

# Estudos pré-clínicos no uso de PMMA (polimetilmetacrilato de metila): análise histológica

## Pre-clinical studies on the use of PMMA (polymethylmethacrylate methyl): histological analysis

Osman Jucá Rego Lima Netto<sup>1</sup>, Almir Gonçalves Wanderley<sup>2</sup>, Sidcley Bernardino de Araújo<sup>3</sup>,  
Liriane Baratella Evêncio<sup>4</sup> & Davi Pereira de Santana<sup>5</sup>

**RESUMO** – A aplicação tópica de Polimetilmetacrilato de metila, PMMA<sup>®</sup> (G<sub>3</sub>) em dose única (200mg/kg) sobre as lesões em dorso de ratos induzidas por um *punch*<sup>®</sup> de 0,8 cm, foi analisada histologicamente em função do tempo (T<sub>7</sub>, T<sub>15</sub> e T<sub>21</sub> dias) e comparada ao uso de sutura (G<sub>2</sub>) e soro fisiológico (G<sub>1</sub>). Mensurou-se números de fibroblastos e células de defesa, área de colágeno, espessura de epitélio, variação de massa e temperatura corporal. Os resultados mostraram aumento significativo do número de fibroblastos nos (T<sub>7</sub>, T<sub>15</sub>, e T<sub>21</sub> dias) no G<sub>3</sub> em relação aos G<sub>2</sub> e G<sub>1</sub>. Houve aumentos das células de defesa no G<sub>3</sub> em T<sub>7</sub> dias e redução em T<sub>21</sub> dias quando comparados aos G<sub>2</sub> e G<sub>1</sub>. A área de colágeno foi maior nos G<sub>2</sub> e G<sub>3</sub> no T<sub>21</sub> dias em relação ao G<sub>1</sub>. Não foram estatisticamente diferentes, a espessura de epitélio, a massa corporal e a temperatura corporal dos animais entre os diferentes grupos. O aumento de fibroblastos, associado com elevação inicial seguida de redução, ao final do processo das células de defesa, indicam uma atividade pró-cicatrização induzida pelo PMMA.

**PALAVRAS-CHAVE** – Metacrilato; resina acrílica; toxicidade; cicatrização.

**SUMMARY** – The topical application of Polymethylmethacrylate Methyl, PMMA<sup>®</sup> (G<sub>3</sub>) at dose single (200mg/kg) on the back of lesions in rats induced by a *punch*<sup>®</sup> of 0.8cm, was examined histological against time (T<sub>7</sub>, T<sub>15</sub> and T<sub>21</sub> days) and compared the use of sutures (G<sub>2</sub>) and saline (G<sub>1</sub>). It is measuring numbers of fibroblasts and cells of defense, an area of collagen, thickness of epithelium, the mass and temperature variation body. The results showed a significant increase in the number of in fibroblasts (T<sub>7</sub>, T<sub>15</sub> and T<sub>21</sub> days) in the G<sub>3</sub> in relation to G<sub>1</sub> and G<sub>2</sub>. There were increases in defense of cells in G<sub>3</sub> in T<sub>7</sub> days and reduction in T<sub>21</sub> days when compared to G<sub>1</sub> and G<sub>2</sub>. The area of collagen was lower in G<sub>1</sub>, T<sub>21</sub> in the day with respect to G<sub>2</sub> and G<sub>3</sub>. There were no statistically different, the thickness of epithelium, body's mass and temperature of animals between different groups. The increase in fibroblasts, associated with elevation followed by initial reduction, the end of the process of the cells of defense, indicating a pro-active healing induced by PMMA.

**KEYWORDS** – Metacrylate; acrylic resin; toxicity; healing.

### INTRODUÇÃO

O PMMA (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) - é um polímero linear, amorfo, processado por adição requerendo um iniciador como centro ativo. Tem como uma das suas principais características as propriedades óticas e mecânicas, resistindo bem aos ácidos orgânicos e inorgânicos, gorduras, óleos e a maioria dos gases comuns; substituiu o vidro na medida em que sua excelente transparência, que transmite até 92% da luz visível (AQUINO<sup>1</sup>).

É um líquido incolor, inflamável de odor característico, possui 99,9% de pureza, tem acidez máxima de 0,0035% (como ácido acrílico), teor de água máxima de 0,05% (Karl

Fischer), possui como máximo 5 ppm em relação à cor (APHA), peso molecular de 100,1 Daltons e peso específico a 20°C-g/cm<sup>3</sup> de 0,94 (CETESB<sup>4</sup>).

O Polimetilmetacrilato de metila (PMMA), também chamado de resina acrílica, é material bastante utilizado, constante nos mais distintos seguimentos, destacando-se: indústria, artefatos, medicina, odontologia, medicamentos e outros. Seu uso nas próteses é cercado de celemas, devido a possíveis estimulações alergênicas, justificadas pela liberação tardia de monômeros não incorporados. Nas intervenções estéticas de bioplastia, na forma de gel, é usado para preenchimentos faciais, que embora seguro, devido ao diâmetro de suas partículas, foram re-

Aceite em 26/3/2009

NUDFAC - Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos. Depto. de Ciências Farmacêuticas, Univ. Fed. de Pernambuco/UFPE. Av. Prof. Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária. Recife-PE, 50740-520

<sup>1</sup>Cirurgião Dentista, Prof. do Depto. de Prótese e Cirurgia Buco Facial da UFPE, Mestre em Odontologia, Doutorando em Ciência Farmacêuticas da UFPE – e-mail: osmanjuca@hotmail.com.

<sup>2</sup>Farmacêutico, Prof. do Depto. de Fisiologia Farmacologia da UFPE, Doutor em Farmacologia

<sup>3</sup>Biomédico, Mestrando em Ciências Patológicas da UFPE

<sup>4</sup>Cirurgião Dentista, Prof. do Depto. de Histologia e Embriologia da UFPE, Doutora em Morfologia

<sup>5</sup>Farmacêutico, Prof. do Depto. de Ciências Farmacêuticas da UFPE, Doutor em Tecnologia de Medicamentos, Coordenador do NUDFAC/UFPE

gistrados relatos de reações do tipo granulomatosa, e ou, reabsorções parciais, necessitando de manutenções periódicas (ROSA<sup>19</sup>).

A exposição continuada, tanto da resina epóxi como da resina acrílica, é considerada fator causal das fissuras nas extremidades dos dedos ou mãos, advindas de dermatites de contatos, hiperqueratoses, podendo evoluir até parestesias, recomendando-se inclusive, o uso de material de segurança como luvas, as quais não evitam definitivamente os danos causados, sendo importante a medição da qualidade do ar em lugares fechados, pois ocorre saturação dos ambientes (RHUNKE, CONSANI, STOLF, TOSTI & *et al.*<sup>16,25</sup>).

Os adesivos teciduais representam um grupo de compostos de origem natural e artificial, freqüentemente utilizados em vários casos inclusive, hemóstases, como também em fechamento de feridas e até tratamento de fístulas traqueofaríngea (RYOU, THOMPSON, TZIFA & *et al.*<sup>20,28</sup>).

O objetivo deste trabalho foi testar o uso de PMMA, e sua influência no processo cicatricial, numa abordagem histológica, correlacionando a presença de estruturas celulares a possíveis ações tóxicas.

## MATERIAIS E MÉTODO

Após submissão e aprovação do protocolo de estudo pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da UFPE (CEEA/UFPE), protocolo nº 017247/2007-61, foram utilizados ratos *Wistar* adultos, fêmeas e machos respectivamente entre 2-4 e 3-5 meses de idade (180-230 a 280-320g), oriundos do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFPE. Os animais receberam água e dieta *ad libitum* (Labina<sup>®</sup>) e foram mantidos em condições com controle de iluminação (ciclo 12h, claro/escuro) e temperatura (22±2°C).

### Protocolo experimental

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (35mg/kg, i.p). Em seguida a região mediana do dorso foi depilada e provocada uma lesão circular com 0,8cm de diâmetro, com auxílio de um *punch*<sup>®</sup>. Foram distribuídos 54 ratos, aleatoriamente, em três grupos (n=18/grupo) e aplicada sobre as feridas, no grupo 1, (G<sub>1</sub>, soro fisiológico-placebo) somente irrigando (Figura 1-A), no grupo 2, (G<sub>2</sub>, fio seda nº. 000 -ETHICON<sup>®</sup>), tratados por sutura (Figura 1-B) e no grupo 3 (G<sub>3</sub>, PMMA (VIP FLASH<sup>®</sup> – autopolimerizável), 200mg/kg depositados líquido e pó nessa ordem, formando uma camada de recobrimento da ferida

até atingir a fase rígida (Figura 1-C), estabelecendo esta etapa como Tempo Zero (T<sub>0</sub>). Nos tempos 7, 15 e 21 dias (T<sub>n</sub>), removeu-se de 6 animais, previamente anestesiados, de cada grupo, a área tecidual da ferida (peça histológica), por meio de incisão, guiados por carimbo na forma de quadrado medindo 2x2cm, procurando uniformizar o tamanho da peça histológica, fixado com *Bouin* seguido de procedimento rotineiro para microscopia de luz; sendo que para análise qualitativa das amostras, foram utilizados cortes histológicos corados- pela Hematoxilina/ Eosina, para observação das estruturas gerais, enquanto que os corados com tricrômio de Masson, para observação do colágeno, citoplasma, e núcleos das células. Procedida a eutanásia por aprofundamento anestésico, realizou-se o descarte dos animais, acondicionando-os em sacos plásticos, estocando-os em freezer a -20°C, para posterior coleta pela Prefeitura da Cidade Universitária (NÓBREGA<sup>15</sup>).

A temperatura dos animais foi aferida com uso de termômetro digital (Cyfromy<sup>®</sup>) por via intra-retal antes da anestesia (T<sub>0</sub>), e decorridas 24 e 72h; ainda observados a cada 24h, sinais clínicos como, alteração comportamental, consumo de água e ração. O registro da massa corporal foi obtida nos tempos T<sub>0</sub>, T<sub>7</sub>, T<sub>15</sub> e T<sub>21</sub> dias.

As imagens foram capturadas das lâminas, através do microscópio OLIMPUS BX 50, com ATI TV PLAYER Versão 6.3<sup>®</sup>, ficando a contagem analítica de colágeno a cargo do sistema IMAGELAB Versão 2.4<sup>®</sup>, (definição de 480x640 pixels, totalizando 900KB), proveniente do Laboratório de Morfometria do Departamento de Histologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Para análise quantitativa de células de defesa e fibroblásticas, assim como, da espessura de epitélio, utilizou-se o sistema MacBiophotonics Imajej<sup>®</sup>. Os valores foram expressos em média ± desvio padrão da média. As diferenças entre os grupos foram analisadas através da Análise de Variância (ANOVA), seguido quando detectada diferença pelo teste de Tukey. A probabilidade de nível inferior a 5% (p <0,05) foi considerada significativa (CALLEGARI-JACQUES<sup>3</sup>).

## RESULTADOS

Na Figura 1 está ilustrada a lesão produzida pelo *punch*<sup>®</sup> de 0,8cm e as respectivas aplicações de soro fisiológico, sutura e PMMA.

### 1. Contagem de fibroblastos

Os resultados obtidos da ocorrência de fibroblastos estão descritos na Tabela I. O grupo 3, (PMMA<sup>®</sup>), produziu

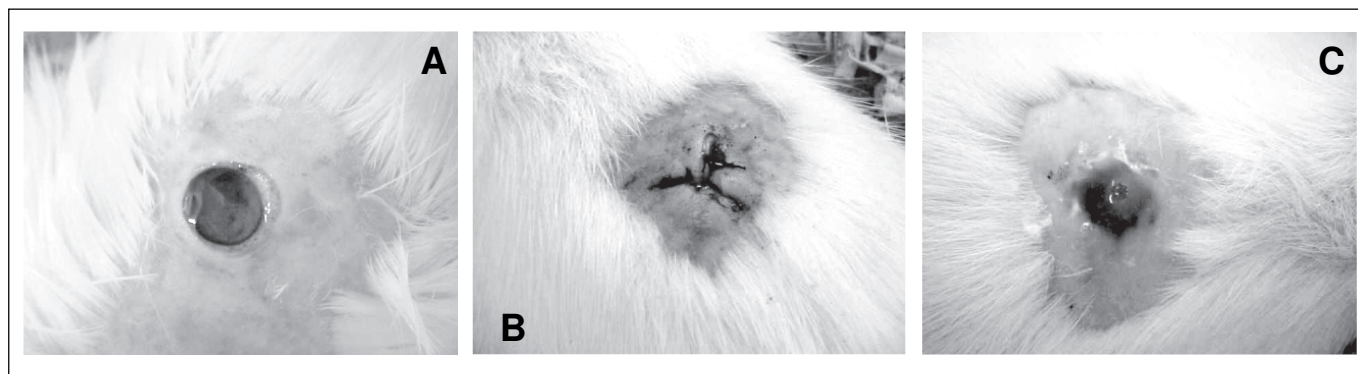


FIG. 1 - Fotografia típica ilustrando o aspecto da lesão realizada com *punch*<sup>®</sup> de 0,8 cm no modelo de cicatrização em dorso de ratos *Wistar*. Em (A) soro fisiológico, (B) sutura e (C) PMMA<sup>®</sup> (200 mg/kg). n=6 animais por grupo.

**TABELA I**  
Ocorrência de fibroblastos em estudo do uso tópico do polimetilmetacrilato de metila (PMMA®) em modelo de cicatrização no dorso de ratos Wistar

Grupos	T 7 dias	T 15 dias	T 21 dias
G1- soro fisiológico	185,0 ± 45,2 <sup>a</sup>	191,0 ± 22,3 <sup>a</sup>	238,0 ± 18,1 <sup>a</sup>
G2 – sutura®	182,1 ± 39,8 <sup>a</sup>	182,6 ± 52,1 <sup>a</sup>	268,0 ± 38,2 <sup>a</sup>
G3 - PMMA®	291,0 ± 73,4 <sup>b</sup>	289,3 ± 61,2 <sup>b</sup>	358,0 ± 93,3 <sup>b</sup>

Os valores representam a média ± desvio padrão de 6 animais.

<sup>a</sup>Indica diferença não significante ( $p > 0,05$ ).

<sup>b</sup>Indica diferença estatisticamente significante (ANOVA seguido de Tukey,  $p < 0,05$ )

**TABELA III**  
Área de colágeno formada ( $\mu\text{m}^2$ ) em estudo do uso tópico do polimetilmetacrilato de metila (PMMA®) em modelo de cicatrização no dorso de ratos Wistar

Grupos	T 7 dias	T 15 dias	T 21 dias
G1- soro fisiológico	37,2 ± 6,3 <sup>a</sup>	58,1 ± 5,5 <sup>a</sup>	64,0 ± 1,1 <sup>b</sup>
G2 – sutura®	43,6 ± 5,5 <sup>a</sup>	64,2 ± 3,7 <sup>a</sup>	75,0 ± 0,3 <sup>a</sup>
G3 - PMMA®	42,1 ± 10,6 <sup>a</sup>	62,0 ± 4,6 <sup>a</sup>	75,9 ± 0,5 <sup>a</sup>

Os valores representam a média ± desvio padrão de 6 animais.

<sup>a</sup>Indica diferença não significante ( $p > 0,05$ ).

<sup>b</sup>Indica diferença estatisticamente significante (ANOVA seguido de Tukey,  $p < 0,05$ )

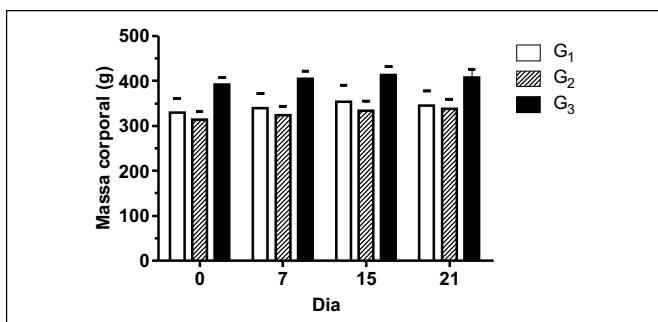


FIG. 2 - Variação de massa corporal no modelo de cicatrização em dorso de ratos Wistar durante 21 dias. G1: soro fisiológico, G2: sutura e G3: PMMA®.

aumento significativo do número de fibroblastos em relação aos grupos 2 (sutura®) e grupo 1(soro fisiológico) em todos os tempos observados.

## 2. Contagem de células de defesa

Aos 7 dias de observação, o número de células de defesa do grupo PMMA®, aumentou significativamente quando comparado aos grupos sutura e soro fisiológico. Contudo, aos 21 dias de cicatrização houve significativa redução do grupo PMMA® em relação aos demais grupos (Tabela II).

## 3. Avaliação da área de colágeno

A área de colágenos aos 21 dias de observação nos grupos PMMA® e sutura® foram estatisticamente maiores daquele obtido no grupo controle (Tabela III).

## 4. Mensuração da espessura de epitélio

A espessura do epitélio não foi modificada nos grupos PMMA® e sutura® em relação ao grupo controle (Tabela IV).

## 5. Massa e temperatura corporal

A Figura 2 mostra que não houve variação de massa corporal entre os grupos no decorrer do tempo.

De forma similar, também na análise da temperatura corporal, não se observou diferenças estatísticas entre os grupos (Figura 3).

**TABELA II**  
Ocorrência de células de defesa em estudo do uso tópico do polimetilmetacrilato de metila (PMMA®) em modelo de cicatrização no dorso de ratos Wistar

Grupos	T 7 dias	T 15 dias	T 21 dias
G1- soro fisiológico	146,0 ± 76,5 <sup>a</sup>	183,0 ± 37,8 <sup>a</sup>	128,0 ± 12,8 <sup>a</sup>
G2 – sutura®	152,0 ± 50,4 <sup>a</sup>	135,0 ± 37,9 <sup>a</sup>	119,0 ± 38,4 <sup>a</sup>
G3 - PMMA®	343,0 ± 95,0 <sup>b</sup>	195,0 ± 90,6 <sup>a</sup>	64,0 ± 16,9 <sup>b</sup>

Os valores representam a média ± desvio padrão de 6 animais.

<sup>a</sup>Indica diferença não significante ( $p > 0,05$ ).

<sup>b</sup>Indica diferença estatisticamente significante (ANOVA seguido de Tukey,  $p < 0,05$ ).

**TABELA IV**  
Média da espessura ( $\mu\text{m}$ ) do epitélio em estudo do uso tópico do polimetilmetacrilato de metila (PMMA®) em modelo de cicatrização no dorso de ratos Wistar

Grupos	T 7 dias	T 15 dias	T 21 dias
G1- soro fisiológico	13,5 ± 17,4a	52,6 ± 22,8a	34,8 ± 8,7a
G2 – sutura®	18,8 ± 7,8a	38,8 ± 10,2a	47,5 ± 9,6a
G3 - PMMA®	21,5 ± 19,8a	52,4 ± 15,3a	47,1 ± 16,5a

Os valores representam a média ± desvio padrão de 6 animais.

<sup>a</sup>Indica diferença não significante ( $p > 0,05$ )

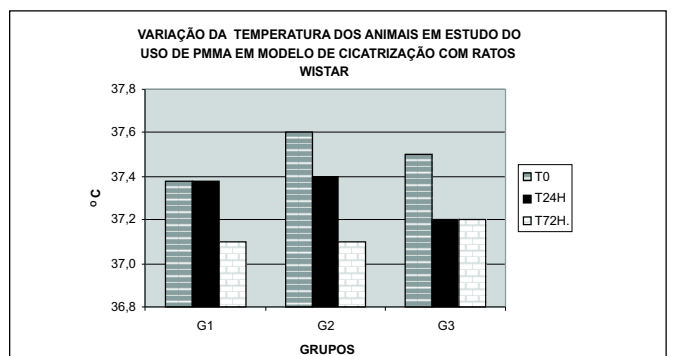


FIG. 3 - Variação da temperatura dos animais nos períodos de 0, 24 e 72 horas após cirurgia em estudo com modelo de cicatrização em dorso de ratos Wistar. G1: soro fisiológico, G2: sutura e G3: PMMA®.

## DISCUSSÃO

Esse trabalho foi desenhado para investigar a ação cicatrizante do PMMA. Os resultados mostraram que o PMMA produziu maior número de fibroblastos em relação aos demais grupos. Indicando uma atividade de estímulo cicatricial.

Para ROCHA, GURJÃO & BRITO JUNIOR<sup>17</sup> a modulação do processo inflamatório com formação e amadurecimento de fibroblastos, responsável pela produção de matriz de colágeno e pela formação do tecido de granulação, quando significantes, são características de indução de atividade de cicatrização.

Nas observações histológicas das estruturas gerais em nosso estudo, não foram identificadas reação do tipo granulomatosa.

As reações de células granulares caracterizam-se por coleções de histiócitos com citoplasma eosinofílico granular no sítio do trauma operatório. Tais reações histiocíticas têm íntima similaridade com tumores de células granulares, mas geralmente podem ser diferenciadas pelo fato de que os núcleos nestas reações são pequenos e os grânulos são grandes (MACEDO NETO<sup>11</sup>). Além disso, as células

geralmente cercam nódulos de material inerte (corpos estranhos), similares ao material granular citoplasmático SOBEL, AVRIN & SCHWARZ<sup>22</sup>).

O reparo tecidual envolve regeneração e cicatrização, chamada também de fibroplasia ou fibrose, caracterizadas pela migração, proliferação e diferenciação celular. O controle da proliferação celular é feito por fatores solúveis no microambiente, as citocinas, que podem estimular ou inibir este processo, SIQUEIRA JR. & DANTAS<sup>21</sup>).

Nosso estudo detectou maior presença de células de defesa no grupo teste (PMMA<sup>®</sup>) aos sete dias, em relação aos grupos 1 e 2, o que pode ter contribuído para sua significativa elevação na proliferação de células fibroblásticas. Contudo aos 21 dias, houve queda significativa do número das células de defesa, enquanto que os grupos 1 e 2 mantiveram-se elevados.

SIQUEIRA JR. & DANTAS<sup>21</sup> afirmam que a liberação de citocinas por macrófagos estimula a proliferação de fibroblastos, que em conjunto com células endoteliais invadem precocemente o sítio da lesão, reconstituindo o estroma do tecido, para migração e diferenciação das células mesenquimais; e que o processo de remodelamento da ferida implica no equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno, redução da vascularização e da infiltração de células inflamatórias, até que se atinja a maturação da ferida.

KIM & *et al.*<sup>10</sup> consideraram raras as reações granulomatosas nas Bioplastias com o uso de artecoll<sup>®</sup> (PMMA associado a colágeno e carboximetilcelulose), MAIA JÚNIOR & *et al.*<sup>12</sup>, relatam caso clínico de opacidade tardia de lentes intra-oculares confeccionadas de PMMA, apresentando como fato raro; AMITA BAGAL & *et al.*<sup>2</sup> deixam claro que uma implantação conservadora, sem excessos, na busca de correções permanentes de sulcos e vincos faciais por exemplo, contam com uma técnica sensível, porém de resultados substancialmente positivos, assegurados pelo diâmetro das partículas de PMMA (30 a 40µm); devidamente aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*). ELLIS, SEGALL, ROEHSIG, C. & *et al.*<sup>5,18</sup> concluíram que a fixação de fraturas ilíacas em cães com até 16kg de massa corporal utilizando parafusos cimentados com PMMA constitui uma eficiente técnica, que proporciona adequada estabilidade, precoce recuperação funcional e cicatrização óssea.

Nosso estudo mostrou significativo aumento da área de colágeno do grupo PMMA<sup>®</sup> e sutura, quando comparados ao grupo controle, porém ao final, com equilíbrio de seus níveis e um adequado reparo tecidual.

TOGNINI & *et al.*<sup>24</sup> estudando diclofenaco de sódio e sua influência no processo cicatricial em 222 ratos, concluíram que a baixa qualidade da reparação deveu-se à inibição da síntese de colágeno.

MARQUES<sup>13</sup> utilizando etil-cianoacrilato na síntese de tecidos em exodontias de ratos constatou uma melhor organização da proliferação epitelial e nenhum retardo em relação ao grupo controle, cuja síntese fora executada com fio de polilactina.

Espereava-se um melhor desempenho no grupo sutura na formação de epitélio, uma vez que a aproximação dos bordos da ferida (1ª intenção) deveria favorecer o processo de cicatrização. Porém em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa.

GENESER & GUYTON<sup>6,8</sup> explicaram que epitelização do tecido lesionado, ocorre inicialmente pelo deslizamento de células epiteliais das margens íntegras, para cobrir a lesão e posteriormente pela diferenciação celular, levando em média de uma a duas semanas, no entanto nas lesões cirúrgicas lineares, esse tempo é reduzido, com fechamento entre 24 e 48h.

O aumento do número de células fibroblásticas e da epitelização, sugere atividade cicatrizante, MARTINS & *et al.*<sup>14</sup>.

TUCKER<sup>26</sup> relatando caso de testes alérgicos com Resina Ivoclar<sup>®</sup> obteve negatividade nos resultados, confeccionando bases de dentaduras de forma satisfatória.

No nosso modelo de estudo não se identificou variação de massa e temperatura corporal. Demonstrando em princípio ausência de toxicidade do PMMA.

Segundo GUIMARÃES & MAZARO<sup>7</sup> a temperatura média normal para ratos, ocupa uma faixa que vai de 35,9 °C a 37,9 °C.

JORGE & *et al.*<sup>9</sup> afirmaram em estudo de revisão bibliográfica do período que entre 1973 e 2000, que o PMMA usado em bases de dentadura apresentava comportamento citotóxico.

SPIECHOWICZ & *et al.*<sup>23</sup> em estudo com coelhos, salienta que o efeito da resina acrílica sobre a pele e os problemas advindos do contato, coloca a frequência como limitador para ocorrências, não havendo incidência quando o uso é testado por um período de até 5 dias.

TRIVEDI & *et al.*<sup>27</sup> descreveram as lentes intra-oculares confeccionadas em PMMA como de característica inerte e de boa tolerância.

## CONCLUSÕES

O uso do PMMA está difundido na medicina, o que o coloca como material a ser ainda amplamente estudado nas mais diversas aplicações. O estudo demonstrou que dentro dos parâmetros definidos, o uso do PMMA não apresentou parâmetros histológicos de reação corpo estranho. O comportamento da população de células de defesa mostrou-se adequado aos processos de regeneração tecidual, e finalmente sua diferenciação fibroblástica significativa, induz a considerar atividade estimulante cicatricial. Suas associações e propriedades mucoadesivas podem ser exploradas e melhoradas. Estudos nesse sentido estão sendo realizados por nossa equipe, modelando sua dosagem e formas farmacêuticas, avaliando atividades indutoras de cicatrização e de toxicidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AQUINO, K.A.S. *Estabilização radiolítica do poli (metacrilato industrial)*. 2005. 95p. Tese (mestrado) - Programa de pós-graduação em tecnologias energéticas e nucleares, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco.
2. AMITA BAGAL, M.D. & *et al.* Clinical Experience with Polymethylmethacrylate Microspheres (Artecoll) for Soft-Tissue Augmentation: A Retrospective Review. *Arch. Facial Plast. Surg.* 9(4):275-280,2007.
3. CALLEGARI-JACQUES, S.M.. *Bioestatística princípios e aplicações*. 1a. reimpressão. Porto Alegre, RS: Artmed, 2004. 225p.
4. CETESB. Disponível em:www.cetesb.sp.gov.br . Acesso em: 12 jan., 2007.
5. ELLIS, D.A. & SEGALL, L. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, 15(2):239-46, May.,2007.

6. GENESER, F. *Atlas de Histologia*. Trad. Manuel de J. Simões & et al. São Paulo, Editorial Médica Panamericana, 1987, 224 p. il.
7. GUIMARÃES, M.A. & MAZARO, R. *Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação*. São Paulo, SP: Unifesp, 2004, p36.
8. GUYTON, A.C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 7a. ed., Trad. C.A. Esbérard Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1989, 830 p. il.
9. JORGE, J.H.; GIAMPAOLO, E.T.; MACHADO, A.L. & VERGANI, C.E.. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 90(2):190-193. August, 2003.
10. KIM, K.J. & et al. Arterial granuloma: a rare adverse reaction induced by microimplant in the treatment of neck wrinkles. *Dermatologic Surgery*. 30(4): 545-547, 2004. (DOI) 10.1111/j.1524-4725.2004.30174
11. MACEDO NETO, A.V. & et al. Reação granulomatosa do tipo corpo estranho simulando tumor de parede torácica em cicatriz de toracotomia prévia. *J. Pneumol.*, 26(3):139-141, mai-jun, 2000.
12. MAIA Jr, OTACÍLIO DE OLIVEIRA & et al. Opacificação tardia de lente intra-ocular de polimetilmetacrilato (PMMA): relato de caso/Late opacification of a polymethylmethacrylate (PMMA) intraocular lens: case report. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 68(5):683-685, set.-out., 2005.
13. MARQUES, E.S. de B. & KAMOTO, T. Influência do etil cianoacrilato na reparação do epitélio da mucosa gengival e do alvéolo dentário após exodontias estudo microscópio em ratos. *Rev. Inst. Ciênc. Saúde*, São Paulo:19(2): 99-105. jul.-dez,2001.
14. MARTINS, N.L.P. & et al. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbigynya phalerata* (babaçu): estudo controlado em ratos. *Acta Cir. Bras.*, 21(supl.3): 66-75, 2006.
15. NÓBREGA, F.J. de O. *Estudo histológico da ação do laser e da terapia fotodinâmica no processo de reparação de feridas cutâneas em ratos tratados com corticóide*. s.n.; 2005. 153 p. ilus. tab. Apresentada à Univ. Est. Paulista. Fac. de Odontologia de Araçatuba para obtenção do grau de Mestre, São Paulo.
16. RHUNKE, L.A.; CONSANI, S. & STOLF, W.L. Packing tests in acrylic. *Arq. Cent. Estud. Fac. Odontol.*, Belo Horizonte, 12(1-2): 31-37, jan.- dez., 1975. Disponível em: [http://www.research.bmn.com/medline/search resins >](http://www.research.bmn.com/medline/search%20resins%20). Acesso em: 13 jan., 2007.
17. ROCHA, R.P. de A.; GURJÃO, W.S. & BRITO Jr, L.C. Avaliação morfológica da cicatrização de lesões ulcerativas assépticas tratadas com soluções de papaína. VII Congresso Virtual Hispano-americano de Anatomia Patológica, Pág. 1 de 8. Disponível em: [http://www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion/trabajo=494 01/10/2005](http://www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion/trabajo=494%2001/10/2005)
18. ROEHSIG, C. Fixação de fraturas ilíacas em cães com parafusos, fios de aço e cimento ósseo de polimetilmetacrilato. *Ciênc. Rural*, 38(6): 1675-1681, jul.-set. 2008.
19. ROSA, S.C. Reações adversas a substâncias de preenchimento subcutâneo / Adverse reactions to subdermal filler substances *Rev. Soc. Brás. Cir. Plást.*, 20(4): 248-252, out.-dez., 2005. ilus.
20. RYOU, M. & THOMPSON, C.C. Tissue adhesives: a review. *Techn. Gastroint. Endosc.*, 8( 1), 33-37, Jan., 2006.
21. SIQUEIRA Jr., J.F. & DANTAS, C.J.S.. *Mecanismos celulares e moleculares da inflamação*. 1a. Edição, São Paulo, SP: Medsi, 2000, 238p.
22. SOBEL, H.J.; AVRIN, E.; MARQUET, E. & SCHWARZ, R.. Reactive granular cells in sites of trauma - a cytochemical and ultra structural study. *Am. J. Clin. Pathol.* 61:223-234, 1974.
23. SPIECHOWICZ, W. & et al. *Experimental studies on the effect of acrylic resin on rabbit skin berusdermatosen. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. Disponível em: <http://wqww.biomedline>> Acesso em: 6 fev. 2007.
24. TOGNINI, J.R.F. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cir. Bras.* São Paulo, 13(3): July/Aug./Sep.,1998. DOI: 10.1590/S0102-86501998000300006
25. TOSTI, A. & et al. Occupational Skin Hazards from Synthetic Plastics. *Toxicology and Industrial Health*, 9(3): 493-502, 1993.
26. TUCKER, T.N. Allergy to acrylic resin denture base. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 46(6): 602, Dec, 1981.
27. TRIVEDI, R.H.; WERNER, L.; APPLE, D.J.; PANDEY, S.K. & IZAK, A.M.. Post cataract-intraocular lens (IOL) surgery opacification. *Eye*, 16(3):217- 41, 2002.
28. TZIFA, K.T. & et al. Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheoesophageal fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, Amsterdam, 70(5): 925-930, May., 2006.

Endereço eletrônico  
Davi Pereira de Santana5  
e-mail: d-santana@bol.com.br