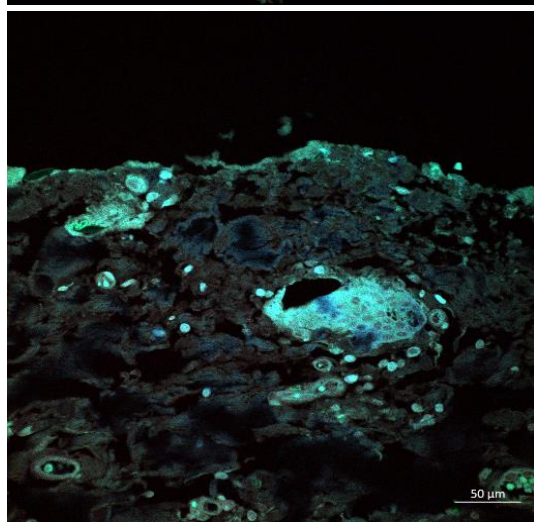
A diferença entre o grupo de até 5 anos e os dois grupos seguintes (5-10 anos e 10-17 anos) é estatisticamente significativa, com os marcadores ** e * ($p < 0,01$ e $p < 0,05$), respectivamente.

Entre os grupos de 5-10 anos e 10-17 anos, a diferença não é estatisticamente significativa ("ns" = não significativo), indicando estabilização da expressão de SMA nos períodos mais prolongados.

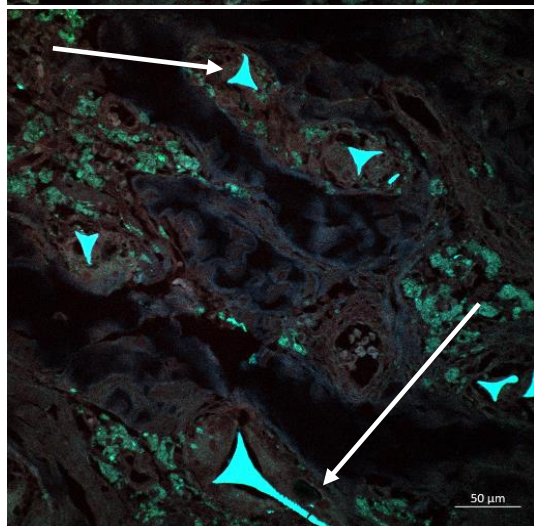
A avaliação da expressão de TGF- β (fator de transformação do crescimento beta) fornece informações essenciais sobre sua atuação na resposta inflamatória e na remodelação tecidual. A alta expressão desse fator está frequentemente associada à ativação de miofibroblastos, ao acúmulo excessivo de matriz extracelular e ao desenvolvimento de fibrose. Por outro lado, baixos níveis de TGF- β podem estar relacionados a uma menor atividade fibrótica e a um controle mais equilibrado da regeneração tecidual. (Figuras 18 e 19)

Figura 18 - Expressão do TGF β 

Até 5 anos



Até 10 anos



Mais de 10 anos

Expressão do TGF beta nos grupos utilizando anticorpo monoclonal anti humano TGF (R&D Systems, USA) e anticorpo secundário Alexa Fluor™ 488. Núcleo marcado com DAPI e tecido contra corado com Azul de Evans. Analisados com o microscópio Cell Discovery, Zeiss, Alemanha. Observar a presença de fragmentos de cristalóides (setas). Barra = 50 μ m. Fonte: Autor 2024

Figura 19 - Gráfico da intensidade de fluorescência do TGF- β

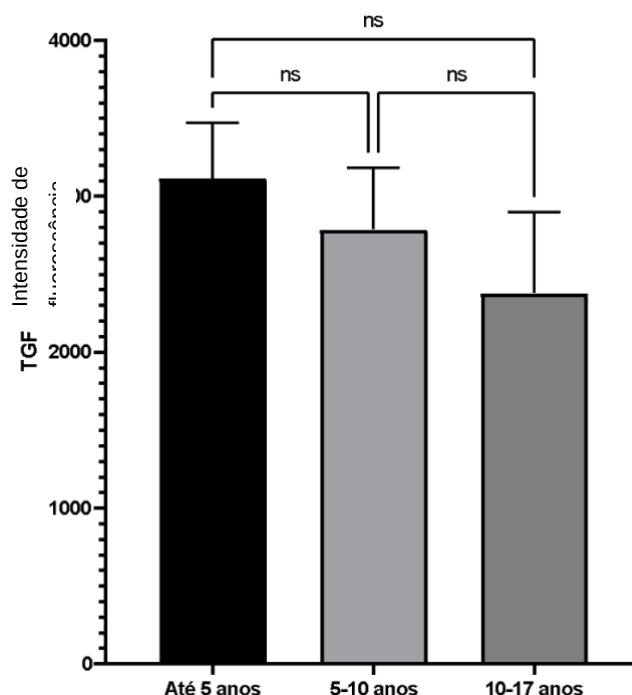


Figura 19: O gráfico apresenta de fluorescência do TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) em três grupos com tempos diferentes de permanência de implantes de silicone revestidos de poliuretano (até 5 anos, 5-10 anos e 10-17 anos), analisados pelo microscópio Cell Discovery (Zeiss, Alemanha) e pelo programa Zen Light Lite (Zeiss, Alemanha). Fonte: Autor 2024

O TGF- β é um fator de crescimento chave na regulação do processo inflamatório e na formação de fibrose, estimulando a proliferação de fibroblastos, a produção de matriz extracelular e a diferenciação de miofibroblastos. A análise da intensidade de TGF- β ao longo do tempo permite avaliar como o tecido responde ao implante, com foco na formação da cápsula fibrosa e no potencial de complicações como contratura capsular (Fig.18).

O gráfico mostra níveis elevados de TGF- β nos primeiros 5 anos, indicando uma forte atividade fibrogênica e inflamatória inicial. Isso reflete o papel do TGF- β como mediador na formação da cápsula fibrosa ao redor do implante, uma resposta esperada durante os estágios iniciais de integração tecidual.

Os níveis elevados de TGF- β são característicos de uma resposta inflamatória e fibrogênica ativa. Esse período é marcado pela formação da cápsula fibrosa, com diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e produção de matriz extracelular.

Segundo Wolfram (2012), o TGF- β é um dos principais fatores envolvidos na resposta inicial ao silicone, contribuindo para o desenvolvimento de uma cápsula em torno do implante.

No grupo de 5 a 10 anos não há uma redução significativa nos níveis de TGF- β em comparação com o grupo inicial, sugerindo uma atenuação do processo fibrogênico e a estabilização do tecido ao redor do implante.

No grupo de 10 a 17 anos os níveis de TGF- β permanecem baixos e estabilizados nesse grupo, indicando um ambiente tecidual equilibrado e maturação da cápsula fibrosa sem sinais de inflamação ativa ou remodelação excessiva.

O gráfico não mostra diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de até 5 anos e os dois grupos subsequentes, reforçando a redução progressiva do TGF- β ao longo do tempo.

Entre os grupos de 5-10 anos e 10-17 anos, a diferença não é significativa ("ns"), sugerindo estabilização dos níveis de TGF- β após o período inicial.

A redução do TGF- β reflete uma diminuição da atividade fibrogênica e um avanço para um estado tecidual mais estável. Essa tendência está alinhada com os achados de Chung e Spector (2008), que destacam que a diminuição dos níveis de TGF- β é um indicativo de adaptação tecidual ao biomaterial.

O revestimento de poliuretano pode modular a liberação de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, como discutido por Atlan et al. (2016), contribuindo para a redução do TGF- β nesse período.

A estabilização dos níveis de TGF- β é um sinal positivo de que o tecido ao redor do implante alcançou um equilíbrio, com baixa atividade inflamatória e fibrogênica residual. De acordo com Giron (2017), a modulação da resposta inflamatória pelo poliuretano é um fator importante na prevenção de complicações, como contratura capsular.

Os níveis elevados de TGF- β são característicos de uma resposta inflamatória e fibrogênica ativa. Esse período é marcado pela formação da cápsula fibrosa, com diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e produção de matriz extracelular.

Segundo Wolfram (2012), o TGF- β é um dos principais fatores envolvidos na resposta inicial ao silicone, contribuindo para o desenvolvimento de uma cápsula em torno do implante.

6. DISCUSSÃO

Os implantes de silicone foram introduzidos na prática clínica em 1962, marcando um avanço significativo na cirurgia plástica reconstrutora e estética. Desde então, transcorreram mais de seis décadas sem que os principais problemas relacionados a esses dispositivos, tais como mobilização, rotação, desenvolvimento de linfoma anaplásico de grandes células associado ao implante (BIA-ALCL), reações autoimunes e, especialmente, a contratura capsular, tivessem suas etiologias completamente elucidadas e resolvidas.

A busca pelo implante ideal, capaz de atender às especificidades de cada paciente, permanece uma questão em aberto, sendo ainda predominantemente subjetiva. Apesar de inúmeros avanços tecnológicos e esforços em pesquisa, não há consenso na literatura e nem entre fabricantes sobre a superioridade de um tipo específico de implante em termos de biocompatibilidade, durabilidade ou redução de complicações a longo prazo.

Na década de 1990, sob influência direta do Prof. Ivo Pitanguy, iniciei a indicação de implantes revestidos de poliuretano, explorando suas características técnicas e clínicas. Esse revestimento demonstrou vantagens como a redução da incidência de contratura capsular. Contudo, sua utilização também apresentou desvantagens, como desafios na manipulação durante a inserção assim como risco de fragmentação do revestimento.

Ainda assim, a evolução contínua da medicina e, particularmente, da cirurgia plástica, tem sido marcada por novos questionamentos, bem como pelo aparecimento de crenças e tendências que, frequentemente, desafiam práticas previamente estabelecidas. Esse cenário reforça a necessidade de estudos com melhor avaliação do comportamento celular e de longo prazo, que abordem tanto as limitações quanto as incertezas relacionadas aos diferentes tipos de implantes, com vistas à implementação de protocolos baseados em evidências.

A cirurgia mamária, particularmente os procedimentos reconstrutivos ou estéticos envolvendo implantes, frequentemente requer intervenções subsequentes ou revisões cirúrgicas em razão de múltiplos fatores. Entre as causas mais comuns para essas

revisões estão a contratura capsular, exposição do implante, assimetrias, insatisfação com o volume (aumento ou redução) e alterações relacionadas ao envelhecimento do tecido mamário ou ao desgaste do dispositivo implantado. A compreensão da relação entre o intervalo de tempo desde a cirurgia inicial e as causas que motivam as revisões cirúrgicas é essencial para o aprimoramento dos resultados clínicos e para a otimização do planejamento cirúrgico.

O debate atual sobre o uso de implantes mamários permanece controverso. No passado, algumas complicações atribuídas a esses dispositivos, como supostas associações com doenças autoimunes, levaram à proibição temporária dos implantes de silicone pelo FDA. Contudo, muitos desses temores foram posteriormente desmistificados por meio de estudos de longo prazo. A incidência de síndrome autoimune associada a implantes é extremamente baixa, e o linfoma anaplásico de grandes células associado ao implante (BIA-ALCL), embora uma complicação de grande preocupação, é considerada rara é tratável, e na maioria dos casos, curável.

Entre as complicações mais prevalentes, destaca-se a contratura capsular (CC), que continua sendo a principal causa de revisões cirúrgicas. Esta condição não apenas compromete os resultados estéticos, mas também pode causar desconforto significativo às pacientes, frequentemente exigindo intervenções sobre a cápsula e troca dos implantes e plano de inserção. No entanto, tais procedimentos não são isentos de riscos adicionais, incluindo a possibilidade de recorrência da complicação ou o surgimento de novas adversidades. Embora as estatísticas não sejam iguais em várias séries, foi comprovado que a menor incidência de contratura ocorre com os implantes revestidos de poliuretano (SCHAUB; AHMAD; ROHRICH 2010, STEVENS; NAHABEDIAN; COLOBRACE *ET AL.*, 2013)

Embora o BIA-ALCL seja muito raro (SMITH, 2014, JOHNSON, 2013) vários cirurgiões migraram para o uso de implantes lisos pela maior incidência de linfoma na cápsula (BIA-ALCL) nos implantes texturizados em geral. Os implantes lisos requerem várias manobras técnicas para estabilização dos implantes envolvendo muitas vezes retalhos musculares ou uso de telas que também aumentam a morbidade, são caras e não evitam o aparecimento de contratura capsular. Não encontramos casos de linfoma da cápsula em nosso estudo.

Danino (ROCHER; BLANCHET-BARDON, 2001), descreveu o “efeito velcro” dos implantes revestidos de poliuretano. Ocorre devido a uma integração do processo de cicatrização no poliuretano, causando uma estabilização onde foi inserido. Em nossa opinião é uma das maiores qualidades desse tipo de implante pois além de promover a imobilização do mesmo, a cápsula fica integrada e aderida. Isso impede a contaminação de toda a loja em caso de exposição, permitindo a utilização de pequenos retalhos de pele para o tratamento da exposição, o que é impossível em outros tipos de implantes.

A integração do implante se inicia como a primeira fase da cicatrização e a seguir uma fase inflamatória, do tipo “corpo estranho” que envolve o aparecimento de monócitos, macrófagos e fibroblastos, que isolam o implante (MENDES; BINS-ELY J; LIMA *ET AL.*, 2008, CALAES; MORA; BASSO *ET AL.*, 2020). Em nossos casos encontramos linfócitos e plasmócitos indicando uma resposta inflamatória linfoplasmocitária além de células gigantes multinucleadas e estruturas cristalóides (fragmentos de poliuretano) o que chama a atenção para uma resposta imunológica ao implante. Em nossos casos, entretanto, não existiam pacientes com síndromes auto-imunes.

Em relação a contratura, Brand, Duxbury e Harvey (2016) sugeriram que forças contráteis produzidas pelos miofibroblastos e fibras colágenas seriam anuladas pela distribuição aleatória de fibras colágenas e pela microencapsulação de fragmentos do poliuretano, detalhes que também foram encontrados em nosso estudo (figuras 7, 10, 11, 12 e 13).

Giot (PAEK; NIZARD *ET AL.*, 2015), descreveu uma dupla cápsula que pode evoluir para metaplasia sinovial. Em nosso estudo encontramos em todas as cápsulas áreas com metaplasia sinovial, porém sem dupla cápsula ou formação de seroma (figura 9).

A aplicação de técnicas histoquímicas para CD68, SMA e TGF- β em fragmentos de cápsulas de silicone fornece uma visão detalhada sobre os mecanismos inflamatórios e fibrogênicos. Esses dados são essenciais para desenvolver estratégias que minimizem complicações, como contratura capsular, e otimizem a biocompatibilidade dos implantes.

O CD68 é um marcador de macrófagos, células essenciais na resposta imune inicial e na regulação da inflamação crônica (CHUNG; SPECTOR. 2008; WOLFRAN;

OBERREITER; MAYERL *ET AL.*, 2012). Na avaliação de cápsulas de silicone, a expressão de CD68 é frequentemente correlacionada com a presença de macrófagos ativados, especialmente os do subtipo M1 (pró-inflamatório) e M2 (anti-inflamatório e reparador). Altos níveis de CD68 na cápsula indicam uma resposta inflamatória persistente, frequentemente associada à fibrose e à disfunção tecidual.

O SMA é um marcador de miofibroblastos, células críticas no processo de fibrose (CHUNG; SPECTOR, 2008). Os miofibroblastos são responsáveis pela produção excessiva de matriz extracelular, levando ao espessamento da cápsula fibrosa ao redor do implante. A coloração para SMA é utilizada para quantificar e localizar miofibroblastos na cápsula, indicando o grau de resposta fibrogênica. Estudos sugerem que a ativação de miofibroblastos está intimamente ligada à tensão mecânica exercida pelo implante e pela liberação de mediadores bioquímicos, como o TGF- β .

O TGF- β é um dos principais reguladores da fibrose (WOLFRAN; OBERREITER; MAYERL *ET AL.*, 2012) promovendo a transformação de fibroblastos em miofibroblastos e estimulando a produção de colágeno. A expressão elevada de TGF- β em cápsulas fibrosas está associada a uma resposta cicatricial exacerbada, com possíveis implicações clínicas, como contratura capsular em implantes mamários. A detecção histoquímica de TGF- β fornece informações cruciais sobre o microambiente tecidual e o grau de ativação das vias fibrogênicas.

No resultado da avaliação do CD68 o padrão observado reforça a biocompatibilidade dos implantes revestidos de poliuretano, com uma redução progressiva da resposta inflamatória mediada por macrófagos ao longo do tempo. Os níveis elevados no período inicial podem estar associados ao processo normal de adaptação tecidual. No entanto, sua redução nos períodos subsequentes é um indicador positivo de que o implante está integrado ao tecido sem gerar inflamação crônica exacerbada.

Em relação ao SMA, os resultados demonstram que a maior ativação de miofibroblastos ocorre nos primeiros anos de permanência do implante. A redução progressiva e estabilização dos níveis de SMA nos períodos subsequentes é um indicador positivo de biocompatibilidade do implante revestido de poliuretano. Os

resultados mostram que a intensidade de SMA é maior nos primeiros 5 anos, indicando uma atividade intensa de miofibroblastos durante o início da resposta tecidual ao implante. A redução e estabilização nos períodos de 5-10 anos e 10-17 anos refletem uma resposta adaptativa favorável e compatível com o uso de implantes revestidos de poliuretano.

Os dados relativos ao TGF refletem a transição de uma resposta fibrogênica ativa nos primeiros anos para um estado estável e adaptado nos períodos mais prolongados, destacando a segurança e eficácia de implantes revestidos de poliuretano. Os resultados mostram que os níveis de TGF- β são elevados nos primeiros 5 anos, diminuem significativamente entre 5-10 anos, e se estabilizam nos períodos mais longos (10-17 anos). Essa evolução está alinhada com a literatura (WOLFRAM, 2012, KIM, 2015, ATLAN 2016), que aponta o TGF- β como um mediador crítico na resposta inicial ao silicone e destaca o papel modulador do revestimento de poliuretano. A estabilização dos níveis de TGF- β em períodos prolongados é um indicador positivo de biocompatibilidade e sucesso a longo prazo, com menor risco de complicações associadas à fibrose e contratura capsular, apesar de encontramos a maioria dos casos de contratura capsular acima dos 10 anos (grupo 3).

Todos esses dados são concordantes com os estudos de Pontes, G. *et al* (2024), porém com enfoques pouco diferentes. Concordamos com a necessidade de estudos mais consistentes principalmente dos implantes revestidos de poliuretano. O Brasil é o segundo país em quantidade de cirurgias de implantes de silicone e a maior experiência em implantes revestidos de poliuretano, por tanto é quase uma obrigação esse tipo de pesquisa.

A estabilidade nos resultados obtidos durante o tempo estudado nos permite ter mais segurança na preferência deste tipo de implante. Ao abordar fatores como a resposta biológica ao material do implante e as condições que favorecem a contratura capsular, espera-se fornecer subsídios para avanços na prática clínica e na tomada de decisão em cirurgia plástica.

Não foram encontrados tumores ou alterações relacionadas a cicatrização e a inflamação em longo prazo.

Sugerimos o aumento do número de cápsulas estudadas e de estudos comparando com outros tipos de revestimentos principalmente em longo prazo.

7. CONCLUSÃO

Os dados histológicos encontrados não evidenciaram distorções nos achados encontrados em qualquer cápsula de implantes de silicone como: formação de cápsula, reação inflamatória, deposição de colágeno, presença de células gigantes multinucleadas, reação a partículas de silicone ou poliuretano no decorrer do tempo.

Nos dados obtidos por imuno-histoquímica não houve relação direta entre os grupos para a contratura capsular.

Houve tendência para formação de contratura capsular no grupo de pacientes com mais de 10 anos com o implante revestido de poliuretano.

Houve diferença estatisticamente significativa (diminuição) na quantificação da intensidade de fluorescência do CD68 entre os grupos 1 e 3 e da quantificação da intensidade de fluorescência do SMA entre os grupos 1 e 2 e 1 e 3.

Não houve diferença estatisticamente significativa na quantificação da intensidade de fluorescência do TGF β entre os grupos.

8. REFERÊNCIAS

1. Headon H, Kassen A, Mokbel K. "Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice". Arch Plast Surg 2015;42(5):532-543.
2. PITANGUY I. 1991. Disponível em: <https://www.academia.org.br/academicos/ivo-pitanguy/discurso-de-posse>, Acesso em 5/1/25.
3. Ramachandran "Breast augmentation". Indian J Plast Sur 2008;41(suplemento): s41-s47.
4. PITANGUY, I. 2010. Disponível em: <http://www.revistaecologico.com.br/revista/edicoes-anteriores/edicao-22/ivo-pitanguy-o-reparador-de-almas/>, Acesso em maio de 2023.
5. Fosnot J, Kovach III SJ, Serletti JM. "Acellular matrix: general principles for the Plastic Surgeon" Aest Surg J 2011, 31(75):5s-12s.
6. Rebello C. "Mamoplastias de aumento com próteses de silicone revestidas de poliuretano". Ver Soc Bras Cir Plat Est Reconst 1993, 8(1,2,3):58-65.
7. ISAPS, 2023. Disponível em: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/global-survey-2023-full-report-and-press-releases/> Acesso em dezembro de 2023.
8. Daronch OT, Marcante RFR, Palhares AA. "Fatores de risco consequentes a complicações no pós-operatório da mastoplastia de aumento com implantes de silicone". Rev.Bras.Cir. Plast 2023;38(4):e-0754.
9. Sá, Amorim NFG, Albelaez JP, Leal PR "Perfil da Cirurgia de aumento de mama no Brasil" Rev. Bras. Cir Plast 2019;34(2):174-186.
10. Cohen LE. "A global update on breast implants". Aesth Plast Surg 2014;38:908-911.
11. Pitanguy, I, Amorin NFG, Ferreira AV, Berger R. "Análise das trocas de implantes mamários nos últimos cinco anos na Clínica Ivo Pitanguy". Rev Bras Cir Plast. 2010;25(4):668-674.
12. Gabriel A, Maxwell GP. "The Evolution of breast implants". Clin Plast Surg 2015, 42:399-404.
13. Ferraz EM. "Complicação ou erro médico"? Rev Col Bras Cir 2006;33(4):1.
14. Calobrace MB, Stevens WG, Capizzi PJ *et al*. "Risk Factor analysis for capsular contracture: a 10 year Sientra study using round, smooth and textured implants for breast augmentation". Plast Reconst Sur, 2018, 141(45):20s-28s.

15. Tebbetts JB. "Out points criteria for breast implant removal without replacement and criteria to minimize reoperations following breast augmentation". *Plast Reconstr Surg*. 2004;114(5):1258-62.
16. Federal Drug and administration – FDA – Medical devices. Disponível em www.fda.gov. Acessado em abril de 2018.
17. Sood A, Xue EY, Sangiovani C *et al*. "Breast massage, implant displacement and prevention of capsular contracture after breast augmentation with implants: a review of the literature". *E-plasty* 2017; 21(17): e-41.
18. Castel N, Soon-Sutton T, Deptula P *et al*. "Polyurethane-coated breast implants revisited: a 30 years follow up". *Archives of Plastic Surgery* 2015;42(2):186-193.
19. Cifuentes I, Dagnino B, Rada G. "Implantes mamários texturizados o lisos para diminuir la tasa de contratura capsular"? *Medwave* 2017; 17: e7020.
20. Giacomazzo CM, Sakai CN, Gandolfi R *et al*. "Síndrome autoimune induzida por adjuvantes desencadeada por implantes mamários de silicone revisão sistemática" *Rev Bras Cir Plast* 2022;37(4):485-493.
21. Durães MHS, Sartório CC, Ferreira FBS *et al*. "Linfoma Anaplásico de grandes células associado a implante mamário" *Hematology, Transfusion and cell therapy* 2021;43(1):s70
22. Zahdi NS, Trevisan JP, Souza, FF *et al*. "ASIA e BIA-ALCL como reações adversas aos implantes mamários de silicone" *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2023;38(2):e0686.
23. Real DSS, Resendes BS "Linfoma anaplásico de grandes células relacionado ao implante mamário: revisão sistemática da literatura" *RBCP*;2019: 34 (4).
24. Smith BK, Gray SS. "Large B-cell lymphoma occurring in a breast implant capsule". *PRSJourn.com*. 2014;134(4):670-e- 672-3 Viewpoints.
25. Johnson M. Breat implants: History, safety and imaging. *Radiol tech* 2013, 84(5):493M-520M.
26. Bozola AR "Passado, Presente e futuro utilizando implantes mamários de silicone no Brasil – relato de 45 anos" *Rev Bras Cir Plast* 2022;37(1):125-131.
27. Maxwell GP, Gabriel A. "Possible future development of implants and breast augmentation". *Clin Plast Surg* 2009,36(1):167, viii.
28. Regnault P, Baker TG, Gleason MC *et al*. "Clinical trial and evaluation of a proposed new inflatable mamary prosthesis". *Plast Reconst Surg* 1972, 50(3):220-226.
29. Middleton M, McNamara M "Breast implant classification with MR imaging correlation". *RadioGraphics* 2000; 20(3): e-1.

30. Calaes IL, Mora MM, Basso RC *et al.* "Comparative clinical evaluation of breast augmentation using silicone foams coated implants and textured implants" *Act Cir Bras* 2020;35(4): e202000707.
31. Bowes C, Hebblethwaite, C. "Implantes de silicone: saiba como tudo começou há 50 anos" Disponível em: https://www.google.com.br/search?q=Cronin+e+Gerow+quem+eram%3F&rlz=1C1NHXL_pt85BR785&oq=Cronin+e+Gerow+quem+eram%3F&aqs=chrome..69i57.10518j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8. Acesso em julho de 2018.
32. Bachour Y, Verweij SP, Gibbs S *et al.* "The aetiopathogenesis of capsular contracture: a systematic review of the literature". *J Plast Reconst & Aesthet surg.* 2018;71:307-317.
33. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. "Silicone and autoimmunity". *Euro J Clin Investigation.* 2011, 41(2): 2003-2011.
34. Brody GS; Deapen D, Taylor CR *et al.* "Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants – analysis of 173 cases". *Plast Reconst Surg* 2015; 135(3): 695-703.
35. Ashley FL. "A new type of breast prosthesis: preliminar report". *Plast Reconst Surg.* 1970, 45(5): 421.
36. Frame J, Kamel D, Oliven M, Cintra H. "The *in vivo* pericapsular response to modern polyurethane breast implants". *Aesth Plast Surg.* 2015;39:173-723.
37. Nader R. "Health Research Group Publications". Disponível em: <https://www.citizen.org/our-work/health-and-safety/health-research-group-publications>. Acesso em janeiro de 2018.
38. Spurgeon D. "The même implant creates a scientific storm". *Can Med Assoc J.* 1991, 145(1):54-60.
39. FDA – Regulatory history of breast implants in the US. Disponível em <https://fda.gov/medical-devices>. Acesso em dezembro de 2017.
40. Palley H.A. "The evolution of FDA policy on silicone breast implants: a case study of politics, bureaucracy, and business in the process of decision-making. *Int J Health Serv.* 1995;25(4):573–591.
41. ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em dezembro de 2017.
42. INMETRO. Disponível em: [http:// www.inmetro.gov.br](http://www.inmetro.gov.br). Acesso em dezembro de 2017.
43. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica – "Sobre implantes de solução salina" Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/news/15> Robert Hamas. 2014.

44. Minami E, Koh IH, Ferreira JC *et al.* "The composition and behavior of capsules around smooth and textured breast implants in pigs". *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:874-884.
45. Schaub TA, Ahmad J, Rohrich RJ. "Capsular contracture with breast implants in the cosmetic patient: saline versus silicone – a systematic review of the literature". *Plast Reconstr Surg* 2010; 126: 2140.
46. Stevens WG, Nahabedian MY, Colobrace MB *et al.* "Risk factors analysis for capsular contracture: a 5 year Sientra study analysis using round, smooth and textured implants for breast augmentation". *Plast Reconstr Surg* 2013; 132:111.
47. Tavares Filho JM, Cuzzi T, Franco D *et al.* "Avaliação histológica e de espessura das cápsulas orgânicas formadas ao redor de expansores de tecidos de superfície lisa ou texturizada em humanos" *Rev Bras Cir Plást.* 2012;27(2):179-84.
48. Hu H, Jacombs A, Vickery K *et al.* "Chronic Biofilm Infection breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant – associated lymphoma" *Plast & Reconstr Surg* 2015;135(2):319-330.
49. Pompei S, Arelli F, Lambardi L. "Breast reconstruction with polyurethane implants: preliminar report." *Euro J Plast Surg.* 2012; 35:441-447.
50. Vasquez G, Pellon A. "Polyurethane coated silicone gel breast implants used for 18 years". *Aesth Plast Surg.* 2007; 31:330-336.
51. Codner MA, Mejia JD, Locke MB *et al.* "A 15-year experience with primary breast augmentation". *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 1300-10.
52. Gutowski KA, Mesna GT, Cunningham BL. "Saline-filled breast implants: a plastic surgery educational foundation multicenter outcomes study". *Plast Reconstr Surg*; 1997; 100:1019-1027.
53. Grewal NS, Fisher J. "Why do patients seek revisionary breast surgery"? *Arsthet Surg.* 2013; 33(2):327-324.
54. Keneth K. "Lifetime risk from polyurethane covered breast implants. *Enviromental Health Perspectives*". 1998; 106(11): A526.
55. Bucky L, Ehrlich P, Sohoni *et al.* "The capsular quality of the saline filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits; a long-term study". *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:1123.
56. Mendes PR, Bins-Ely J, Lima EA *et al.* "Histologycal study on acute inflammatory reaction to polyurethane coated silicone implants in rats". *Acta Cir Bras* 2008;32(1):93-101.
57. Marques M, Brown AS, Cordeiro ND *et al.* "Effects of coagulase-negative staphylococci and fibrina on breast capsule formation in a rabbit mode". *Asthet Surg* 2011; 31:420-8.

58. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. "Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility and prophylactic strategies". *Med Devices* 2013; 6:211-218.
59. Driane JJ, Chowdhry T, Pham TH, Ritter E. "Examining the role of antimicrobial irrigation and capsular contracture". *Annals Plast Surg* 2017; 79:107-114.
60. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D *et al.* The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthet Surg J.* 2016;36(3):297-309.
61. Virden CP, Dobke MK, Stein P *et al.* Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthet Plast Surg* 1992; 16(2):173-179.
62. Chong SJ, Deva AK. "Understanding the etiology and prevention of capsular contracture – Translating Science into practice". *Clin Plastic Surg* 2015; 42: 427-436.
63. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N "ASIA-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" *J Autoimmun* 2011; 36(1):4-8.
64. Votto Jr R, Groth A "Breast implant illness:onde estamos e para onde vamos" *RBCP* 2022;37(1):89-93.
65. Duxbury PJ, Harvey JR. Systematic review of the effectiveness of polyurethane-coated compared with textures silicone implants in breast surgery. *J Plast Reconst & Aesthetic Surg* 2016; 69:452-460.
66. Hwang K, Sim HB, Huan F "Myofibroblasts and Capsular Tissue Tensionin Breast Capsular Contracture" *Aesth Plast Surg* 2010;34:716-721.
67. Egeberg A, Sorensen. "The impact of breast implant location on the risk of capsular contraction". *Ann Plast Surg.* 2016; 77(2):255-259.
68. Bui JM, Perry TA, Ren CD *et al.* "Histological Characterization of Human Breast Implant Capsules" *Aesth Plat Surg* 2015; 39:306-315.
69. Leite LP, Sá IC, Marques M. "Etiopatogenia e tratamento da contratura capsular mamária". *Acta Med Port.* 2003; 26(6):737-745.
70. Cherng S, Young J, Hongbao M. "Alpha-smooth Muscle Actin (alpha-SMA)" *J Amer Scien* 2008; 4(4):7-9.
71. Bassetto F, Scarpa C, Caccialanza E *et al.* "Histological features of periprosthetic mammaty capsules: silicone vs polyurethane". *Aesth Plast Surg* 2010; 34:481-485.
72. Bassetto F, Vindigni V, Scarpa C, Doria A. "Breast prostheses and connective tissue disease (CTD): myth or reality"? *Aesth Plat Surg* 2010; 34:257-263.
73. Wolfran D, Oberreiter B, Mayerl C *et al.* "Altered systemic serologic parameters in pacientes with silicone mammary implants". *Immunol Lett* 2008;118(1):96-100.

74. Berrino P, Galli A, Rainero ML, Santo PL. "Long-lasting complications with the use of polyurethane covered breast implant". *Brit J Plast Surg* 1986; 39:549-553.
75. Sowa Y, Yokota I, Itsukage S *et al.* "Evaluation of the severity of capsular contracture using elastography after breast implant reconstruction". *Clin Hemorheology and Microcirculation*. 2017; 66:1-6.
76. Pranti L, Scheremi S, Fichtner-Feigl S *et al.* "Clinical and morphological conditions in capsular contracture formes around silicone breast implants". *Plast Reconstr Surg* 2007; 120:275-284.
77. Brazin J, Malliaris S, Groh B *et al.* "Mast cells in the periprosthetic breast capsules". *Aesthetic Plast Surg*. 2015; 38:592-601.
78. Bergmann PA, Tamouridis G, Lohmeyer JA *et al.* "The effect of a bacterial contamination on the formation of capsular contracture with polyurethane breast implant in comparison with textured silicone implants: an animal study" *J Plat Recon & Aesth Surg* 2014;67:1364-1370.
79. Giot JP, Paek LP, Nizard N *et al.* "The double capsules in macro-textured breast implants". *Biomaterials*. 2015; 67:65-72.
80. Danino A, Rocher F, Blanchet-Bardon C. "A scanning electron microscopy study of the surface of porous-textured breast implants and their capsule. Description of the "velcro" effect of porous-textured breast prostheses". *Ann Chir Plast Esthet*. 2001; 46:23-30.
81. Santerre JP, Wang FGB, Laber RS. "Biodegradation of the microthane polyester polyurethane by lysosome enzyme cholesterol esterase and identification of degradation products". 24th Annual meeting of the Society for biomaterials. San Diego, 1998.
82. Miró AL. "Próteses mamárias revestidas com poliuretano: avaliação de 14 anos de experiência". *Rev Bras Cir Plas* 2009; 24(2):495.
83. FDA. "Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma" (BIA-ALCL). Disponível em: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>. Acesso em agosto de 2018.
84. FDA: Update study of TODA released from polyurethane foam-covered breast implantation. Disponível em <http://www.fda.org>. Acesso em dezembro de 2017
85. Medicines and Healthcare products regulatory agency (MHRA). Disponível em: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130>. Acesso em agosto de 2018.
86. Fernandes JR, Salinas HM, Broelsch GF *et al.* "Prevention of capsular contracture with photochemical tissue passivation". *Plast Reconst Sur*. 2014;133: 571-577.

87. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S *et al.* "Breast implants – associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review" *Plast Reconst Surg* 2015;135(3):7130-720.
88. Pittiman TA, Fan KI, Rudolph MA. "Anaplastic large cell lymphoma: emerging consents and management patterns among american and international board-certified plastic surgeons". *Plast Reconstr Surg* 2016;138(5):811e – 818e.
89. Lazzeri D, Agostini T, Gianotti G *et al.* "Null-type anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule". *Plast Reconst Surg* 2011;127(6):159e-162e View Points.
90. Li S, Chen L, Liu W *et al.* "Capsular contracture rate after breast augmentation with periareolar versus other two (inframammary and transaxillary) incision: a meta-analysis". *Aesth Plast Surg* 2018; 42:32-37.
91. Do Luu HM, Hutter JC, Bushar HF "A physiologically based pharmacokinetic model for 2,4-toluenediamine leached from polyurethane foam-covered breast implants" *Env Health Perspectives* 1998; 106(7):393-399.
92. Polyurethane Foams: Past, Present, and Future Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6213201/>. Acesso em dezembro de 2014.
93. Polyurethane. Disponível em: <https://polyurethane.americanchemistry.com/Resources-and-Document-Library/6938.pdf> . Acesso em janeiro de 2021.
94. Dunaif CB, Stubenboard WT, Conway H "observations of subcutaneously implanted polyurethane sponge in mice" *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:454.
95. Slade CL, Lt Col MC, Peterson HD "Disappearance of the polyurethane cover of the Ashley Naturaly prosthesis" *Plast Recon Surg* 1982, 70(3):379-383.
96. Smahel J "Tissue reactions to Breast implants coated with polyurethane" *Plast & Reconst Surg* 1978 61(1):79-85.
97. Hamdi M, Kapilla AK, Peters E *et al.* "Polyurethane implants in revisional breast augmentation: a prospective 5-year study" *Aesth Surg J* 2024;44("6): 379.
98. Pontes GH, Ramos CPW, Noronha L *et al.* "Long-term insights: histopathological assessment of polyurethane implant capsule over 24 years" *Aest Surg J* 2024;44(9):915-924.
99. Wolfram, D "Clinical and immunologic responses to silicone: Review of the literature". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2012;130(6), 1187–1200.
100. Chung, KC; Spector, JA. "The Use of Biomarkers in Tissue Engineering and Plastic Surgery: A Review". *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2008; 121(3), 773–783.

101. Kim, B “Histological analysis of fibrous capsule formation around smooth and textured silicone implants in rats”. J Plast Recons & Aesth Surg 2015;68(5), 632–640.
102. Atlan, M “Breast implant surface texture impacts host tissue response”. Plast Recons Surg - Global Open, 2016; 4(3), e1145.

9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF-FM -UFRJ e aprovado (processo: 83391518.6.0000.5257). Todos os sujeitos envolvidos na pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A todos foi garantido o sigilo das informações e a retirar seus dados, caso assim desejassem.

10. ANEXOS

Folha de aprovação do CEP

UFRJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO DA	
--	---

Continuação do Parecer: 2.627.803

Outros	sinatura.pdf	09:27:17	PORCHAT	Aceito
Folha de Rosto	POLIURETANO_FolhaDeRosto_ASSINADA.pdf	26/01/2018 09:26:55	CARLOS ALBERTO PORCHAT	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Abril de 2018

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255, 7º andar, Ala E Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br
--

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ASPECTOS HISTOLÓGICOS DAS CÁPSULAS DE IMPLANTES DE MAMA DE SILICONE RESVESTIDOS DE POLIURETANO

As informações que estão sendo fornecidas para a sua participação voluntária neste estudo, têm o objetivo de estudar o que acontece com a bolsa (cápsula) que envolve a prótese que foi colocada na primeira cirurgia.

Durante a retirada da prótese de silicone antiga, será colhido um pequeno pedaço do local onde ela se encontrava, debaixo da sua pele. Estes pedaços são frequentemente retirados nestas cirurgias para permitir espalhar melhor o tecido que foi formado em torno da prótese. A diferença, no seu caso, é que, em vez de jogá-los fora, serão examinados com microscópio. Isto servirá para estudar melhor os efeitos desta cápsula em torno da prótese.

A retirada dos pedaços da não traz riscos para a sua cirurgia, nem desconforto além dos que já são esperados na cirurgia que irá realizar. O estudo dos pequenos pedaços, que será feito em você, assim como em outros pacientes, agora, não lhe trará nenhum benefício, mas, talvez traga informações que poderão melhorar ainda mais os resultados destas cirurgias no futuro.

Você terá a garantia de saber sobre qualquer etapa do estudo, assim como falar com o pesquisador responsável, Carlos Alberto Porchat, que pode ser encontrado no endereço: Av. das Américas 700, sala 133 bloco 3, telefones (21) 2493-9004 ou (21)99222-7334. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – sala 01D-46, 1º andar, fone: 21-25622480 – E-mail: ccp@hucff.ufrj.br.

A você é garantido que haverá total sigilo sobre a identidade dos participantes na pesquisa, que receberá todo e qualquer esclarecimento que desejar sobre seu

andamento e que poderá não participar da pesquisa ou retirar a qualquer momento seu consentimento, se assim o desejar, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento na instituição.

Os resultados da pesquisa e os dados contidos no seu prontuário somente serão da competência dos pesquisadores envolvidos ou de profissionais relacionados ao seu atendimento ou participantes na elaboração do exame do material.

Você não terá nenhuma despesa durante e em relação à pesquisa, como também não haverá nenhum ganho financeiro pela sua participação na pesquisa.

Em caso de dano pessoal causado pelos procedimentos da pesquisa, você terá direito a tratamento médico na instituição, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

Os pedaços serão apenas estudados, não servindo para qualquer outro uso e serão depois descartados exatamente como se faria durante a cirurgia de retirada da prótese se não houvesse a pesquisa. Caso haja necessidade de envio deste material para o exterior, será solicitada sua autorização.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do estudo acima mencionado, que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr. Carlos Alberto Porchat, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas ou de ganho financeiro, e que terei garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Rio de Janeiro, / /

Nome do paciente:

Assinatura do paciente:

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador:

Cuadernos de Educación y Desarrollo**DECLARAÇÃO**

Cuadernos de Educación y Desarrollo, ISSN 1989-4155, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado Análise da indicação da troca dos implantes de silicone de mama revestidos de poliuretano em longo prazo de autoria de Carlos Porchat, Morgana Teixeira Lima Castelo Branco, Diogo Franco, João Medeiros, Juliana Maria Gomes da Motta, Elizabeth Santos, foi publicado no v.17, n.1, de 2025.

A revista é on-line, e os artigos podem ser encontrados ao acessar o link:

<https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/issue/view/115>

DOI: <https://doi.org/10.55905/cuadv17n1-020>

Por ser a expressão da verdade, firmamos a presente declaração.

Curitiba, January 7, 2025.

Equipe Editorial

