

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial^{☆,☆☆}

Fábio Coelho Alves Silveira^{a,*}, Flávia Cristina Morone Pinto^b, Sílvio da Silva Caldas Neto^c, Mariana de Carvalho Leal^d, Jéssica Cesário^e, José Lamartine de Andrade Aguiar^a

^a Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Núcleo de Cirurgia Experimental, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Serviço de Otorrinolaringologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^e Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Recebido em 22 de março de 2015; aceito em 29 de março de 2015

KEYWORDS

Tympanic membrane perforation;
Biopolymer;
Bacterial cellulose

Abstract

Introduction: Promising treatments for tympanic membrane perforation closure have been studied. Therapies derived from tissue engineering probably eliminate the need for conventional surgery. Bacterial cellulose is presented as an alternative that is safe, biocompatible, and has low toxicity.

Objectives: To investigate the effect on healing of direct application of a bacterial cellulose graft on the tympanic membrane compared to the conventional approach with autologous fascia.

Methods: Randomized controlled trial. Forty patients with tympanic membrane perforations secondary to chronic otitis media were included, and were randomly assigned to an experimental group (20), treated with a bacterial cellulose graft (BC) and control group (20), treated with autologous temporal fascia (fascia). We evaluated the surgical time, hospital stay, time of epithelialization and the rate of tympanic perforation closure. Hospital costs were compared. The statistical significance level accepted was established at $p < 0.05$.

Results: The closure of perforations was similar in both groups. The average operation time in the fascia group was 76.50 min versus 14.06 min bacterial cellulose in the group ($p = 0.0001$). The hospital cost by the Brazilian public health system was R\$ 600.00 for the bacterial cellulose group, and R\$ 7778.00 for the fascia group ($p = 0.0001$).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.03.015>

[☆] Como citar este artigo: Silveira FCA, Pinto FCM, Caldas Neto SS, Leal MC, Cesário J, Aguiar JLA. Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:203-8.

^{☆☆} Instituição: Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: fcasil@ig.com.br (F.C.A. Silveira).

PALAVRAS-CHAVE

Perfuração da membrana timpânica; Biopolímero; Celulose bacteriana

Conclusion: Bacterial cellulose grafts promoted the closure of the tympanic membrane perforations, and were demonstrated to be innovative, effective, safe, minimally invasive, efficacious and to have a very low cost.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tratamento do tímpano perfurado com enxerto de celulose bacteriana: ensaio clínico controlado e randomizado

Resumo

Introdução: Tratamentos promissores para o fechamento da perfuração da membrana timpânica vêm sendo estudados. Terapias provenientes de engenharia de tecidos provavelmente eliminarão a necessidade de uma intervenção cirúrgica convencional. A celulose bacteriana apresenta-se como uma alternativa por ser segura, de baixa toxicidade, biocompatível.

Objetivos: Investigar o efeito da aplicação direta do enxerto da celulose bacteriana na cicatrização de perfurações da membrana timpânica, comparado ao procedimento convencional com fâscia autóloga.

Método: Incluíram-se 40 pacientes com perfuração da membrana timpânica por otite média crônica simples. Randomizados de 1 a 40, onde os ímpares (20) foram tratados com enxerto de celulose bacteriana (CB), e os pares (20), com enxerto de fâscia temporal autóloga (fâscia). Estudo clínico controlado e randomizado. O tempo cirúrgico e de hospitalização foram o tempo de epitelização e custos hospitalares.

Resultados: O fechamento das perfurações foi semelhante nos dois grupos. O tempo médio da cirurgia no grupo fâscia foi de 76,50 minutos e de 14,06 minutos no grupo com celulose bacteriana ($p = 0,0001$). O custo hospitalar pela tabela do SUS foi de R\$ 600,00 para o grupo CBe R\$ 7.778,00 para o grupo fâscia ($p = 0,0001$).

Conclusão: A celulose bacteriana promoveu o fechamento da perfuração do tímpano, mostrando-se inovador, seguro, eficaz, efetivo, minimamente invasivo e de baixo custo.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Tratamentos promissores para o fechamento da perfuração da membrana timpânica (PMT) vêm sendo estudados, buscando-se procedimentos ambulatoriais e minimamente invasivos, que sejam eficazes, seguros, acessíveis e viáveis tecnicamente.¹⁻⁵ Dentre as alternativas inovadoras destacam-se o uso de Gelfoam® e de atelocollagen® associado ao fator de crescimento de fibroblastos (b-FGF),¹⁻⁴ de soro autólogo e de membranas de quitina.⁵

O estabelecimento de uma terapia proveniente de engenharia de tecidos para o tratamento da PMT provavelmente eliminará a necessidade de uma intervenção cirúrgica convencional. Porém, é necessário compreender os fatores que contribuem para o sucesso ou fracasso de tratamento das PMTs.⁴

Apresenta-se como alternativa o polissacarídeo celulósico, obtido por síntese bacteriana, mostrando-se em estudos anteriores como seguro e de baixa toxicidade,⁶ biocompatível,⁷ capaz de favorecer o crescimento e a diferenciação celular promissora para a engenharia de tecidos.⁸ Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que este biomaterial foi efetivo como barreira mecânica e adjuvante no tratamento de lesões ulcerativas⁹ e feridas cirúrgicas.¹⁰

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da aplicação direta do enxerto da celulose bacteriana (CB) na cicatrização de perfurações da membrana timpânica, comparado ao procedimento convencional com fâscia autóloga.

Método

Foram incluídos 40 pacientes com perfuração de membrana timpânica por otite média em um estudo clínico controlado e randomizado da demanda espontânea do serviço de otorrinolaringologia de um Hospital de Ensino de Pernambuco, no período de 2013 a 2014. Foram excluídos pacientes com perfurações marginais, úmidas ou colesteatomatosas. Os pacientes foram randomizados e alocados em dois grupos: 20 experimentais, que foram tratados com enxerto de membrana de celulose bacteriana; e 20 controles, tratados de forma convencional com enxerto de fâscia autóloga.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob o CAAE 21109913.7.0000.5208, Parecer CEP/CONEP nº 527.461 de 18/12/2013.

Enxerto de celulose bacteriana

Os enxertos de celulose bacteriana foram produzidos e fornecidos pela Polisa®, Estação Experimental de Cana-de-açúcar de Carpina, na Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil.¹¹

Procedimentos técnicos

Os pacientes incluídos no grupo controle foram submetidos a miringoplastia com enxerto de fâscia temporal, realizada sob anestesia geral, seguindo procedimentos operacionais padronizados para esta intervenção cirúrgica. O retalho de fâscia foi aplicado medialmente ao remanescente timpânico sob o cabo do martelo e na orelha média, e mantido na posição com fragmentos de Gelfoam®. Ao final, a sutura foi feita por planos anatômicos e aplicado curativo compressivo. O paciente permaneceu internado até o dia seguinte. No momento da alta hospitalar foi prescrito cefalexina 500 mg VO quatro vezes ao dia, por sete dias, sendo o mesmo orientado a retornar às suas atividades após oito a 15 dias.

Para os pacientes do grupo experimental, o procedimento foi realizado sob anestesia local com infiltração 5,0 mL de xilocaína a 2% com vasoconstrictor, 2,5 mL externamente e 2,5 mL internamente ao conduto auditivo externo. As bordas da perfuração foram escarificadas e foi colocada uma membrana de celulose bacteriana sobre a perfuração, lateralmente aos remanescentes timpânicos, sendo mantida na posição por autoaderência. O paciente recebeu alta hospitalar imediatamente ao término do procedimento, sendo orientado a retornar às suas atividades sem restrições. Não foi prescrito antibiótico.

Desfechos avaliados

Clínicos

Nos dois grupos foram avaliados o tempo cirúrgico, o período de hospitalização, o tempo de epitelização, a frequência de fechamento da PMT em $t^0 = 15$ dias, $t^1 = 30$ dias e $t^2 = 60$ dias, a curva de imitanciometria 60 dias após o tratamento e os eventos adversos.

Foram analisados os custos hospitalares isoladamente para o enxerto com CB, grupo experimental e com fâscia temporal grupo controle. Os custos hospitalares foram estimados de acordo com a tabela do Sistema Único de Saúde (SUS), do Ministério da Saúde, de 2007, considerando: para o enxerto da fâscia autóloga timpanoplastia (uni/bilateral), (código: 04.04.01.035-0), de especialidade cirúrgica de média complexidade. O valor atribuído inclui uma (1) diária de internação (R\$ 388,94 por paciente) para aplicação do enxerto de CB, o curativo de grau II, (código 04.01.01.001-5), de especialidade cirúrgica de média complexidade, sem inclusão de diária hospitalar (R\$ 30,00 por paciente).

Timpanometria: A avaliação da mobilidade da membrana timpânica foi obtida a partir do gráfico de imitância, considerando a pressão de ar (marcada no eixo x em decaPascal, daPax) e admitância (no eixo y, daPay, em mL).¹²

Eficácia: A eficácia representa a redução relativa do risco ou do desfecho negativo (fechamento da PMT) obtida com a intervenção, neste caso, o uso da CB. Foi calculado o risco relativo [RR = R(CB)/R(fâscia)], seguido do cálculo da redução absoluta do risco (RAR = [R(fâscia) - R(CB)] × 100) e da eficácia [EF = (1-RR)×100]. Quando o risco nos dois grupos foi

o mesmo, RR = 1; se o risco no grupo de intervenção foi menor do que o risco no grupo controle, então o RR < 1; caso contrário, RR > 1.

Variáveis contínuas paramétricas foram comparadas pelo teste *t* de Student, enquanto escores foram comparados pelo teste do Qui-quadrado. Teste de Mann-Whitney foi usado para avaliar a soma dos custos hospitalares. Intervalo de confiança de 95% e significância estatística estabelecida para $p \leq 0.05$. Os testes estatísticos foram realizados utilizando o programa GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., USA).

Resultados

Um total de 40 pacientes foi submetido ao tratamento da perfuração da membrana timpânica, sendo que, destes, a metade recebeu como tratamento enxerto de CB (30% homens e 70% mulheres); e a outra metade, grupo controle recebeu enxerto de fâscia autóloga (40% homens e 60% mulheres). A média de idade para os grupos foi de $38,15 \pm 12,63$ e $34,5 \pm 10,16$ anos, respectivamente (tabela 1).

No grupo de pacientes que recebeu a CB 65% das PMT, as perfurações ocorreram nas orelhas esquerdas, enquanto que no grupo com enxerto de fâscia autóloga, a maioria (55%) foi na orelha direita. As perfurações pequenas foram as mais frequentes, correspondendo a 70% dos casos em cada grupo. Todas as perfurações pequenas fecharam com o enxerto de CB, quando comparadas às com fâscia (92,9%). Mais da metade (66,6%) das perfurações de médio tamanho fechou com o enxerto de CB (tabela 1).

O tempo cirúrgico para realização do procedimento foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$), comparando com o grupo que recebeu o enxerto de CB ($14,06 \pm 5,23$ minutos), que recebeu o enxerto com fâscia autóloga ($76,50 \pm 17,92$ minutos), e o tempo de epitelização foi semelhante nos dois grupos, correspondendo a 30 dias (tabela 1) (figs. 1-3).



Figura 1 Perfuração timpânica, à luz da otomicroscopia.

Para avaliação da complacência da membrana timpânica, 14 pacientes que receberam enxerto de CB foram submetidos à timpanometria, sendo que, destes, 13 (92,9%) apresentaram Gt dentro da faixa de normalidade (Gt médio = 0,86 ± 0,28) e At esperada (-0,58 ± 0,28).

O risco relativo (RR) de não fechamento da perfuração da membrana timpânica no grupo com enxerto de CB foi menor (50%) do que no grupo com enxerto de fáschia autóloga. A eficácia foi de 50%, ou seja, semelhante para os dois materiais (CB ou Fáschia), apesar da redução absoluta do risco de 10% para o fechamento da PMT no grupo com CB (tabela 1).

Discussão

Convencionalmente, o tratamento da PMT envolve três etapas, que são o controle clínico pré-operatório, o tratamento cirúrgico e o acompanhamento pós-operatório. Os principais objetivos da miringoplastia, de modo geral, são regenerar a

membrana timpânica, controlar e reconstruir o mecanismo de transmissão sonora, controlar a infecção e melhorar a audição. A taxa de sucesso varia na literatura de 65%-98%.^{13,14} No presente estudo, a taxa de sucesso com o enxerto de membrana de CB foi de 90%, se comparada à fáschia autóloga (80%) (fig. 4). Importante ainda destacar que o uso desta membrana representou uma eficácia de 50%, ou seja, a chance da perfuração timpânica não fechar foi reduzida à metade (RR = 0,5), comparada à fáschia temporal. Este dado está de acordo com o estudo anterior, que seguiu metodologia similar, realizado em *Chinchilla laniger*, em que também foi demonstrada uma taxa de sucesso de 90%.¹¹

Alguns fatores podem influenciar no sucesso da cirurgia ou do enxerto, sendo eles: idade, localização da perfuração, tamanho da perfuração, funcionamento da tuba auditiva, estado da mucosa da orelha média, tipo de enxerto utilizado e experiência do cirurgião.¹⁵ Considerando a população deste estudo, acrescenta-se que o uso da membrana de CB mostrou-se eficaz, independentemente da idade do paciente, da

Tabela 1 Desfechos avaliados entre os grupos tratados com enxerto de celulose bacteriana e com fáschia autóloga, para o tratamento do tímpano perfurado

Desfechos	Tipo de enxerto		p-valor
	CB	Fáschia	
<i>N</i>	20	20	-
<i>Sexo</i>			
Masculino	06 (30%)	08 (40%)	0,5073 ^a
Feminino	14 (70%)	12 (60%)	
<i>Idade</i>	38,15 ± 12,63	34,5 ± 10,16	0,3204 ^b
<i>Localização da PMT</i>			
Orelha Direita	7 (35,0%)	11 (55,0%)	0,2036 ^a
Orelha Esquerda	13 (65,0%)	9 (45,0%)	
<i>Tamanho da PMT</i>			
Pequena	14 (70,0%)	14 (70,0%)	1,000 ^a
Média	6 (30,0%)	6 (30,0%)	
<i>Tempo cirúrgico (minutos)</i>	14,06 ± 5,23	76,50 ± 17,92	< 0,0001 ^{b,*}
<i>Fechamento da PMT</i>			
Geral	18 (90,0%)	16 (80,0%)	0,3758 ^a
<i>Por Tamanho</i>			
Pequena	14 (100%)	13 (92,9%)	0,6264 ^a
Média	04 (66,7%)	03 (50%)	0,5582 ^a
<i>Estimativa de custos hospitalares^c</i>			
Por paciente	30,00	388,94	
Total	600,00	7.778,80	< 0,0001 ^c
<i>Análise de risco e eficácia</i>			
RR%	0,5		0,3758 ^a
RAR	10%		-
Eficácia	50%		

CB, celulose bacteriana; PMT, perfuração da membrana timpânica; RR, risco relativo; RAR, redução absoluta do risco. Valores expressos em média ± DP e n (%).

^a Teste Qui-quadrado.

^b Teste *t* de Student, considerado significativo se (*) $p \leq 0,05$.

^c Estimativa de custos hospitalares de acordo com a Tabela de Procedimentos Cirúrgicos do Sistema Único de Saúde (SUS), valores em reais, avaliado pelo teste de Mann-Whitney.



Figura 2 Enxerto de celulose bacteriana sobre a PMT, visualizado por otoendoscopia.



Figura 3 Membrana tímpanica íntegra após aplicação do enxerto de celulose bacteriana ao exame microscópico.

localização e do tamanho da perfuração timpânica. Não houve eventos adversos relacionados a esta membrana. Destaca-se a redução de pouco mais de uma hora (62,44 minutos) no tempo necessário para o procedimento, comparando-se o grupo que recebeu a membrana de CB ao grupo controle fásia temporal, indicando que a CB, além de ser eficaz, apresenta alto nível de efetividade e praticidade.

A redução no tempo cirúrgico com o uso da membrana de CB explica-se por não haver necessidade de incisões, retira-

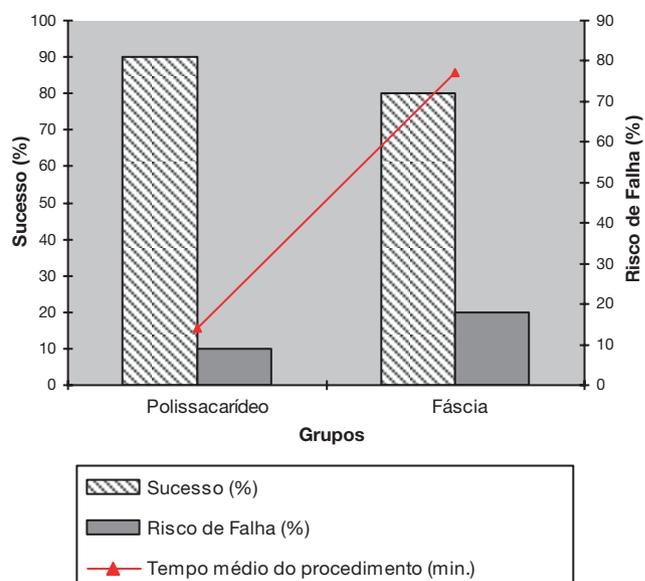


Figura 4 Relação entre sucesso e falha dos materiais vs. o tempo de procedimento.

da de fásia e descolamento de retalhos. A partir da estimativa de custo para cada procedimento, seja para o enxerto da fásia ou da CB, foi possível constatar uma redução 13 vezes menor dos gastos hospitalares com uso da CB, representando uma economia de R\$ 7.178,8; pois, com o uso do CB, não há necessidade de exames complementares (hematológicos e cardiológicos), de hospitalização, de anestesia geral, bem como uso de materiais especiais como Gelfoam®, fios de suturas e antibióticos, além de evitar complicações como otalgia, sangramento ou hematomas. O paciente pode retornar de imediato as suas atividades diárias.

Acrescenta-se a estes aspectos, eficácia, efetividade e praticidade, a segurança, pois se trata de um material de baixa citotoxicidade e alta biocompatibilidade.^{6,7}

Como já descrito na literatura, a membrana timpânica deve ser reconstruída com um tecido conjuntivo que possa, ao substituí-la, garantir suas propriedades: elasticidade, resistência e capacidade de vibrar. Muitos materiais têm sido usados na história da timpanoplastia, incluindo enxerto livre de pele, esclera, pericôndrio, fásia temporal, cartilagem, gordura, entre outros.^{16,17} Foi possível observar que estas propriedades foram recuperadas, com dados comprovadamente demonstrados pelos achados da timpanometria, que avaliou a complacência da membrana timpânica e demonstrou que a maioria dos pacientes (92,9%) apresentou Gt na faixa de normalidade e At dentro do esperado. A timpanometria, usada neste estudo para avaliar a função das membranas timpânicas, é um método clássico, aplicado na prática clínica, por ser rápida e não produzir trauma.¹⁸

Outra característica importante, demonstrada em estudos anteriores, refere-se à capacidade da CB em ser indutor do remodelamento tecidual e, com isto, favorecer o processo de cicatrização,⁸⁻¹⁰ por promover um intenso processo de revascularização¹⁹ e epitelização,¹¹ o que pode explicar a regeneração da membrana timpânica remanescente e, conseqüentemente, o fechamento da PMT.

Conclusão

O enxerto com CB promoveu a regeneração da PMT, mostrando-se um tratamento inovador, seguro, eficaz, efetivo, minimamente invasivo e de baixo custo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hirano S, Ito J. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol*. 2011;32:1218-23.
2. Zhang Q, Lou Z. Impact of basic fibroblast growth factor on healing of tympanic membrane perforations due to direct penetrating trauma: a prospective non-blinded/controlled study. *Clin Otolaryngol*. 2012;37:446-51.
3. Lou Z, Xu L, Yang J, Wu X. Outcome of children with edge-everted traumatic tympanic membrane perforations following spontaneous healing versus fibroblast growth factor-containing gelfoam patching with or without edge repair. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:1285-8.
4. Hakuba N, Hato N, Okada M, Mise K, Gyo K. Tympanic membrane regeneration therapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;23:E1-7.
5. Kakehata S, Hirose Y, Kitani R, Futai K, Maruya S, Ishii K, et al. Autologous serum eardrops therapy with a chitin membrane for closing tympanic membrane perforations. *Otol Neurotol*. 2008;29:791-5.
6. Castro CMMB, Aguiar JLA, Melo FAD, Silva WTF, Marques E, Silva DB. Sugar cane biopolymer cytotoxicity. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 2004;49:119-23 <http://www.anaisdemedicina.revistaonline.org/Secao/3289/Pagina/Revista/ArtigoVisualizar.aspx?artigoId=172&ass=67765258>
7. Lucena MT, Melo Júnior MR, Lira MMM, Castro CM, Cavalcanti LA, Menezes MA, et al. Biocompatibility and cutaneous reactivity of cellulosic polysaccharide film in induced skin wounds in rats. *J Mater Sci Mater Med*. 2015;26, <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-015-5410-x>.
8. Fragoso AS, Silva MB, de Melo CP, Aguiar JLA, Rodrigues CG, de Medeiros PL, et al. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cells from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25:229-37.
9. Teixeira FMF, Pereira MF, Ferreira NLG, Miranda GM, Aguiar JLA. Spongy film of cellulosic polysaccharide as a dressing for aphthous stomatitis treatment in rabbits. *Acta Cir Bras*. 2014;29:231-6.
10. Martins AGS, Lima SVC, Araujo LAP, Vilar FO, Cavalcante NTPA. Wet dressing for hypospadias surgery. *Int Braz J Urol*. 2013;39:408-13.
11. Silva DB, Aguiar JLA, Marques A, Coelho ARB, Rolim Filho EL. Miringoplastia com enxerto livre de membrana de polímero da cana-de-açúcar e fásia autóloga em Chinchillalaniger. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 2006;51:45-55. Disponível em: <http://www.anaisdemedicina.revistaonline.org/Arquivo.aspx/artigo/186/Caminho/186.pdf> [acessado em 14 de agosto de 2014].
12. ASHA, American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for screening for hearing impairment and middle-ear disorders. Working Group on Acoustic Immittance Measurements and the Committee on Audiologic Evaluation. ASHA. 1990; Suppl.:17-24.
13. Bhat NA, Ranit De. Retrospective analysis of surgical outcome, symptom changes, and hearing improvement following myringoplasty. *J Otol*. 2000;29:229-32.
14. Fukuchi I, Cerchiari DP, Garcia E, Rezende CEB, Rapoport PB. Timpanoplastias: resultados cirúrgicos e análise dos fatores que podem interferir no seu sucesso. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72:267-71.
15. Spiegel JH, Kessler JL. Tympanic membrana perforation repair with acellular porcine submucosa. *Otol Neurotol*. 2005;26:563-6.
16. Glasscock ME, Kanock MM. Tympanoplasty - a chronological history. *Otolaryngol Clin North Am*. 1977;10:469-77.
17. Shanks J, Shelton C, Basic Principles. Clinical application of tympanometry. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24:299-328.
18. Oliveira JAA, Hyppolito MA, Netto JC, Mrué F. Miringoplastia coma utilização de um novo material biossintético. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2003;69:138-55.
19. Cordeiro-Barbosa FA, Aguiar JLA, Lira MMM, Pontes Filho NT, Bernardino-Araújo S. Use of a gel biopolymer for the treatment of eviscerated eyes: experimental model in rabbits. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75:267-72.