

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O reparo cirúrgico dos grandes defeitos congênitos ou adquiridos da parede abdominal sempre foi um grande desafio para os cirurgiões, uma vez que, além das adversas condições clínicas do paciente, não existe técnica cirúrgica ideal, tampouco estudos comparativos com alto grau de evidência clínico-epidemiológica que validem um tipo de procedimento cirúrgico sobre os demais. As principais doenças congênitas que acometem a parede abdominal são a onfalocele e a gastrosquise (CHITTY; ISKAROS, 1996; DRIVER et al., 2000). Por outro lado, as hérnias ventrais são uma das principais enfermidades adquiridas da parede abdominal (HADDAD, 1968; LARSON; VANDERTOLL, 1984).

Denomina-se onfalocele a anomalia de persistência da hérnia do conteúdo abdominal na parte proximal do cordão umbilical, resultante do não retorno do intestino à cavidade abdominal em torno da décima semana de vida intra-uterina. Além disso, o saco herniário permanece coberto pelo epitélio do cordão umbilical, um derivado do âmnio (CORREIA-PINTO et al., 2002).

O termo gastrosquise, que literalmente significa estômago fendido ou aberto, é um defeito no fechamento da parede abdominal que, usualmente, ocorre do lado direito, próximo ao plano mediano, sendo esta falha resultante do fechamento incompleto das pregas laterais durante a quarta semana de vida intra-uterina (DAVENPORT et al., 2001).

As hérnias ventrais são o resultado de amplas ressecções do plano músculo-aponeurótico da parede abdominal devido a traumas, infecções, tumores ou múltiplas cirurgias (LUIJENDIJK, 2000).

Enquanto as onfalocelas têm incidência de um para cada 10.000 nascidos vivos, as gastrosquises têm mostrado aumento de incidência na última década, de um caso a cada 20.000 para um caso a cada 4.000 recém natos (KOIVUSALO; LINDAHK; RINTALA, 2002). O prognóstico dos recém natos portadores de defeitos da parede abdominal tem melhorado de maneira significativa (SALOMON et al., 2002). O aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, a utilização de nutrição

parenteral total e os avanços dos centros intensivos neonatais contribuíram para a sobrevida superior a 90% em cinco anos para portadores de onfalocele ou gastrosquise, conforme VILELA et al. (2001). Em relação às hérnias ventrais, considera-se que 4% a 10% das incisões abdominais anteriores resultarão nesta patologia (LARSON; VANDERTOLL, 1984), principalmente, quando associadas à infecção, obesidade, desnutrição (POOLE, 1985) ou ao tipo de incisão cirúrgica (CARLSON, 1997).

O uso de próteses trouxe importante melhora na sobrevida dos portadores de defeitos da parede (RATH et al., 1996). Porém, estes materiais não preenchem todos os critérios de biocompatibilidade, trazendo complicações a longo prazo e a necessidade de reoperações (SOIDERER et al., 2004). A utilização de materiais biológicos apresentam as características de biocompatibilidade, porém, têm maiores dificuldades técnicas e causam grandes defeitos no local doador, podendo cursar com distrofias e atrofia musculares (SILVERMAN et al., 2004). Mesmo com todo o avanço tecnológico tanto nas condutas de terapia intensiva, como nos procedimentos cirúrgicos, os grandes defeitos da parede abdominal permanecem como desafio para o cirurgião. O material ideal deveria ser musculotendinoso, evitando com isso a formação de hérnias ventrais, porém, sem gerar novas áreas de defeitos no paciente (ARNAUD et al., 1977; DISA; KLEIN; GOLDBERG, 1996; DISA; KLEIN; GOLDBERG, 1998). Baseado nestas características, os tecidos armazenados nos bancos osteomusculares apresentam todas as qualidades de material ideal para o reparo dos grandes defeitos de parede abdominal (MAEDA et al.; 1997).

A possibilidade de contar com banco de tecidos que supra a necessidade de materiais biológicos para a correção de defeitos congênitos e adquiridos está sendo amplamente utilizado em várias especialidades, tais como ortopedia, neurocirurgia, cirurgia plástica e odontologia. A expansão de sua utilização alicerçou o vislumbrar de novas pesquisas em cicatrização relativas aos defeitos da parede abdominal (SHINO; HORIBE, 1991; STRICKLAND; MACGILLIVRAY; WARREN, 2003).

A cicatrização de uma incisão cirúrgica pode ser mensurada através de três métodos principais. À análise histopatológica com hematoxilina/eosina (H/E) que quantifica as células da resposta inflamatória (SCHWENTKER; BILLIAR, 2003). À mensuração da tensitometria que determina a força necessária para romper uma cicatriz (NISHIRA; PRUDDEN, 1958; NARESSE et al., 1987). O último método, à quantificação da proteína *Syrius Red* que mensura o colágeno (JUNQUEIRA; BIGNOLAS; BRETANI, 1979).

1.1 OBJETIVOS

A autora propôs modelo experimental inédito de correção de defeito da parede abdominal em ratos com interposição de enxerto homólogo congelado de diafragma oriundo de banco de tecidos. O grupo controle foi formado por ratos *Wistar* submetidos a laparotomia e sutura da parede abdominal. Ambos os grupos foram avaliados em 90 e 180 dias respectivamente.

Sendo o “fator de estudo” a parede abdominal, foram analisados e comparados os seguintes parâmetros :

1. Complicações pós-operatórias.
2. Integridade do enxerto.
3. Aderências.
4. Avaliação da resistência.
5. Análise histopatológica .
6. Morfometria do colágeno.
7. Correlação dos parâmetros entre si.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFEITOS DA PAREDE ABDOMINAL

2.1.1 Onfalocele e Gastrosquise

A onfalocele e a gastrosquise são caracterizadas por exteriorização de alças intestinais e vísceras. Embora semelhantes entre si, são duas entidades distintas morfológica e embriologicamente (BORGSTEIN, 2001).

Enquanto na onfalocele as vísceras são recobertas por membranas translúcidas (âmnio e peritônio parietal), estando o cordão umbilical sempre no ápice do defeito, na gastrosquise o defeito abdominal é relativamente pequeno, localizado geralmente à direita do cordão umbilical não havendo membranas recobrimo as vísceras (WEIR, 2003; SANDLER et al., 2004).

Da terceira à quarta semana de gestação o embrião cresce rapidamente enquanto o saco vitelino permanece estável. Isto faz com que a ampla comunicação do intestino primitivo com o saco vitelino diminua progressivamente até que, na quinta semana, a mesma se restringe ao que passa a ser conhecido como ducto onfalomesentérico (DAVIES; STRINGER, 1997). Nesta etapa da evolução embrionária ocorre abrupto crescimento e alongamento do intestino médio, desproporcional ao corpo do embrião, resultando em exteriorização de maior parte do intestino através do umbigo (MAKSOUUD, 2004). Esta hérnia natural neste período embriológico permanece até a décima semana, quando a cavidade abdominal, crescendo de modo suficiente, recebe de volta as vísceras exteriorizadas. Nesta fase ocorre concomitante o fenômeno da rotação intestinal, que se completa ao redor da décima segunda semana de vida (IZANT; BROWN; ROTHMANN, 1966; MOORE; PERSAUD, 2000).

A ausência do retorno das vísceras à cavidade abdominal origina a onfalocele, geralmente acompanhada de rotação incompleta do intestino e ausência de fixação mesenterial (UGARTE et al., 2004).

Por sua vez, a patogenia da gastrosquise é assunto controverso (TAN et al., 1996). Postula-se tratar-se de um fenômeno teratogênico, decorrente da rotura precoce da somatopleura paraumbilical, ao nível da veia umbilical direita, que se encontra atrofiada (MOLIK et al., 2001; REZENDE, 2004). Ocorre no local de involução da segunda veia umbilical. Na fase em que o intestino primitivo cresce desproporcionalmente ocorre o prolapso deste através do defeito paraumbilical. O intestino continua seu desenvolvimento na cavidade amniótica banhado pelo líquido amniótico (TANNA; ROSANO; MASTROIACOVO, 2002; SANDLER et al., 2004).

Qualquer que seja o defeito abdominal, a desproporção entre as vísceras exteriorizadas e o tamanho da cavidade abdominal determina o prognóstico (KIMBLE et al., 2001). Afetam o prognóstico, também, a presença de malformações associadas: hérnia diafragmática, trissomias e cardiopatias congênitas (KOMURO et al., 2001; KANAGAWA et al., 2002).

2.1.2 Hérnias Ventrals

A hérnia ventral é conceituada como a perda de continuidade do plano músculo-aponeurótico da região anterior do abdômen (SCHNEIDER, 1980). Classificam-se em parciais quando apresentam defeitos fásccio-músculo-aponeuróticos ou totais quando a pele se encontra ausente. As causas para a formação desta patologia podem ser divididas em alterações da cicatrização e a perda tecidual (SILVA et al., 1991)

As herniações decorrentes de alterações cicatriciais de ferida cirúrgica prévia da parede abdominal anterior denomina-se hérnia incisional ventral. LARSON e VANDERTOLL (1984) encontrou incidência variando entre 4% e 10%

de todas as celiotomias. LUIJENDIJK et al. (2000) apresentaram frequência de 11% a 20% no aparecimento de hérnias incisionais ventrais, enquanto DUBAY e FRANZ (2003) citaram mais de 400.000 casos de hérnia incisionais diagnosticadas por ano nos Estados Unidos. Os fatores predisponentes incluem infecção de ferida operatória (HEGGERS, 2003), idade do paciente (WILHELMI; MOWLAVI, 2004), tipo de incisão (ADAMSONS; ENQUIST, 1963; CARLSON, 1997; LEMOS, 2002), obesidade (WILHELMI; BLACKWELL; PHILLIPS, 1999), má nutrição (WILLIAMS; BARBUL, 2003; BURNS, MANCOLL; PHILLIPS, 2003), anemia (WILHELMI; BLACKWELL; PHILLIPS, 1999), uso de esteróides (POOLE, 1985; NGUYEN; LIM; DRESNER, 1998; ANSTEAD, 1998), utilização de antiinflamatórios não hormonais (TOGNINI et al., 1998; TOGNINI et al., 2000). BURNS, MANCOLL e PHILLIPS (2003) definiram os fatores que interferem a cicatrização dos tecidos. (QUADRO 1)

A integridade, força tênsil e o contorno da parede ântero-lateral do abdômen são mantidas pelas camadas musculares e fasciais (BAYKAL et al., 1997). A perda destas estruturas devido a infecções, traumas ou ressecção de tumor, promove uma herniação através da falha nos tecidos moles, os quais, em alguns casos, apresentam-se como grandes defeitos da parede abdominal (CNOTA et al., 1998). A reconstrução destes defeitos cursa com recidivas de até 40% de acordo com os estudos WILHELMI e MOWLAVI (2004) variando conforme a técnica de tratamento utilizada.

QUADRO 1 – FATORES QUE INTERFEREM NA CICATRIZAÇÃO

Fatores Locais	Infecção
	Corpos estranhos
	Isquemia
	Tabagismo
	Radiação
	Trauma
	Câncer
	Toxinas locais
	Insuficiência arterial
	Hipertermia
	Fatores Sistêmicos
Deficiências nutricionais	
Idade	
Diabetes	
Doenças hepáticas	
Alcoolismo	
Uremia	
Medicações	
Transfusões sanguíneas	
Icterícia	

FONTES: BURNS, J. L.; MANCOLL, J. S.; PHILLIPS, L. G. Impairments to wound healing. *Clinics in Plastic Surgery*, Philadelphia, v.30, n.1, p.47-56, Jan. 2003.

2.2 CICATRIZAÇÃO

O estudo da cicatrização na parede abdominal tem acompanhado a história da cirurgia. A percepção empírica de que corpos estranhos e tecidos necróticos deveriam ser removidos para propiciar a cicatrização perde-se no tempo (DONOFF; GRILLO, 1975; FORREST, 1983; CAMPOS et al., 1996; CARLSON, 1997).

A cicatrização foi dividida academicamente, desde os trabalhos de CARREL^{11,17} (1902; 1912) citado por COMROE (1998), em três fases, inflamatória, de fibroplastia e de maturação ou em cinco períodos, inflamatório, de proliferação

11. CARREL, A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Médicine*, v.98, p.859-864, 1902.

17. CARREL, A. The preservation of tissues and its applications in surgery. *JAMA*, v.59, p.523-527, 1912.

celular, de formação de tecido conjuntivo, de contração da ferida e de remodelação (STEED, 2003).

A observação clínica e microscópica do processo de cicatrização tem levado os pesquisadores a aumentar as investigações em relação a biologia molecular deste processo, muitas vezes, abandonando antigas evidências que se baseavam em hipóteses biológicas (HEGGERS, 2003; DUBAY; FRANZ, 2003; MONACO; LAWRENCE, 2003).

Uma ferida cirúrgica desorganiza a arquitetura do tecido e causa hemorragia, o que expõe o sangue ao colágeno, resultando em amplificação de grandes sistemas bioquímicos (cascata do complemento, mecanismo de coagulação, cascata de cininas e geração de plasmina). Dentro de algumas horas, o local de reparo se encontra altamente preenchido por neutrófilos, polimorfonucleares, linfócitos e monócitos, tendo sua maior concentração por volta do terceiro ao quarto dia (HENRY; GARNER, 2003).

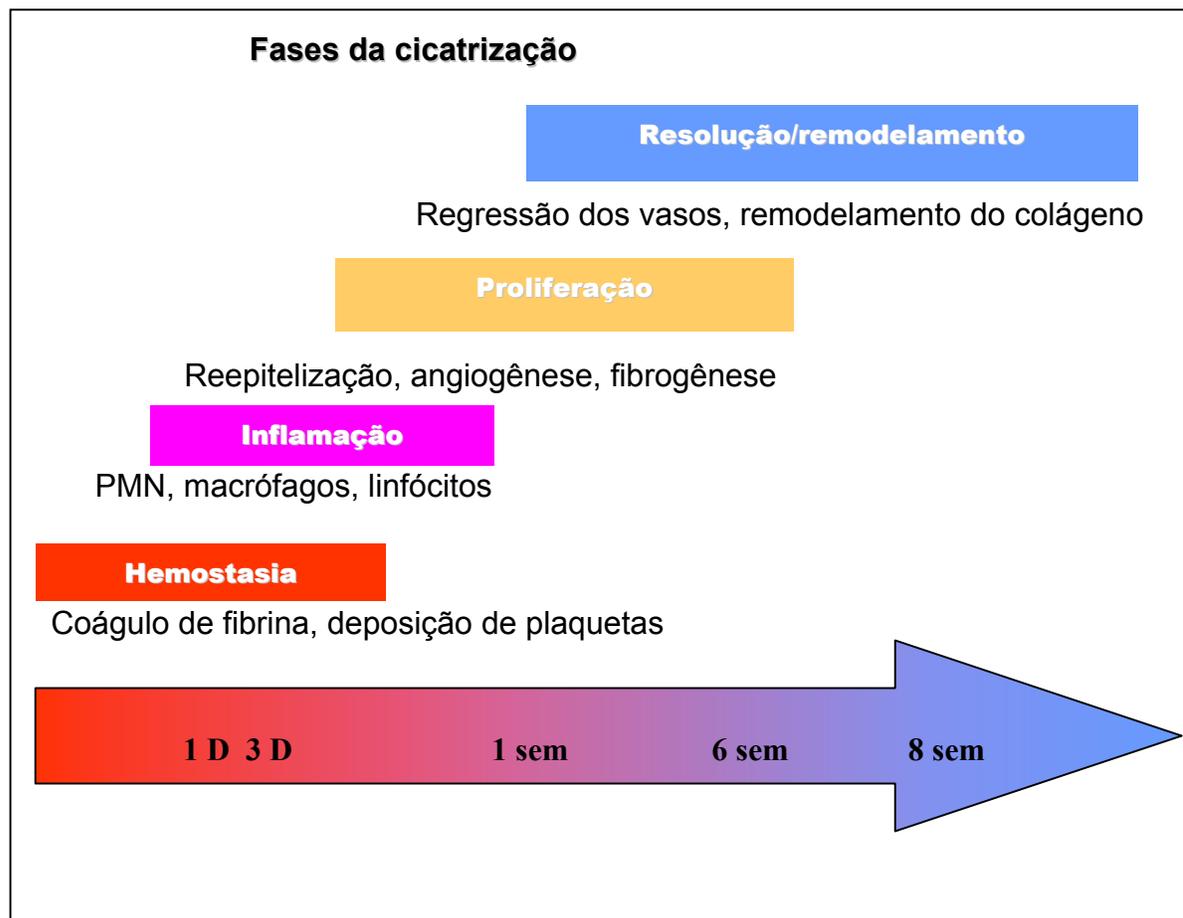
A fase de maturação é caracterizada pela deposição de colágeno na lesão, que tem seu pico entre o quinto e sétimo dia. A velocidade, quantidade e qualidade desta deposição determinam a resistência da cicatriz (BIRK; MAYNE, 1997; FORREST, 1983; KER, 1999).

As alterações da composição da matriz de restituição da ferida são decorrentes do tempo (TENIUS, 2003). Inicialmente, no período hemostático e inflamatório, são formadas, principalmente, por fibrina e fibronectina (JORGENSEN, 2003). Subseqüentemente, o colágeno torna-se a proteína predominante da cicatriz, sendo o componente principal da matriz extracelular de quase todos os tecidos. Sua composição de três cadeias de polipeptídeos e na sua produção ocorre a hidroxilação dos aminoácidos prolina ou lisina. Este passo é extremamente importante, pois confere estabilidade à molécula do colágeno. Durante quatro a cinco semanas após a lesão, a síntese geral de colágeno aumenta às custas do maior número de fibroblastos e do acréscimo da produção de cada célula (ADZICK et al., 1985; BIRK; MAYNE, 1997; BERG; ROBSON, 2003). O colágeno derivado do tecido de granulação, inicialmente do tipo III, difere do colágeno do tecido intacto formado, predominantemente, por colágeno do tipo I

(80% a 90%) e tipo III (10% a 20%), pela maior hidroxilação e glicosilação, que confere àquele um diâmetro maior (FORREST, 1983). Ainda, a deposição do colágeno do tipo III na ferida inicia-se precocemente, atinge seu pico em torno do terceiro dia e reduz-se progressivamente até o sétimo dia. A presença de colágeno do tipo I aumenta progressivamente após o segundo dia por, pelo menos, quatro a cinco semanas (CROSS; MUSTOE, 2003; DANG et al., 2003). Também a organização paralela ao tecido vizinho das fibras colágenas não corresponde à organização dos tecidos intactos, que demonstram um padrão de “cesto trançado” (KER, 1999).

A força de ruptura da cicatriz nunca é igual à força do tecido intacto. A análise temporal da força de ruptura mostra que, após uma semana, a ferida possui apenas 3%, após três semanas, 20% de sua força final (VAN WINKLE, 1969; HOLM-PEDERSEN; VIIDIK, 1972; TERA; ABERG, 1976; LIONELLI; LAWRENCE, 2003) e após três meses, apresenta 80% da força da pele intacta, sem acréscimo após este período (NELSON; DENNIS, 1951; NISHIHARA; PRUDDEN, 1958; ROBSON, 2003). As fases da cicatrização estão representadas esquematicamente na figura 1.

FIGURA 1 – FASES DA CICATRIZAÇÃO



2.3 HISTÓRICO DOS TRATAMENTOS DOS DEFEITOS DA PAREDE ABDOMINAL

No que diz respeito ao tratamento, tanto dos defeitos congênitos quanto dos adquiridos, a desproporção entre as vísceras exteriorizadas e a cavidade abdominal constitui o aspecto principal destas patologias (COMROE, 1998). Como conceito fundamental, quanto maior o defeito, maior a desproporção entre o conteúdo e a cavidade abdominal, mais difícil o tratamento, maior a morbidade e pior o prognóstico. O tratamento cirúrgico ideal é o fechamento primário,

facilmente alcançado nos pequenos defeitos. Nos grandes defeitos, porém, a desproporção é de tal ordem que a redução do conteúdo gera alterações hemodinâmicas e respiratórias intensas causadas por aumento da pressão abdominal, compressão da veia cava inferior, dificuldade de retorno venoso, compressão do diafragma, dos órgãos intra-abdominais e diminuição da diurese (ENGUM et al., 2002; THOMPSON; JAFFRAY, 2002; PEREIRA et al., 2004). Estas conseqüências tornaram praticamente impossível o fechamento cirúrgico primário nos defeitos de média a grande extensão, constituindo o maior desafio no tratamento (LEE; PARK, 1969; TSAKAYANNIS, ZURAKOWSKI; LILLEHEI, 2003).

Os diferentes reparos cirúrgicos dos defeitos da parede abdominal sofreram melhorias entre as quais se destacam a nutrição parenteral, os cuidados pós-operatórios do recém-nascido e o domínio das técnicas de ventilação mecânica de neonatos (DRIVER et al., 2000; PEREIRA et al., 2004). A contribuição mais significativa, todavia, foi a compreensão das conseqüências hemodinâmicas relativas a redução do conteúdo abdominal sob pressão para o interior da cavidade abdominal (TSAKAYANNIS; ZURAKOWSKI; LILLEHEI, 1996; HOW et al., 2000; ENGUM et al., 2002; THOMPSON; JAFFRAY, 2002).

Na tentativa de correção das grandes onfaloceles foi proposto um método terapêutico conservador por AHLFELD¹: (1899), citado por SCHUSTER (1967), com aplicação sobre as membranas de substâncias esclerosantes, visando a formação de película protetora e retração da membrana que recobria as alças intestinais, resultando na epitelização progressiva do defeito. A mortalidade, porém, persistiu elevada com esta técnica (MOLIK et al., 2001; MAKSOUD, 2004).

WILLIAMS⁹ (1930), citado por SCHUSTER (1967), introduziu o reparo estadiado para grandes defeitos da parede abdominal, porém, a mortalidade permanecia elevada em decorrência dos processos infecciosos (SEGEL et al., 2001).

¹ AHLFELD, F. Alkohol bei der behandlung inoperabeler bauchbrüche mschr. **Geburtsch. Gynak**, Berlin, v.10, p.124, 1899.

⁹ WILLIAMS, C. Congenital defects of the anterior abdominal wall. **Surgical, Clinical of North America**, Philadelphia, v.10, p.805, 1930.

GROSS (1948), idealizador de uma das primeiras tentativas de utilização de enxertos na correção em um e dois tempos nos defeitos da parede abdominal, utilizou enxerto de pele no reparo de onfaloceles e gastrosquises. Contudo, o resultado foi pobre ocorrendo grandes hérnias ventrais (SUITA et al., 2000).

SCHUSTER (1967) e IZANT, BROWN e ROTHMANN (1966) descreveram a confecção de silo de politetrafluoroetileno (Teflon®) para acomodação do conteúdo abdominal e posterior fechamento estadiado da aponeurose. Apresentaram bons resultados, porém, maior morbimortalidade ao ser comparado com os pacientes submetidos à fechamento primário. Segundo BLAKELOCK, HARDING e KOLBE (1997) isto ocorreu devido a maior necessidade de antibióticos, nutrição parenteral e tempo de intubação.

Desde que tal procedimento foi descrito, uma gama de tecidos sintéticos e biológicos tem sido empregados na confecção destes silos (KIDD et al., 2003).

ALLEN e WRENN (1969) substituíram o politetrafluoroetileno (Teflon®), que estava relacionado com maiores taxas de proliferação bacteriana, por material derivado de elastômeros de silicone (Silastic®), reduzindo as infecções.

Seguindo esta linha, MIRANDA et al. (1999) descreveram no Brasil a utilização de material de baixo custo, a bolsa plástica de hemoderivados. Seus resultados foram semelhantes aos materiais usados rotineiramente como os elastômeros de silicone (Silastic®) ou o politetrafluoroetileno (Teflon®) (SYDORAK et al., 2002; SCHLATTER et al., 2003).

LEE, JUNG e KIM (1997) introduziram a utilização de silo pré-fabricado com produto auto-adesivo (Steridrape®), não havendo necessidade de sutura.

BIANCHI e DICKSON (1998) descreveram a técnica minimamente invasiva, na qual realizaram redução do conteúdo abdominal exposto e sutura da parede abdominal na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sem anestesia ou sedação.

MINKES et al. (2000) trataram consecutivamente 43 neonatos com gastrosquise. Em 30 pacientes realizaram síntese primária do defeito e nos outros 13 correção da parede abdominal após inserção do silo de elastômeros de silicone (Silastic®). Neste último grupo ocorreu menor incidência de aumento na pressão das vias aéreas, extubação precoce, menor índice de complicações e menor

tempo de internação. O procedimento cirúrgico pode ser realizado na UTI neonatal. Contudo, ressaltaram a necessidade da analgesia e sedação reduzindo o estresse neonatal.

DOLGIN, MIDULLA e SHLASKO (2000) propuseram intervenção mínima para quatro pacientes com gastrosquise. O defeito era primeiramente envolvido em bolsa plástica e uma sonda orogástrica era usada para descompressão abdominal, após cinco horas, o intestino era colocado gradualmente na cavidade abdominal e sutura simples promovia o fechamento do defeito. Apenas o primeiro paciente não apresentou complicações e concluíram que critérios de seleção são necessários antes do método ser recomendado.

BIANCHI, DICKSON e ALIZAI (2002) trouxeram novas contribuições para o procedimento minimamente invasivo, confirmando a necessidade da analgesia e anestesia local. Fator confirmado no estudo de SALOMON et al. (2002).

SCHLATTER et al. (2003), correlacionaram as técnicas na correção de gastrosquise, um grupo de 39 pacientes tratados com reparo primário e 26 pacientes submetidos a implantação de silo seguido de reparo tardio. Observaram que o índice de complicações, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação, incidência de falha cirúrgica e demora do retorno da função vesical foram menores no segundo grupo.

KIDD et al. (2003), analisaram, retrospectivamente, 124 pacientes com gastrosquise, seis foram excluídos por outras anomalias letais associadas. Os pacientes foram acompanhados por período de dez anos. Concluíram que com a introdução do uso de silo, a partir de 1997, os resultados cirúrgicos foram melhores quando comparados com o fechamento primário realizado previamente.

SANDLER et al. (2004) desenvolveram variação da técnica de Bianchi. Os autores preconizaram a redução do conteúdo abdominal exposto e utilização do coto umbilical para o fechamento da parede abdominal, realizada sem sutura, somente com curativo plástico adesivo transparente (Tegaderm®), após anestesia geral e intubação na UTI neonatal.

KYSER, SIROTA e CHAIMOFF (2004) analisaram retrospectivamente 12 recém-nascidos com hérnia diafragmática congênita submetidos ao procedimento

com tela de elastômeros de silicone (Silastic®) na parede abdominal para fechamento da parede abdominal sem tensão. Concluíram que o uso desta técnica deve ser estimulado, pois previne seqüelas, reduz o período de ventilação mecânica e melhora a sobrevida ao evitar a síndrome compartimental abdominal.

Na tese de doutorado de OTTO (2003) o autor relata um histórico dos materiais utilizados para correção das herniações abdominais. Iniciando com Witzel e Goepel, em 1889, que descreveram a utilização de telas de prata no fechamento de grandes hérnias da parede abdominal. Continuando com o uso de materiais metálicos, Babcock, em 1939, empregou telas de aço e, em 1940 Burke utilizou telas de tântalo na correção dos defeitos abdominais. BAERG et al. (2003) referem que a partir de 1950 tornou-se comum o uso das próteses sintéticas não absorvíveis como nylon (API et al., 2001; ARNAUD et al., 1977), politetrafluoroetileno (Teflon®) (VILJANTO; RAEKALLIO, 1976; YASTER et al., 1989), silicone (WALKER; HENDERSON e CONDON, 1993), politetrafluoretileno expandido (e-PTFE), lâmina de politetrafluoretileno (Gore-Tex®) (BELLÓN et al., 2002; SMITH et al., 1989), poliéster (Dacron®), poliéster multifilamentar (Mersilene®) e elastômeros de silicone (Silastic®), polipropileno monofilamentar (Marlex®) com ou sem cobertura de gelatina (Marlex com Gelfim®) (JENKINS et al., 1983), prolipropileno bifilamentar (Prolene®)(RIET et al., 2004), prolipropileno multifilamentar (Surgipro®) (WALKER; HENDERSON; CONDON, 1993; RIET et al., 2004), material composto de poliuretano-polipropileno (TMS-1) (ALIABADI-WAHLE et al, 1996), esponja de polivinil (Ivalon®), polímeros de silicone, fibras de carbono (MORRIS et al., 1990), celulose regenerada industrializada (Fortisan®) (BADYLAK et al., 2002; VAVRÍK et al., 2000). Estes produtos apresentaram boa adaptação à parede abdominal, contudo, foram mais sujeitos às infecções, induziram maior número de aderências e formaram fístulas enterais com maior frequência (GRECA et al., 2004). As prótese sintéticas absorvíveis, por sua vez, apresentaram menores índices de infecção, aderência e fístulas, porém, não conferiam adequada resistência à parede abdominal. Dentre tais materiais podem-se citar: poliglactina 910 (Vicryl®) (KLINGE et al., 1999; KLINGE; SCHUMPELICK;

KLOSTERHALFEN, 2001), ácido poliglicólico (Dexon®) (RATH et al., 1996; KYZER; SIROTA; CHAIMOFF, 2004). Nesta constante busca pelo material ideal houve a introdução dos enxertos biológicos como o pericárdio bovino (Perigard®) (JAMES et al., 2001), a dura máter humana (SMITH et al., 1989; WILLIAMS et al., 1998; BELLÓN et al., 1999), xenoenxertos de colágeno como: colágeno de derme suína – (Zenoderm®), membranas de colágeno tipo um bovina (MEDDINGS et al., 1995); submucosa de intestino delgado (SIS) (CLARKE et al., 1996; SANTIS et al., 2000; GRECA et al., 2004), matriz acelular (ACM) (GAMBA et al., 2002), matriz da cápsula renal (RCM) e submucosa da bexiga (UBS) (SOIDERER et al., 2004). Todavia, nenhum dos materiais citados preencheu todos os critérios de manter a força tênsil e resistência tecidual, ser incorporado totalmente pelos tecidos adjacentes e não formar aderências.

CLARKE et al. (1996), criaram modelo experimental em cães, nos quais duas incisões foram realizadas na parede abdominal. Enquanto um dos lados foi corrigido com submucosa de intestino delgado, o outro foi tratado com malha de polipropileno. Utilizando análise histopatológica e imunohistoquímica no primeiro, segundo e quarto meses pós-operatórios e inspeção diária quanto a complicações, os autores concluíram que a submucosa de intestino delgado pode ser usada como enxerto em defeitos da parede abdominal.

KLINGE et al. (1999) estudaram 225 ratos *Wistar*, nos quais foi testada uma nova tela (tela A) adaptada à fisiologia da parede abdominal através da diminuição da quantidade de polipropileno comumente usada. Partindo-se do pressuposto de que o aumento consecutivo do tamanho dos poros da tela, bem como o uso de substância multifilamentar causam pronunciado aumento da flexibilidade dos poros, a amostra foi dividida em 5 grupos. O grupo controle foi submetido a laparotomia e síntese primária. Os demais grupos foram utilizados tela de polipropileno (tela A), tela de polipropileno coberta por poliglactina absorvível (tela B), tela de polipropileno associada a filamentos de poliglactina (tela C) e tela de polipropileno coberta por poliglactina e associada a filamentos de poliglactina (tela D). Estes pesquisadores observaram que a cobertura do polipropileno por

poliglactina associou-se com melhores resultados na tensiometria e melhor cicatrização, analisada histopatologicamente.

KUHN et al. (2001), partindo da afirmação de que o período de regeneração hepática retarda os reparos da parede abdominal, estudaram 48 ratos, divididos em grupo controle, grupo que sofreu celiotomia, grupo que sofreu hepatectomia e grupo que sofreu enterectomia com anastomose. Fazendo-se a análise tensiométrica e a dosagem sérica do fator de necrose tumoral, os autores observaram que a cicatrização da parede abdominal mostrou-se retardada nos ratos que sofreram hepatectomia de maneira estatisticamente significativa quando comparada aos outros grupos, sugerindo que a regeneração do parênquima hepático é priorizada em relação à migração de fibroblastos envolvidos na cicatrização da parede abdominal.

BADYLAK et al. (2002), observando e analisando o uso da matriz extracelular derivada da submucosa do intestino delgado (SIS) no reparo de defeitos da parede abdominal de cães e ratos e aferindo os resultados mediante análise histológica com H/E e tricrômico de Gomori, verificaram que este material é tão efetivo a longo prazo quanto outros tecidos sintéticos usados comumente.

GAMBA et al. (2002), alicerçados na observação de casos clínicos nos quais a matriz acelular pode estimular a regeneração de defeitos da parede abdominal, pesquisaram em 18 coelhos o uso deste material em defeitos da parede abdominal e concluíram, mediante análise histopatológica e eletrofisiológica, que este tipo de enxerto sustenta a migração fibroblástica, o depósito de colágeno e a neovascularização.

VINDIGNI et al. (2004), utilizando retalhos de músculo reto abdominal para preparar retalhos de matriz extracelular, dividiram 15 ratos com defeitos na parede abdominal em três grupos igualmente distribuídos, sendo o primeiro composto por defeitos que tiveram seu reparo realizado com matriz extracelular associada com mioblastos autólogos. No segundo grupo o reparo foi feito com enxerto autólogo e o terceiro grupo teve seu reparo realizado com enxerto autólogo com infiltração de cloridrato de bupivacaína (Marcaína®). A análise histopatológica evidenciou que

maior proliferação celular do primeiro grupo de animais em relação aos outros, sendo esta estatisticamente significativa.

RIET et al. (2004) estudaram 58 ratos com defeitos da parede abdominal corrigidos com tela de polipropileno (grupo 1), e tela de polipropileno revestida de colágeno (grupo 2). Verificaram maiores taxas de infecção nos animais do grupo 2, contudo, estes apresentaram também menor número de aderências.

SOIDERER et al. (2004) compararam um grupo de 96 ratos as próteses utilizadas nos reparos da parede abdominal constituídas de diferentes materiais: tela de polipropileno, material colágeno derivado de suíno (CBM), submucosa de intestino delgado (SIS), matriz da cápsula renal (RCM) e submucosa da bexiga urinária (UBS). Os autores concluíram que, embora os grupos estudados, com exceção daquele onde os defeitos da parede abdominal foram tratados com tela de polipropileno, a resposta inflamatória foi semelhante, a não ser neste grupo, no qual a proliferação fibroblástica foi mais intensa.

SILVA (1971) descreveu a utilização do tecido fibroperitoneal do próprio saco herniário para o tratamento cirúrgico das hérnias abdominais em adultos. PEREIRA et al. (2004), na Universidade Federal de Minas Gerais, submeteram a reparo secundário 11 pacientes com onfaloceles gigantes, com a média de idade $2,4 \pm 1,3$ anos e a média de peso $11,8 \pm 3,9$ Kg. Utilizaram técnica na qual a síntese foi realizada em três camadas mediante transposição de aponeurose fibroperitoneal longitudinal bilateral (Técnica de Lázaro da Silva), observando que este procedimento é seguro e eficaz na correção eletiva de onfaloceles gigantes.

HADDAD (1968) descreveu a utilização de retalho bipediculado de pele nos defeitos de parede abdominal com mais de seis centímetros de extensão. Posteriormente, ZACCARA et al. (2003) utilizaram próteses de Gore-Tex® para fechar o defeito da aponeurose e cobriram com o retalho cutâneo bipediculado. Os resultados continuaram regulares, a necessidade de substituição da prótese sintética com o crescimento da criança fazia-se necessária.

BAWASIR, WONG e SIGALET (2003) trataram quatro pacientes com onfaloceles gigantes com tela absorvível e subsequente retalho de pele

minimizando as complicações pulmonares resultantes da ráfia primária, obtendo, bons resultados.

ARGENTA, MARKS e PASYK (1985) introduziram os expansores de pele em três pacientes com onfaloceles. Os resultados foram frustrantes, devido a formação de grandes hérnias ventrais (BAWAZIR; WONG; SIGALET, 2003). Entretanto, UGARTE et al. (2004) associando expansores de pele ao tratamento estadiado obtiveram resultados animadores.

HOWDIESHELL et al. (2003) criaram defeitos na parede abdominal de 12 porcos que foram reparados com enxerto de silicone e fechamento da pele, sendo após injetado solução salina no tecido celular subcutâneo em metade destes animais (controle) e um inibidor da enzima óxido nítrico sintetase. Foram analisados, nos dias pós operatórios dois, quatro, sete, nove, 11 e 14 com ultrassonografia, para mensurar a espessura do tecido de granulação, e dopplerfluxometria, para analisar a perfusão arterial do defeito da parede abdominal corrigido. Partindo do fato de que o óxido nítrico promove a formação do fator de crescimento do endotélio vascular e, por extensão, formação de tecido de granulação, os autores observaram que o óxido nítrico e fator de crescimento do endotélio vascular são importantes na formação de tecido e granulação.

O uso de enxertos livres faciais autógenos teve início com os estudo de HAMILTON (1968). Mesmo demonstrando que tais enxertos faciais livres não vascularizados mantêm sua estrutura, apresentaram taxa de recorrência de 6,4% no tratamento de 47 pacientes com hérnia ventral.

GER e DUBOYS (1983) descreveram a utilização de retalhos musculares de avanço na correção de onfaloceles gigantes com bons resultados. SILVERMANN et al. (2004) empregaram, em um caso de onfalocele gigante, retalho miofascial com ótimo resultado quanto a não formação de hérnia ventral. Porém, o resultado estético foi ruim, pois o local doador foi extenso e permaneceu com área cruenta por longo período.

WILLIAMS et al. (1998) analisaram, retrospectivamente, 27 pacientes que foram submetidos à reconstrução da parede abdominal com músculo tensor de fáscia lata, sendo 12 com enxerto livre, nove com retalho pediculado e seis com

retalho livre. Os autores observaram que enxertos livres de músculo tensor da fáscia lata mostraram ser uma opção no reparo de herniações abdominais nos casos em que o tecido foi adequado, ou seja, sem infecção. Retalhos pediculados puderam ser usados quando existiram defeitos no tecido, porém, tiveram seu uso limitado pelo grau de rotação e tamanho do defeito. Finalmente, os retalhos livres puderam ter seu uso nos defeitos supra-umbilicais.

2.4 ENXERTOS HOMÓLOGOS

Enxertos homólogos ou aloenxertos são enxerto de tecido ou transplante de órgão colhidos de um doador geneticamente não idêntico, da mesma espécie do receptor. Há basicamente, dois tipos de doadores de tecidos homólogos, os doadores vivos e os cadavéricos. Rigorosos critérios de exclusão são empregados para a seleção dos doadores baseados na história clínica progressa, exame físico, diagnóstico clínico do doador. Sorologia completa são realizadas no momento da doação e, posteriormente, após período de quarentena por seis meses. Realizam-se culturas para germes aeróbios, anaeróbios e fungos (PARDINI; ALENCAR, 2001).

A seleção dos potenciais doadores são baseados nos critérios como idade, história clínica com ênfase em doenças infecto-contagiosas, câncer, doenças do colágeno, diabetes tipo I e II, uso de drogas ilícitas, esclerose múltipla, distrofia muscular, linfadenopatia, corticoterapia sistêmica prolongada, traqueostomia, feridas cutâneas múltiplas, febre de origem desconhecida e morte de causa ignorada (JOHNSON, 2004).

Todos os doadores são submetidos a longa bateria de testes contendo anti-HIV 1 e 2 (ELISA e antígeno p24), anti-HTLV I e II, Hepatites B e C (HbsAg, anti-HBc, anti-HCV), Sífilis (VDRL), Chagas (IE e HAI). Nos doadores cadáveres, para reduzir os riscos da janela imunológica, realizam-se exames imunogenéticos tipo PCR, que detectam o RNA ou DNA do vírus infectante, portanto, sua positividade

é mais precoce. Nos doadores vivos, os testes são repetidos seis meses após a coleta do material (PARDINI; ALENCAR, 2001).

Conforme a conservação do enxerto este pode ser classificado como frescos, congelados a seco e congelados (JOHNSON, 2004).

2.4.1 Enxertos Frescos

Tecido musculoesquelético mantido em temperatura de geladeira (4–7° C). O procedimento cirúrgico deve ser realizado até sete dias após a coleta do tecido (DISA; KLEIN; GOLDBERG, 1996; DISA; KLEIN; GOLDBERG, 1998).

2.4.2 Enxertos Congelados a Seco

Também chamado de liofilizado, os materiais são desidratados e submetidos a congelamento rápido ou conservados em substâncias de manutenção e mantidos à vácuo até sua utilização (CAMERON et al., 1971, WEBSTER; WERNER, 1983). Podem ser ainda esterilizados com radiação gama ou com óxido de etileno (TORITSUKA et al., 1997).

2.4.3 Enxertos Congelados

Os tecidos musculoesqueléticos são estocados e congelados em temperatura de 85° C negativos por período de seis meses. Após o período de quarentena (seis meses), os tecidos coletados em que os resultados dos exames imunogenéticos e culturas de bactérias e fungos foram negativos, são retirados do congelador. São realizadas novas coletas para cultura, e os tecidos são separados

e armazenados para a utilização posterior em procedimentos cirúrgicos específicos (PARDINI; ALENCAR, 2001).

Os tecidos que apresentaram resultados negativos para as culturas, no início e no final do processamento são mantidos no *freezer* à temperatura de 80° C negativos. Nestas condições ideais, os tecidos podem ficar estocados por período de cinco anos de acordo com a AATB (*American Association of Tissue Banks*) (WOMACK; GRAY, 2000). Estes materiais ainda podem ser submetidos à esterilização por radiação gama ou por óxido de etileno (SMITH; YOUNG; KEARNEY, 1996).

2.5 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DOS ENXERTOS HOMÓLOGOS CONGELADOS

Os enxertos homólogos após sofrerem o processo de congelamento apresentam alterações histológicas como morte celular, ausência de núcleo, redução ou destruição dos antígenos de histocompatibilidade de superfície celular que conferem baixa ou nula imunogenicidade (DREZ et al., 1991; FLAHIFF, 1995). As fibras colágenas apresentam-se mais afastadas devido a cristalização da água da matriz extracelular, sem alteração em sua estrutura (STRICKLAND; MACGILLIVRAY; WARREN, 2003).

Os tecidos musculoesqueléticos congelados após implantação sofrem processo de incorporação. Este consiste de uma seqüência de fenômenos biológicos, primeiramente, necrose do enxerto, repopulação celular, revascularização e remodelamento do colágeno (JACKSON; CORSETTI; SIMON, 1996). O enxerto atua como uma ponte para a migração de células do hospedeiro para o tecido transplantado (CAMERON et al., 1971; BETTIN, 2003).

2.6 UTILIZAÇÃO DE ENXERTOS HOMÓLOGOS

VALENTI et al. (1971) descreveram pela primeira vez a instituição de banco de tecidos osteomusculares. Desde então, centenas de artigos vêm sendo apresentados na literatura trazendo alguma colaboração para a utilização dos enxertos estocados.

O emprego desta técnica em ortopedia é bem conhecida e amplamente utilizada. Desde 1990, TOMFORD et al. (1990) utilizaram tendões congelados na reconstituição de ligamentos do joelho.

Contudo, foi somente na década de 80 que OKLUND et al. (1986) utilizaram tecido osteomuscular congelado para correção de defeitos de crânio em neurocirurgia.

CANTY et al. (1998) utilizaram válvulas cardíacas congeladas na correção de defeito cardíaco grave em gêmeos onfalópagos, com ótimo resultado.

TOJO et al. (1998) realizaram estudos experimentais em cães utilizando enxertos traqueais criopreservados. O enxerto demonstrou ser ótima opção na substituição de defeitos ou alterações traqueais, pois conservou as estruturas íntegras na manutenção da ventilação.

AMUNDSEN et al. (2000) implantaram enxertos de fásia lata no tratamento da incontinência urinária de *stress*. Realizaram em 104 pacientes o anel pubovaginal com enxerto de fásia lata congelada com sucesso de 47% na correção da incontinência. Resultados semelhantes aos procedimentos freqüentemente utilizados para incontinência urinária.

LEVI et al. (2003) empregaram pela primeira vez o enxerto composto homólogo fresco de parede abdominal em seis pacientes submetidos a transplante de intestino. Descreveram 86% de viabilidade do enxerto, sem reação enxerto-hospedeiro aparente.

LEVINE e SALTZMAN (1995) introduziram enxertos homólogos frescos de diafragma na bolsa omental de 30 ratos e analisaram sua cicatrização. Verificaram

13,4% de necrose do enxerto, provavelmente, devido à reação enxerto-hospedeiro (MAEDA et al., 1997; BETTIN et al., 2003).

PELAEZ MATA et al. (2001) publicaram um caso de utilização com sucesso de enxerto de fáschia lata homólogo congelado para reconstrução de parede abdominal em recém nato portador de hérnia diafragmática.

Pode-se verificar, através da literatura, que a utilização dos bancos de tecidos é ainda muito reduzida. O emprego do enxerto homólogo congelado de diafragma na reconstrução de parede abdominal não foi ainda descrito na literatura, gerando, portanto, a necessidade da investigação e sendo um dos fatores de incentivo ao presente estudo.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Instituto de Pesquisas Médicas (IPEM), pertencente à Pós-graduação em Princípios de Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR), obedecendo à Lei Federal 6.638 e às normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), instituição filiada ao *International Council for Laboratory Animal Science*.

Foram utilizadas as Normas para Apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná (2002); aplicadas as Normas para Referências Bibliográficas (NBR6023) e Abreviações de Títulos e Periódicos (NBR6032) da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT; Normas para Apresentação Gráfica de Dados e Tabelas, do Instituto paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social – IPARDES.

3.1 ANIMAL DE ESTUDO

Foram utilizados 50 ratos, fêmeas (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem *Wistar*, com idade de 20 dias e peso médio de 110 gramas, oriundos do biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) em Curitiba.

Os animais permaneceram no biotério do IPEM alojados em grupos de cinco animais por caixa de polipropileno, com dimensão padronizada de 0,12 m² de área de superfície, sendo tatuadas linhas transversais na cauda de cada rato (I a IIII) para identificação. O ciclo claro/escuro e a umidade do ar foram as próprias do ambiente e a temperatura variou entre 20 ± 2° C. As caixas ficaram à mesma distância da fonte de luz. Os animais tiveram livre acesso à ração, padrão comercial, e à água durante todo o experimento.

3.2 DIVISÃO DA AMOSTRA

Os animais foram alocados em dois grupos:

3.2.1 Grupo Experimento

Este grupo foi constituído por 30 animais divididos em subgrupos segundo o período de análise da cicatrização.

Subgrupo 1A : eutanásia no 90 ° dia de vida composto por 15 animais.

Subgrupo 1B: eutanásia no 180° dia de vida composto por 15 animais.

3.2.2 Grupo Controle

Este grupo foi composto por 20 animais divididos em subgrupos segundo o período de análise da cicatrização.

Subgrupo 2A : eutanásia no 90° dia de vida composto por 10 animais.

Subgrupo 2B: eutanásia no 180° dia de vida composto por 10 animais.

3.3 FONTE DOS ENXERTOS HOMÓLOGOS ALÓGRAFOS OU ALOENXERTOS

Utilizaram-se 20 ratos fêmeas (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem *Wistar*, oriundos do biotério do IPEM, idade média de 12 meses e peso médio de 840 gramas. Os animais foram submetidos à eutanásia com dose letal de éter etílico. Constatada a morte, com o rato fixado à prancheta cirúrgica em decúbito dorsal, realizou-se incisão ogival ampla da pele, tecido

celular subcutâneo, aponeurose, musculatura e peritônio. Na cavidade abdominal, afastaram-se as alças intestinais, o estômago e o fígado, possibilitando a visualização do diafragma, ressecado em toda extensão. Os enxertos diafragmáticos foram mantidos hidratados em recipiente com solução fisiológica 0,9%, à temperatura ambiente, até seu condicionamento em sacos plásticos individualizados e identificados. Estes, por sua vez, foram colocados em recipientes fechados e novamente embalados em saco plástico. Todo procedimento foi realizado obedecendo normas de assepsia e anti-sepsia para confecção de material estéril.

3.4 PROCESSAMENTO E CONSERVAÇÃO DOS ENXERTOS

Logo após a retirada e condicionamento dos enxertos (FIGURA 2), estes foram transportados, utilizando-se isopor com gelo, até o Banco de Ossos e Tecidos do Hospital de Clínicas (HC) de Curitiba, onde a bióloga do serviço, devidamente paramentada e sob fluxo de ar laminar, realizou nova embalagem do material em condições estéreis. A próxima etapa consistiu no congelamento dos enxertos a temperatura de 85°C negativos em *freezers*, onde permaneceram todos conservados por período de seis meses.

FIGURA 2 - CONFECÇÃO DO ENXERTO ALÓGRAFO HOMÓLOGO DE DIAFRAGMA



NOTA: enxerto de diafragma de rato doador antes de ser submetido ao congelamento.

3.5 ANESTESIA

Utilizou-se anestesia inalatória em sistema fechado com éter etílico a 97% até obtenção do plano anestésico, definido como a imobilidade do animal ao manuseio, a perda do reflexo palpebral, mas com frequência e amplitude respiratórias normais. Procedeu-se à manutenção com o mesmo anestésico em sistema aberto.

3.6 PROCEDIMENTO PRÉ-OPERATÓRIO

Cada animal, após a anestesia, foi pesado e identificado por tatuagem na região da cauda com linhas transversais de I a IIII. Realizou-se tricotomia abdominal e, na seqüência, posicionou-se o animal na mesa cirúrgica fixando-o em decúbito dorsal com os membros e cauda em extensão. Foi então efetuada a anti-sepsia da região operatória com álcool 70% e colocados os campos esterilizados.

3.7 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

3.7.1 Grupo Controle

Os animais do grupo controle foram submetidos à incisão mediana com cinco centímetros de extensão, tendo início dois centímetros abaixo do apêndice xifóide e envolvendo todos os planos da parede anterior do abdômen (FIGURA 3).

FIGURA 3 – DIÉRESE DOS PLANOS DA PAREDE ABDOMINAL EM ANIMAL DO GRUPO CONTROLE



NOTA: animal 4 do grupo controle subgrupo 3 meses de PO após laparotomia mediana.

Procedeu-se à realização de síntese em plano único, com fio de polipropileno 4.0, envolvendo aponeurose e musculatura com pontos simples, separados entre si por 0,5 cm. A pele foi submetida a refiação com fio de poliglicaprone 25 (Monocryl®) 5.0 mediante sutura tipo chuleio simples, sem curativo.

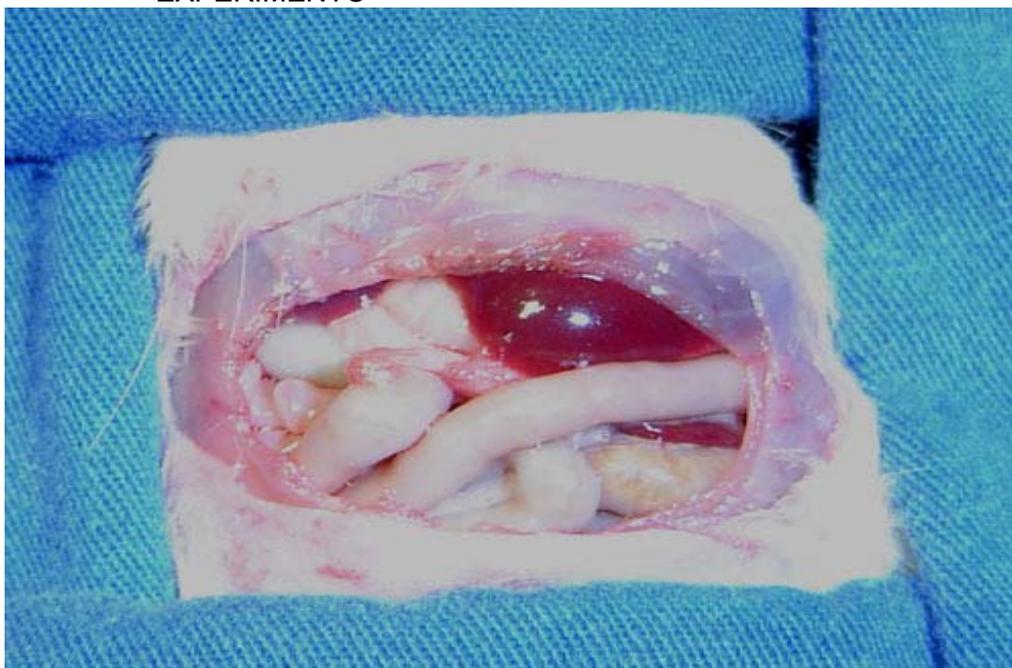
3.7.2 Grupo Experimento

No dia do experimento retirou-se do Banco de Ossos e Tecidos do Hospital de Clínicas de Curitiba os materiais congelados, os quais foram transportados em caixas de gelo até a sala cirúrgica experimental do IPEM, local de realização do estudo. Os enxertos alógrafos de diafragma foram degelados em temperatura ambiente e permaneceram em solução fisiológica 0,9% até o momento de sua utilização.

Os animais após anestesia foram dispostos em pranchetas cirúrgicas na posição de decúbito dorsal. Realizou-se tricotomia da região anterior do abdômen e anti-sepsia com álcool 70%. Seguiu-se incisão abdominal mediana de cinco centímetros de extensão, com início a dois centímetros do apêndice xifóide envolvendo pele e tecido celular subcutâneo. Este, por sua vez, foi descolado do plano músculo-aponeurótico no sentido de expor toda a musculatura anterior do abdômen. Confeccionou-se defeito traumático da parede anterior do abdômen através de ressecção de segmento de cinco centímetros de comprimento por quatro centímetros de largura, mimetizando um grande defeito congênito da parede abdominal (FIGURA 3).

O enxerto alógrafo de diafragma foi então suturado à parede abdominal utilizando pontos simples de fio monofilamentar de polipropileno 4.0, fechando todo defeito abdominal (FIGURA 4). A pele foi submetida a rafia utilizando fio de poliglicaprone 25 (Monocryl®) 5.0, sutura contínua tipo chuleio simples .

FIGURA 4 – DEFEITO DA PAREDE ABDOMINAL EM ANIMAL DO GRUPO EXPERIMENTO



NOTA: animal 6, grupo experimento subgrupo seis meses de PO, submetido a ressecção da parede abdominal mimetizando um defeito extenso da mesma.

FIGURA 5 – CORREÇÃO DO DEFEITO DA PAREDE ABDOMINAL COM ENXERTO ALÓGRAFO HOMÓLOGO DE DIAFRAGMA



NOTA: animal 6, grupo experimento subgrupo seis meses de PO, após sutura do enxerto homólogo congelado de diafragma.

3.8 PROCEDIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Terminado o procedimento cirúrgico, os animais permaneceram 30 minutos em jejum e ficaram isolados até sua recuperação anestésica, sendo após alojados em gaiolas com capacidade para cinco animais com água e ração *ad libitum*, e analgesia com dipirona sódica (50mg/kg/dia) por período de 5 dias de pós-operatório.

3.9 AVALIAÇÃO DIÁRIA

A avaliação diária constou de observação do aspecto da ferida operatória quanto à presença de hematoma, infecção, deiscência de pele e/ou evisceração, herniações da parede abdominal, necrose do enxerto e óbito.

3.10 EUTANÁSIA DOS ANIMAIS

Foram sorteados dez ratos do grupo controle e 15 do grupo experimento para eutanásia no 90° dia de pós-operatório, constituindo, respectivamente, os subgrupos CA (controle A) e EA (experimento A). Os animais restantes formaram os subgrupos CB (controle B) e EB (experimento B), nos quais foi realizada eutanásia com 180 dias de pós-operatório. A eutanásia foi realizada com éter etílico puro sob campânula até constatação do óbito.

3.11 AVALIAÇÃO INICIAL

Na avaliação inicial *post mortem* foram aferidos o peso, a presença de herniações ventrais e os aspectos da ferida cirúrgica.

3.12 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA

A diérese foi realizada em toda a extensão da parede lateral do abdômen, mantendo a integridade da parede anterior e avaliando a presença de aderências

ou outras alterações macroscópicas intra-abdominais, tais como abscesso intracavitário, volvo e estenose. As aderências foram classificadas segundo o sistema de escore semiquantitativo de adesão desenvolvido por JENKINS et al. (1983).

QUADRO 2- SISTEMA SEMIQUANTITATIVO DE ESCORE DE ADESÃO

ESCORE	TENACIDADE	ÁREA DE SUPERFÍCIE
0	sem aderências	sem aderências
1	Mínimas aderências liberadas por dissecação romba	< 25%
2	Moderadas aderências liberadas por agressiva dissecação romba	< 50%
3	Densas aderências liberadas por secção	< 75%
4	--	> 75%

FONTE: JENKINS, S. D. et al. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery*, St. Louis, v.94, n.2, p.392-397, Aug. 1983.

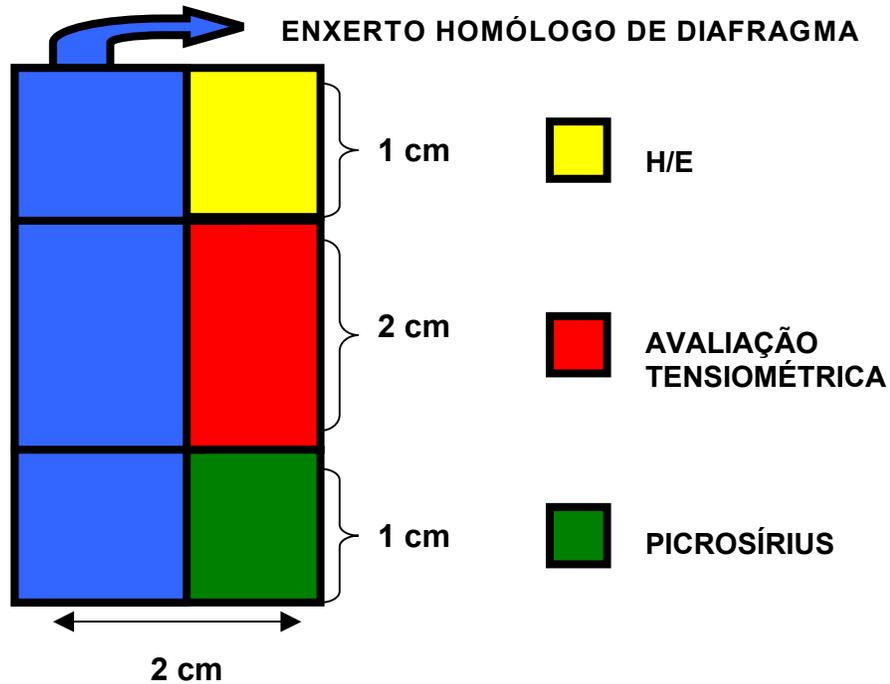
3.13 PREPARO DOS FRAGMENTOS PARA ESTUDO

A ressecção do abdômen anterior foi feita em bloco de todo segmento músculo-aponeurótico, incluindo o enxerto (grupo experimento) ou cicatriz cirúrgica (grupo controle). Os segmentos foram estendidos em papel filtro e divididos em três partes, sendo dois fragmentos periféricos de um centímetro de altura por dois centímetros de largura e um fragmento central dois centímetros de altura por dois centímetros largura.

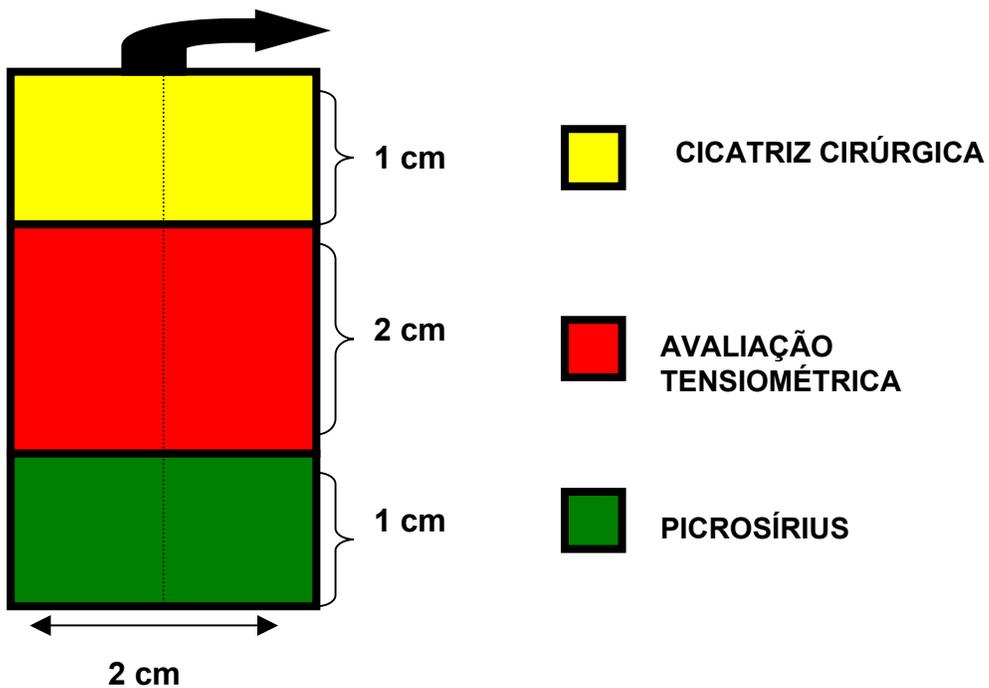
Os fragmentos periféricos foram encaminhados para análises histológicas (picrosírius e H/E) e o central para avaliação mecânica tensiométrica. A figura 6 apresenta um esquema ilustrativo da divisão dos fragmentos estudados.

FIGURA 6 – GRÁFICO ILUSTRATIVO DA DIVISÃO DOS FRAGMENTOS ESTUDADOS

GRUPO EXPERIMENTO



GRUPO CONTROLE



3.14 AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA

Os corpos de prova (fragmento central) foram preparados conforme técnica descrita por NASH (1972) e NARESSE et al. (1987). Objetivando facilitar a manipulação dos fragmentos na máquina de tração foram realizados pontos separados com fio de nylon 3.0 nos ângulos do fragmento (FIGURA 7). Os corpos de prova foram acondicionados em frascos com solução fisiológica 0,9%, transportados em geladeiras térmicas e, imediatamente submetidos aos ensaios tensiométricos. As análises foram realizadas em máquina de tração computadorizada, marca Instron®, modelo 4467 – Pat: 158466, com garras de pressão pneumática e capacidade para três toneladas, no Laboratório de Ensaios Mecânicos do Instituto de Tecnologia para Desenvolvimento (LACTEC) do Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná (FIGURA 8). Os corpos de prova foram colocados na garras no sentido transversal à linha de sutura. A célula de carga utilizada foi para dez quilogramas e a sensibilidade de 50 gramas. A velocidade da tração utilizada foi de 100.000 mm/min. A temperatura ambiente foi mantida constante em 22° C, com umidade relativa do ar em 50%.

Consideraram-se como parâmetros :

1. Força Máxima: definida como a força máxima suportada pelo tecido antes do início de sua ruptura.
2. Força de Ruptura: força requerida para romper, completamente, um tecido ou parede sem considerar suas dimensões.
3. Tensão: medida em termos de quantidade de força suportada por unidade de área de secção, ou seja, é dependente das dimensões do tecido e permite comparações mais adequadas entre corpos de prova retirados de espécimes diferentes. Pode ser dado em libras/polega², quilograma/m², quilogramas/mm² ou MPa. Tanto a força de ruptura como a máxima são medidas N ou quilogramas-força (VAN WINKLE, 1969).

FIGURA 7 - PREPARO DO ENXERTO PARA ESTUDO DA TRAÇÃO



NOTA: corpo de prova de animal 8, grupo experimento subgrupo 6 meses de PO, submetidos a reparo com fios de nylon 3.0 em seus ângulos para melhor posicionamento nas garras da máquina de tração.

FIGURA 8 - MÁQUINA DE TRAÇÃO



FONTE: LACTEC

NOTA: máquina de tração computadorizada, marca Instron®, modelo 4467 – Pat: 158466.

3.15 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA

Os segmentos periféricos foram fixados em formalina tamponada a 10% e emblocados em parafina. Realizaram-se cortes com cinco micrômetros de espessura, sendo dispostos três cortes histológicos sobre cada lâmina, em um total de duas lâminas para cada animal analisado. Uma da lâminas foi submetida à coloração de hematoxilina-eosina para avaliação geral do processo cicatricial e outra a coloração com *Syrius Red* ou picrosírius para mensuração do colágeno.

3.15.1 Técnica de Hematoxilina-Eosina

Nos cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina analisaram-se a reação inflamatória, sua qualidade e intensidade. Realizaram-se análise de três campos em cada corte histológico e neles contaram-se 100 células, com aumento de 400 vezes. A avaliação da qualidade da reação inflamatória fez-se pelo tipo de células presentes. O predomínio de polimorfonucleares (PMN) caracterizou a reação inflamatória aguda, de monomorfonucleares (MMN) a reação inflamatória crônica e, não havendo predomínio de nenhum destes tipos, a reação inflamatória agudo-crônica.

3.15.2 Morfometria do Colágeno

Os cortes histológicos corados pelo *Syrius Red* foram analisados em microscópio de luz polarizada, marca Olympus®, com aumento de 200 vezes em dois campos na área de cicatrização e foram captadas por câmara Sony® CCD Íris, sendo enviadas ao monitor (Mídia Cibernética) em computador do tipo

Pentium® III 733 MHz, no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A calibração do sistema foi baseada na densidade ótica dos pontos de resolução (*pixels*) que formam as imagens, selecionando-se o valor limite de melhor resolução (*threshold*). Quatro campos com ampliação de 400 vezes, localizados nas porções superior, inferior, lateral direita e lateral esquerda, foram escolhidos para cada lâmina. No sistema RGB (*red, green, blue*) foram considerados valores para preto (fundo), para tons laranja-vermelho (colágeno I) e para os tons verde (colágeno III). Áreas entre os valores 0 – 50 para vermelho, 0 – 50 para o verde e 0 – 80 para o azul foram interpretados como preto. Limites de 70 – 225 para o vermelho, 0 – 102 para o verde, 0 – 115 para o azul foram considerados para as tonalidades de vermelho do corte histológico e corresponderam às fibras de colágeno tipo I. Valores determinados de 4 – 110 para o vermelho, 51 – 225 para o verde e 42 – 125 para o azul corresponderam aos tons de verde, gerado pelas fibras do colágeno tipo III (JUNQUEIRA; BIGNOLAS; BRENTANI, 1979). A quantidade de fibras avermelhadas e esverdeadas presentes nos cortes histológicos permitiu a realização do cálculo do percentual da área do campo examinado ocupada por estas fibras. O valor de colágeno total correspondeu à soma dos valores das áreas vermelhas e verdes. A leitura das amostras realizou-se com 200 aumentos.

A percentagem de área ocupada pelo colágeno tipo I – maduro (fibras espessas e fortemente birrefringentes com coloração avermelhada) e pelo colágeno tipo III – imaturo (fibras finas e dispersas, fracamente birrefringentes com coloração esverdeada) foi calculada para cada animal, considerando-se que esta percentagem era proporcional à quantidade de cada tipo de fibra presente nos cortes histológicos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

Foi também empregado o Índice de Maturação do Colágeno – IMAc, que se baseia nas percentagens de colágeno tipo I e tipo III, sendo definido como a razão entre essas percentagens (LEMOS, 2002), de acordo com a fórmula:

$$\text{IMaC} = \frac{\% \text{ de Colágeno Tipo I - Maduro}}{\% \text{ de Colágeno Tipo III - Imaturo}}$$

Valores maiores do que um indicam que a percentagem de colágeno tipo I é maior do que a percentagem de colágeno tipo III. (QUADRO 3)

QUADRO 3 - VARIAÇÕES DO ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO (IMaC) – DE 0 A MAIS INFINITO (+∞)

IMaC	% Colágeno Tipo I - Maduro	% de Colágeno Tipo III - Imaturo
0	0	100
+ ∞	100	0

FONTE: LEMOS, I. C. M. C. **Influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal de ratos lactentes avaliada mediante estudo tensiométrico e da morfometria do colágeno.** Curitiba, 2002, 89f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná.

NOTA: +∞ corresponde a maior percentagem de colágeno tipo I.

3.16 DELINEAMENTO

Baseando-se nos eixos de pesquisa, o delineamento utilizado foi do tipo experimento controlado.

3.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se o teste t de *Student* considerando P estatisticamente significativa os valores menores ou iguais a 0,05. Foi também empregado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney devido ao tamanho da amostra e sua distribuição não ser do tipo normal. Quando efetuou-se comparações entre duas variáveis, empregou-se o Teste Exato de Fisher, como nas comparações entre os grupos controle e experimento e, subgrupos três e seis meses de pós-operatório na

avaliação do Índice de Maturação do Colágeno e escores de aderência. Para avaliação de associações significativas entre as variáveis utilizaram-se Coeficientes de Regressão Logística. O teste de Pearson foi empregado na avaliação de correlações simples, ou seja, o quanto uma variável é dependente de outra, sendo sua variação estatisticamente significativa se valores de -1 a $+1$, zero foi considerado como ausência de correlação.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

Ausência de complicações cirúrgicas em todos dos casos.

4.2 AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DO ENXERTO

O enxerto apresentou-se íntegro em todos os animais do experimento.

4.3 AVALIAÇÃO DAS ADERÊNCIAS

Em relação às aderências, que foram classificadas segundo o sistema de escore semiquantitativo de adesão desenvolvido por JENKINS et al. (1983), em nenhum caso, tanto no grupo controle quanto no grupo experimento, estiveram presentes aderências de grau II, III ou IV. Os dados relativos aos casos sem aderência ou com aderência grau I são apresentados no quadro 4 (anexos) e analisados estatisticamente na tabela 1.

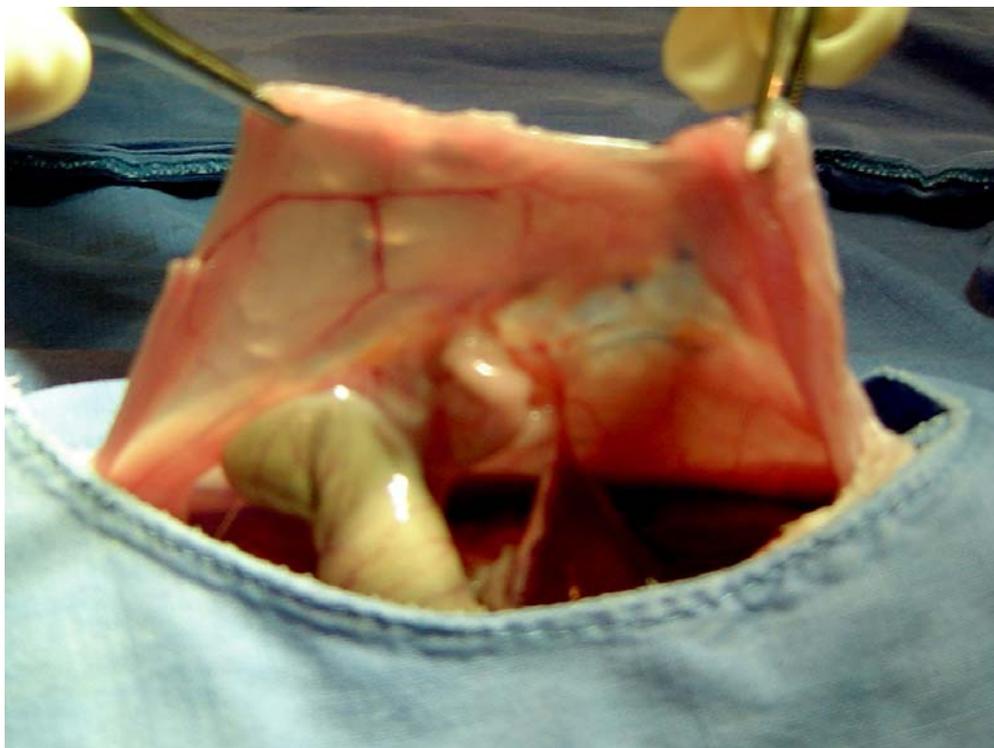
TABELA 1 – ESCORE DE ADERÊNCIAS DA AMOSTRA

Subgrupo	Escore de aderências	Grupo experimento	Grupo controle	Total
3 meses	0	9 (60%)	7 (70%)	16 (64%)
3 meses	I	6 (40%)	3 (30%)	9 (33%)
6 meses	0	7 (46,7%)	4 (40%)	11 (44%)
6 meses	I	8 (53,3%)	6 (60%)	14 (56%)

Nota: dados trabalhados pela autora.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos. A figura 9 mostra um dos casos no qual o escore de aderência foi I.

FIGURA 9 – ESCORE DE ADERÊNCIA GRAU I EM RATO DO GRUPO EXPERIMENTO APÓS TRÊS MESES DE PÓS OPERATÓRIO



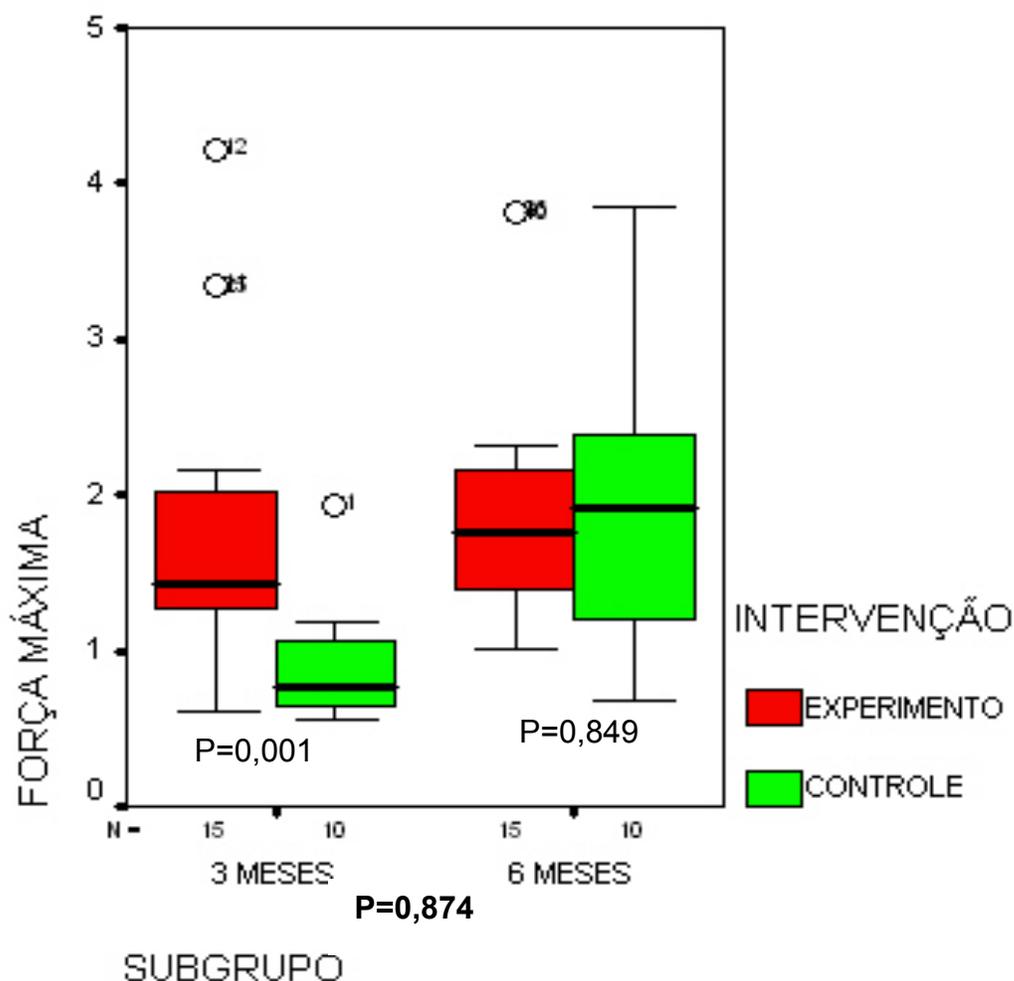
FONTE: IPEM – rato 2, grupo experimento, subgrupo três meses de pós-operatório.
NOTA: Escore semiquantitativo de aderências preconizado por JENKINS et al., 1983, demonstrando aderências grau 1 entre alças intestinais e borda hepática.

4.4 AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS TENSIO MÉTRICAS

O resultado da distribuição geral dos dados computados das medidas tensiométricas estão no quadro 6 (anexos), bem como, exemplos da avaliação tensiométrica computadorizada (figura 14 e figura 15) das amostras realizadas no LACTEC (anexos). Na análise dos resultados da força máxima encontrou-se

correlação estatisticamente significativa ($P=0,001$) entre experimento e grupo controle aos três meses. Por outro lado, ao ser feita a correlação aos seis meses o valor de P foi de $0,849$. (GRÁFICO 1)

GRÁFICO 1 – AVALIAÇÃO DA FORÇA MÁXIMA NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE



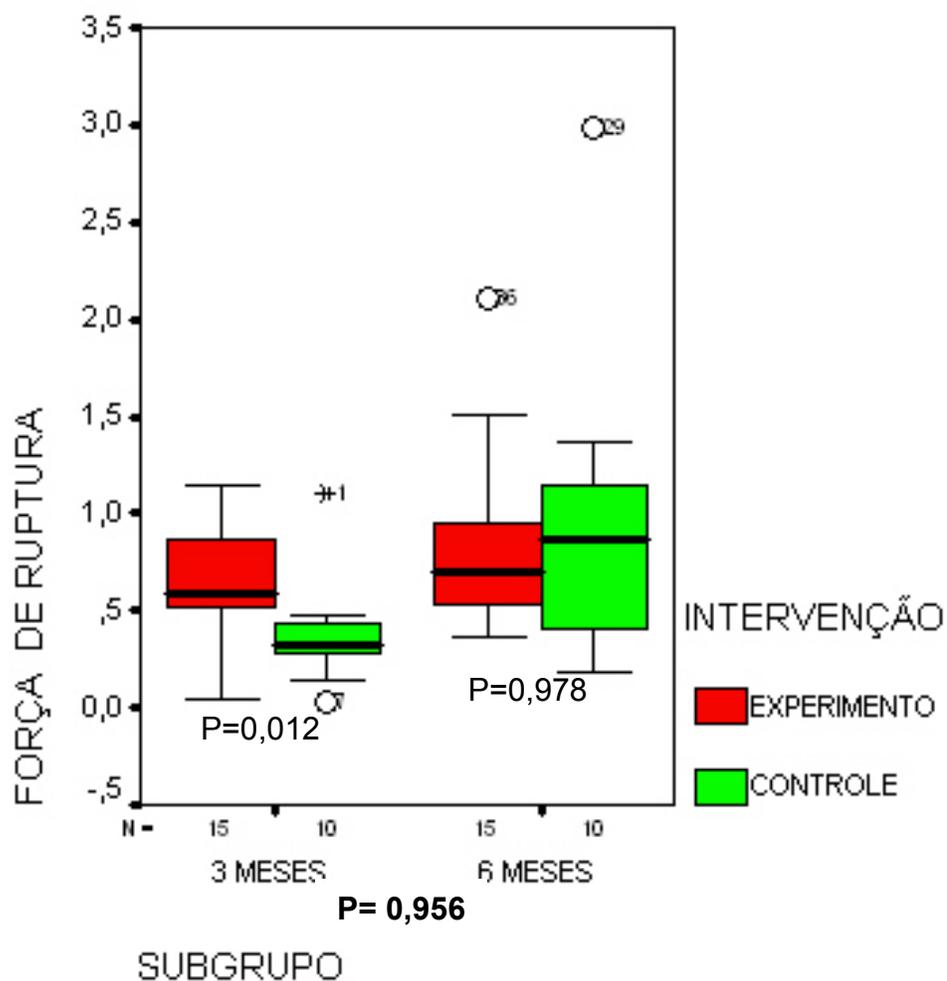
FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA : os casos 1, 12, 13 e 26 foram desconsiderados, pois, provavelmente, sejam "outlier".

Em relação aos resultados referentes à força de ruptura esta foi maior no grupo experimento em relação ao grupo controle com três meses de PO ($P=0,012$). Na correlação aos seis meses de PO a diferença entre os dois grupos

não foi significativamente estatística ($P=0,832$) (GRÁFICO 2). Estes dados foram semelhantes ao estudo da variável tensão, na qual o valor de P aos três e seis meses foi, respectivamente, 0,001 e 0,605 (GRÁFICO 3).

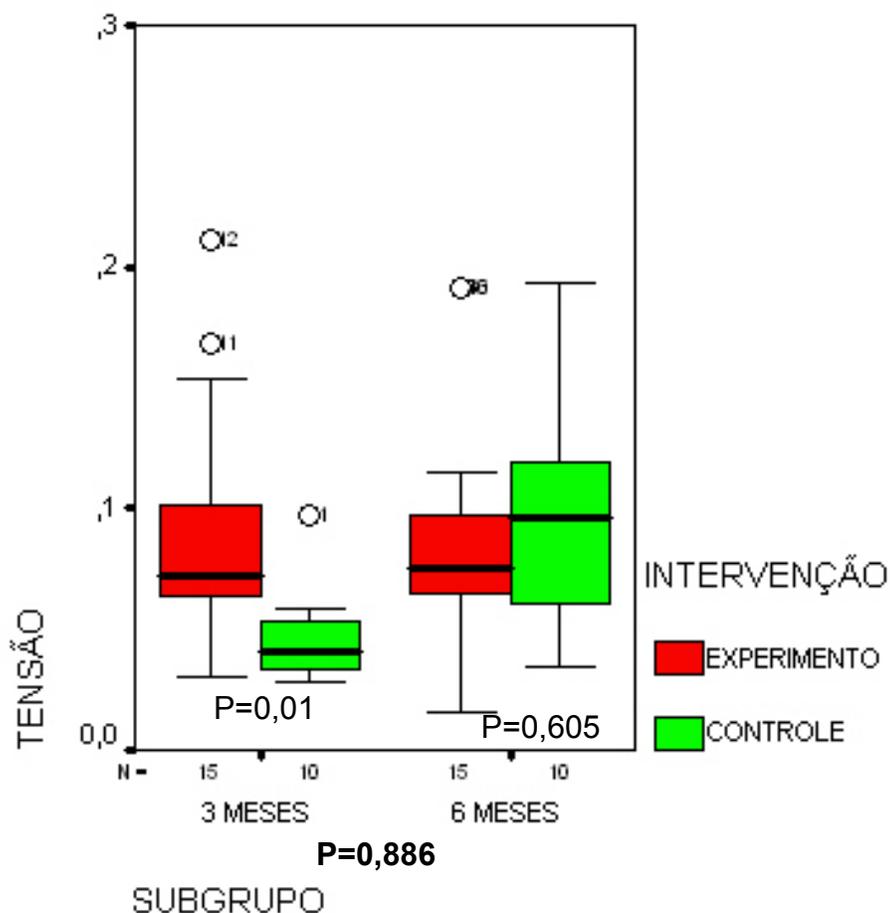
GRÁFICO 2 – AVALIAÇÃO DA FORÇA DE RUPTURA NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE



FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA : os casos 1, 25 e 29 foram desconsiderados, pois, provavelmente, sejam "outlier".

GRÁFICO 3 – AVALIAÇÃO DA TENSÃO NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE

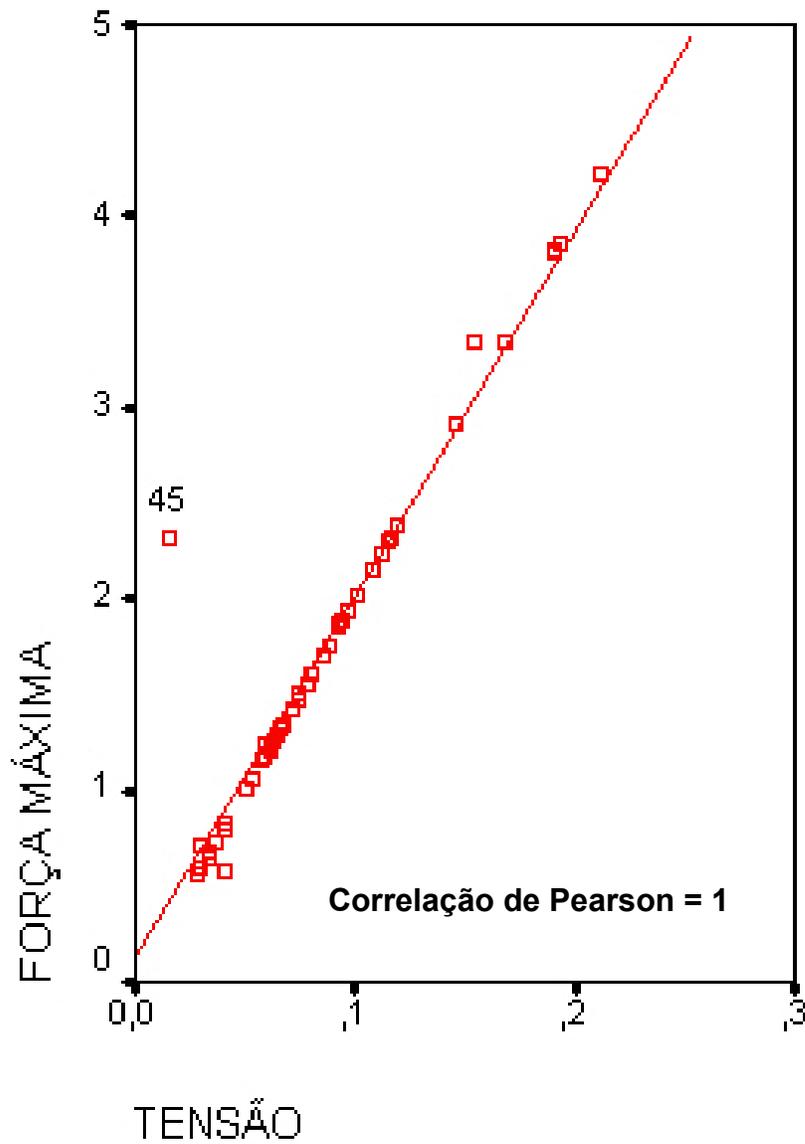


FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA : os casos 1, 11, 12 e 26 foram desconsiderados, pois, provavelmente, sejam “outlier”.

Na correlação das diferentes medidas tensiométricas os resultados encontrados foram os seguintes. As variáveis tensão e força máxima correlacionaram-se de forma estatisticamente significativo ($P<0,001$) (GRÁFICO 4), o mesmo ocorrendo com as variáveis força máxima e força de ruptura ($P<0,001$) (GRÁFICO 5) e tensão e força de ruptura ($P<0,001$) (GRÁFICO 6).

GRÁFICO 4 – CORRELAÇÃO LINEAR ENTRE FORÇA MÁXIMA E TENSÃO

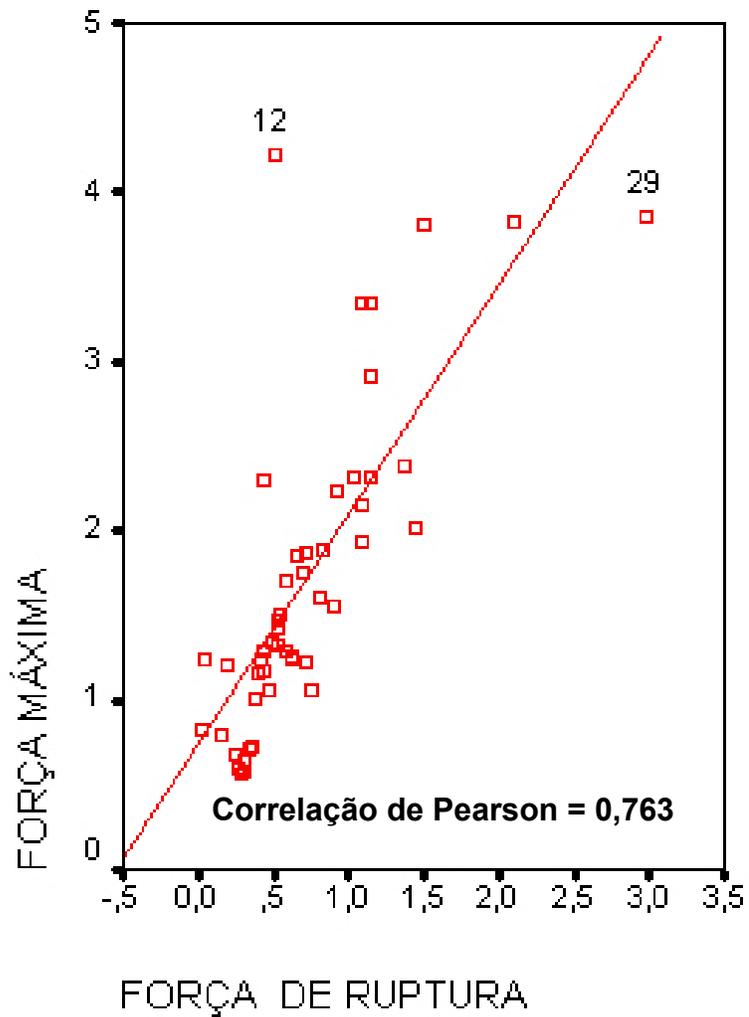


FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: A correlação é estatisticamente significativa até 0,01, zero = não significância.

NOTA ESPECÍFICA: o caso 45, provavelmente, seja um "outlier", sendo desconsiderado.

GRÁFICO 5 – CORRELAÇÃO LINEAR ENTRE FORÇA DE RUPTURA E FORÇA MÁXIMA

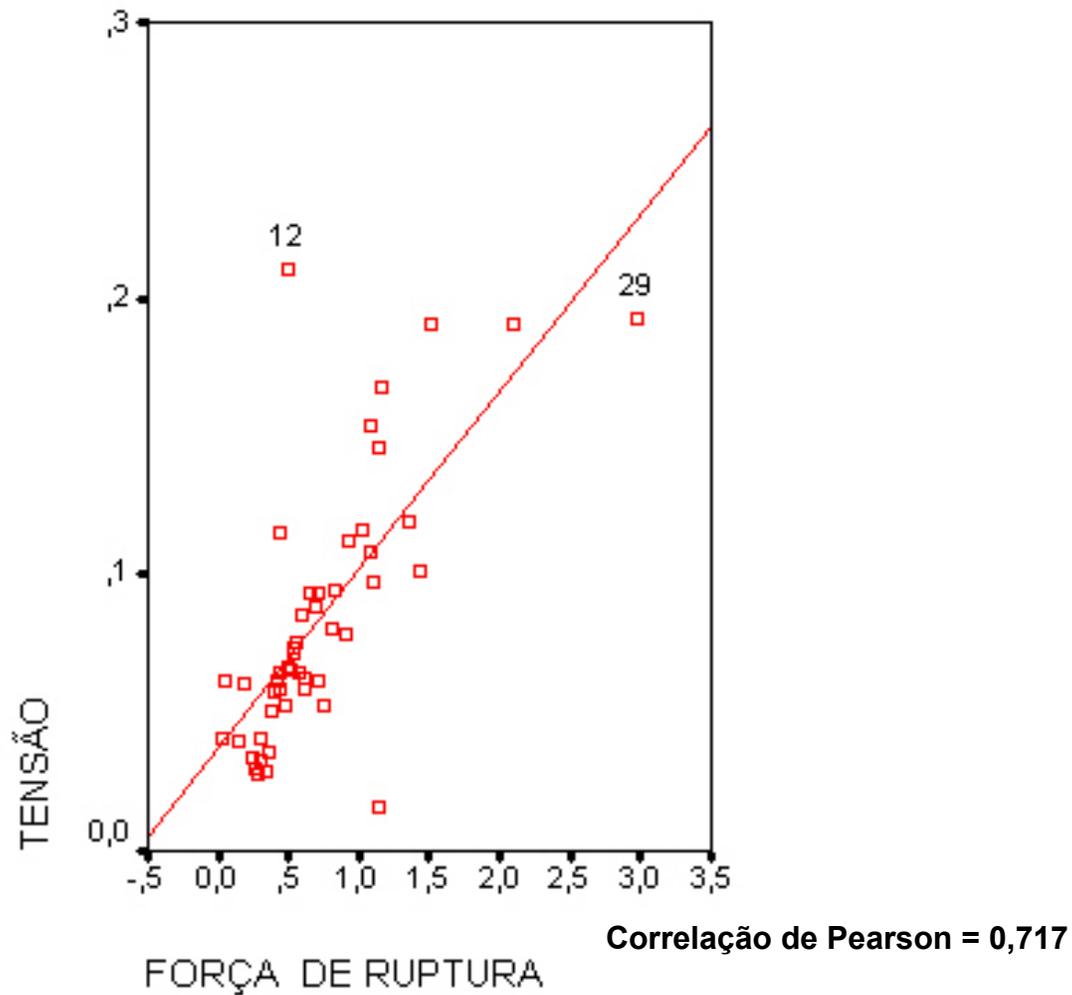


FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: A correlação é estatisticamente significativa até 0,01, zero = não significância.

NOTA ESPECÍFICA: os casos 12 e 29 foram desconsiderados, pois, provavelmente, sejam "outlier".

GRÁFICO 6 – CORRELAÇÃO LINEAR ENTRE TENSÃO E FORÇA DE RUPTURA



FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

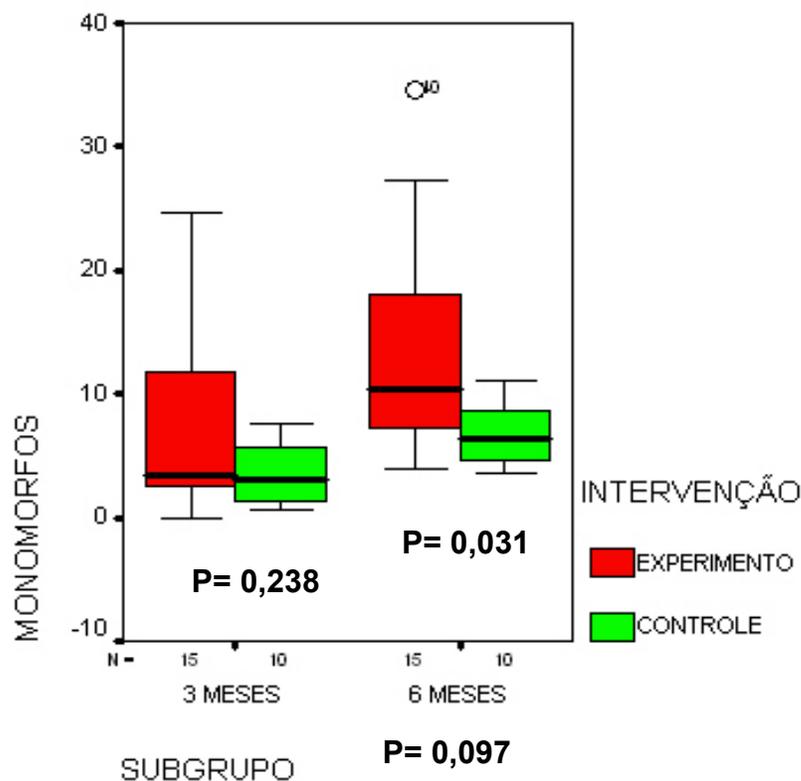
NOTA: A correlação é estatisticamente significativa até 0,01, zero = não significância.

NOTA ESPECÍFICA : os casos 12 e 29 foram desconsiderados, pois, provavelmente, sejam "outlier".

4.5 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Os resultados da distribuição geral dos dados computados da avaliação histopatológica estão no quadro 6 (anexos). Em relação aos polimorfonucleares, conforme se observa no quadro 6, estes estiveram presentes em três casos no grupo experimento e nenhum caso no grupo controle aos três meses de PO e, quatro animais do grupo experimento e três casos nos animais do grupo controle aos seis meses de PO. No estudo dos monomorfonucleares o P entre os grupos controle e experimento foi aos três e aos seis meses, respectivamente, 0,238 e 0,031 (GRÁFICO 7), ou seja, há maior quantidade de monomorfonucleares no grupo experimento aos seis meses de pós-operatório.

GRÁFICO 7 – AVALIAÇÃO DOS MONOMORFONUCLEARES NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE

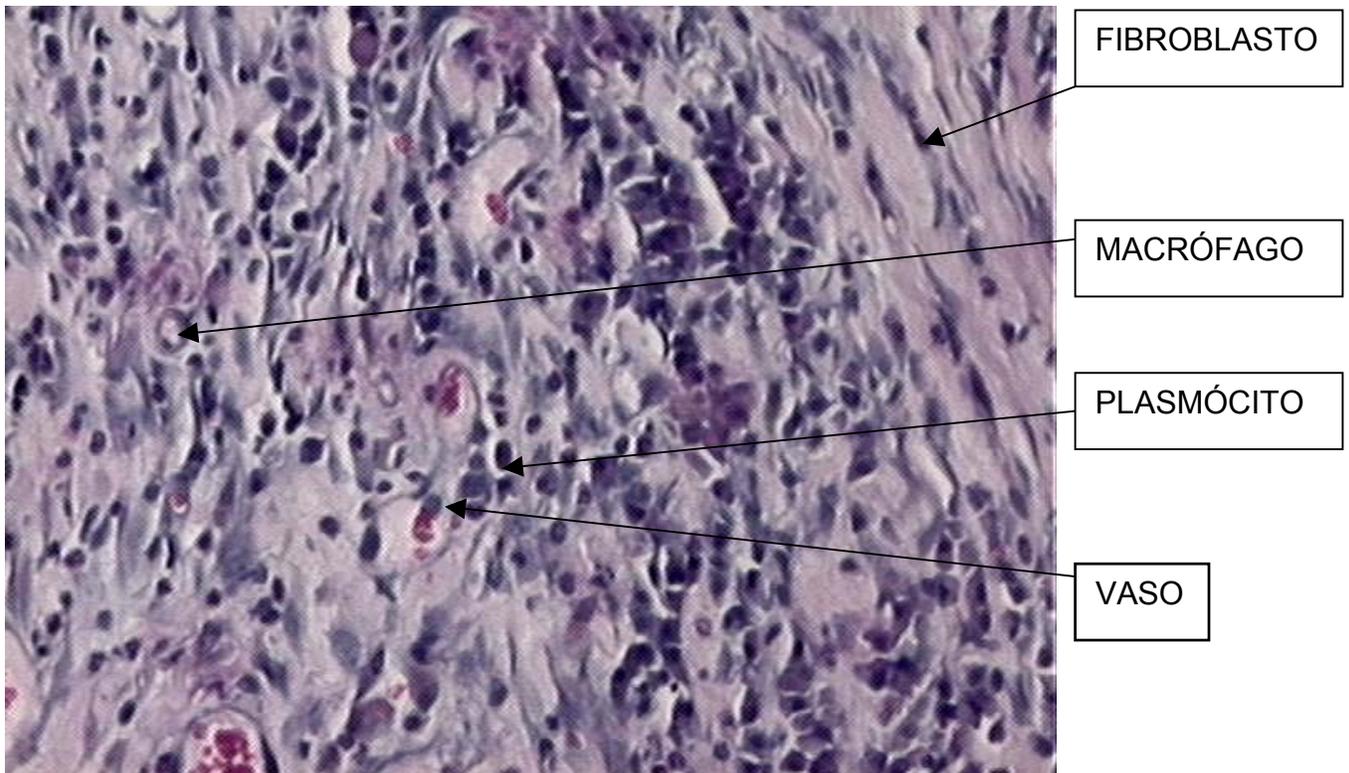


FONTE: Patologia HC de Curitiba.

NOTA: o caso 10, provavelmente, seja um "outlier", sendo desconsiderado.

As figuras 10 e 11 evidenciam a presença de monomorfonucleares nos grupos controle e experimento respectivamente.

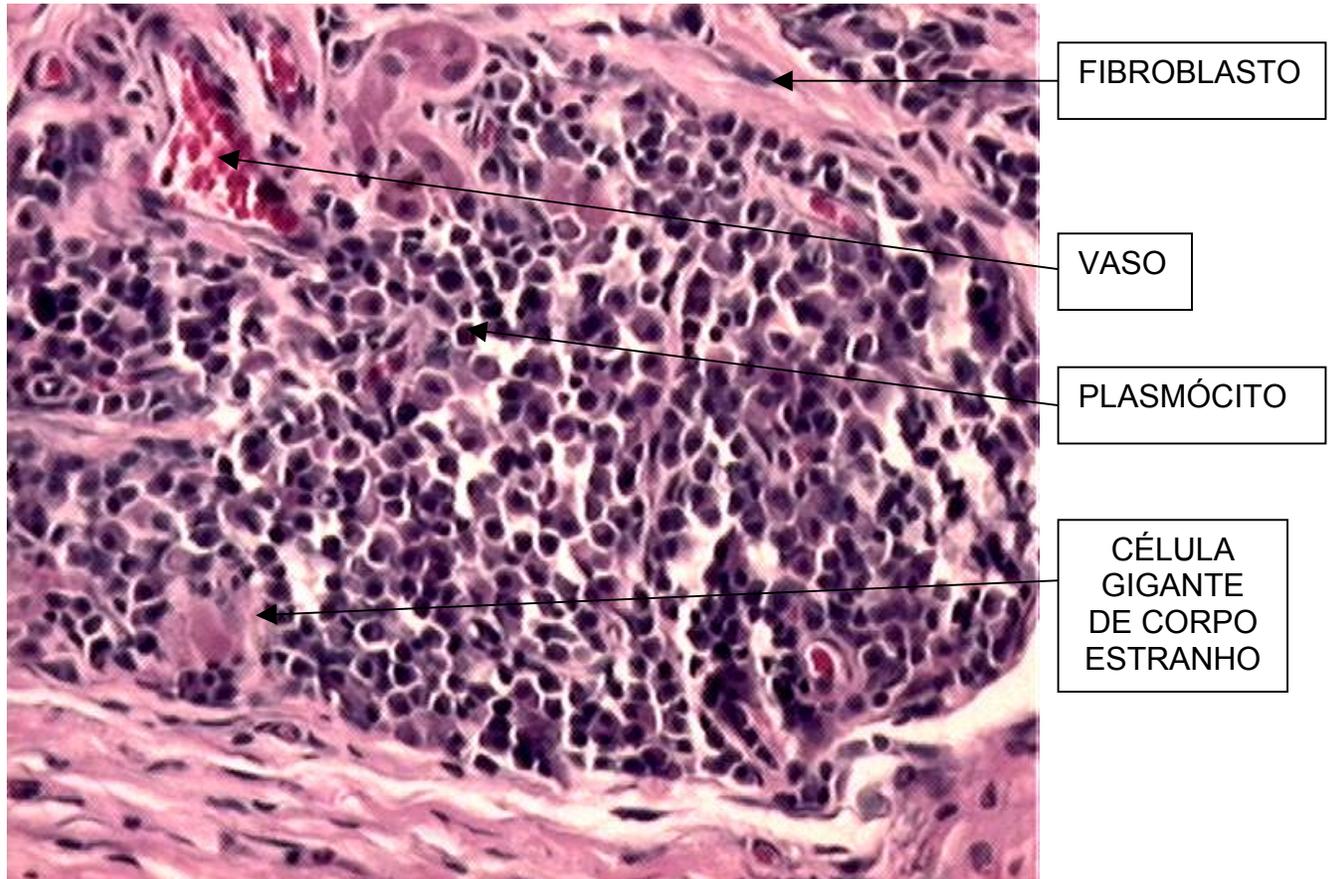
FIGURA 10 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL CORADO POR H/E EM ANIMAL DO GRUPO CONTROLE COM TRÊS MESES DE PO (AUMENTO DE 200 VEZES)



FONTE: Serviço de Patologia HC de Curitiba.

NOTA: caso 9, grupo controle, subgrupo três meses de PO, verificam-se infiltrado de MMN com setas indicando os principais achados histopatológicos. Verifica-se no ápice direito fibras colágenas dispostas no sentido longitudinal.

FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE ÁREA DE TRANSIÇÃO ENTRE ENXERTO HOMÓLOGO DE DIAFRAGMA E PAREDE ABDOMINAL DE ANIMAL DO GRUPO EXPERIMENTO COM SEIS MESES DE PO, CORADO POR H/E (AUMENTO DE 400 VEZES)



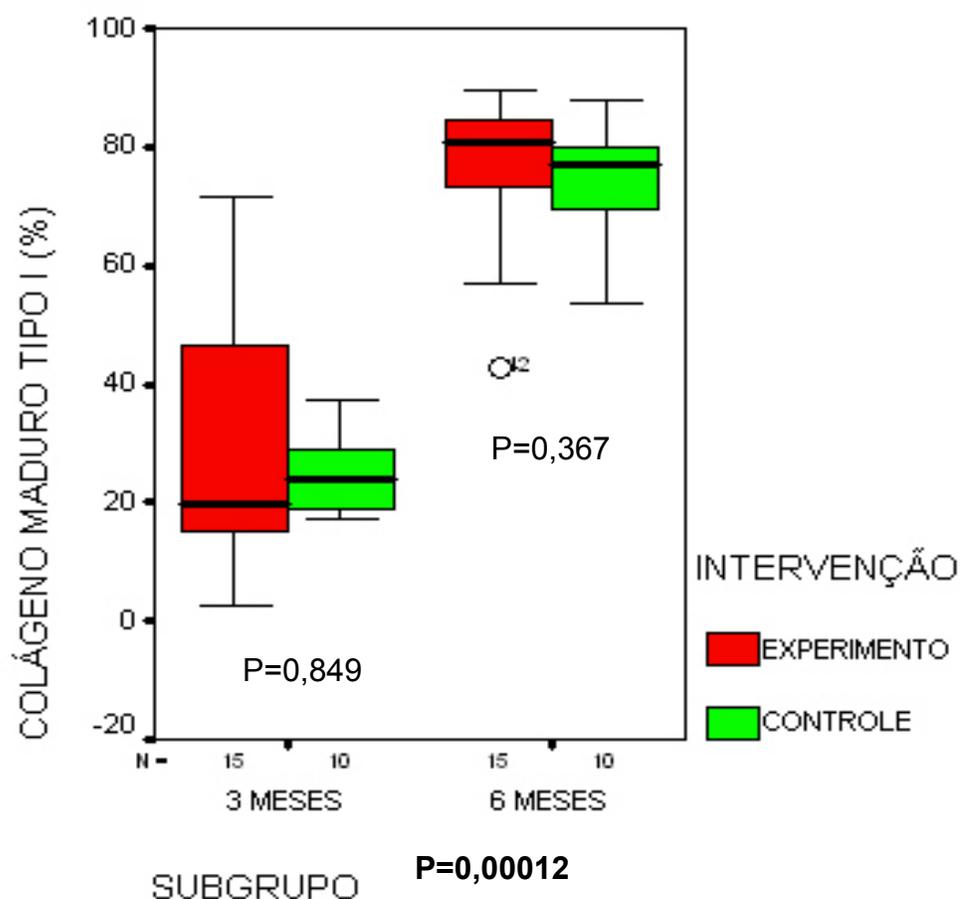
FONTE: Serviço de Patologia HC de Curitiba.

NOTA: rato 7, grupo experimento, subgrupo seis meses de PO, evidenciando, em aumento de 400x, o predomínio de MMN, como exemplificado e identificado por setas. Destacam-se plasmócito, célula de corpo estranho, fibroblastos e fibras colágenas dispostas longitudinalmente, bem como vaso sanguíneo.

4.6 AVALIAÇÃO DO COLÁGENO

Os resultados da distribuição geral dos dados computados da avaliação do colágeno encontram-se no quadro 5 (anexos). Não houve correlação estatisticamente significativa entre os grupos controle e experimento em relação aos colágenos tipo I e III (GRÁFICOS 8 e 9). Contudo, houve predomínio estatisticamente significativo de colágeno tipo I nos animais avaliados aos seis meses de PO, tanto no grupo controle como no experimento, com $P=0,00012$. (GRÁFICO 8)

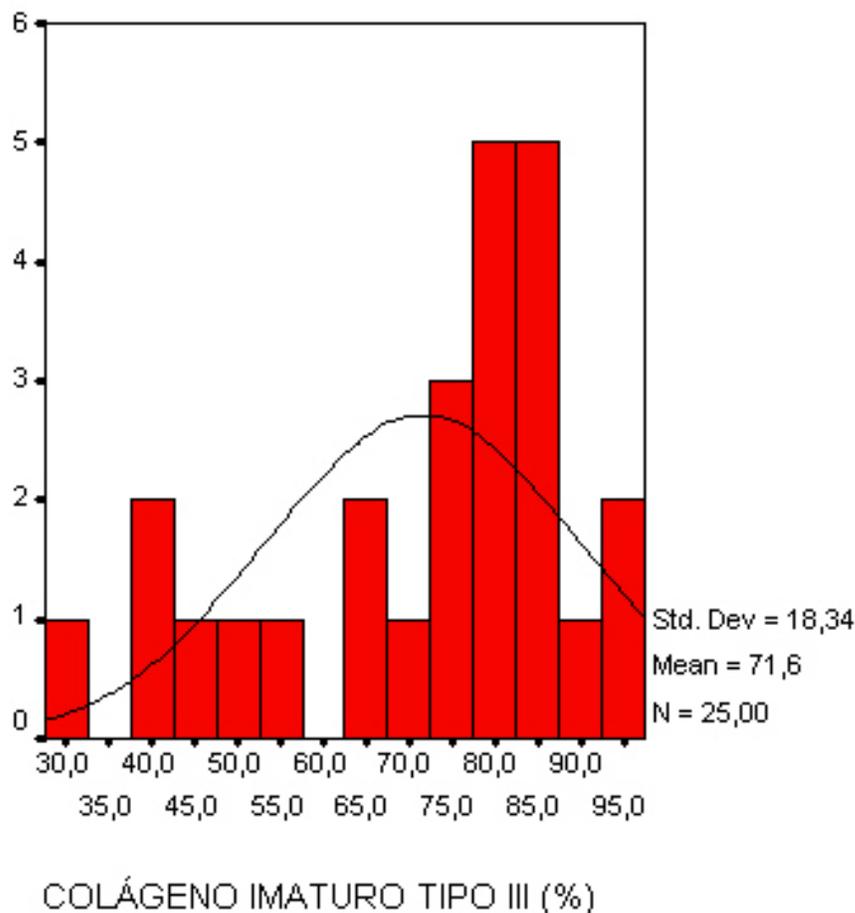
GRÁFICO 8 – AVALIAÇÃO DO COLÁGENO TIPO I NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE



FONTE: Serviço de Patologia do HC Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA : o caso 12, provavelmente, seja "outlier", sendo desconsiderado.

GRÁFICO 9 – AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DO COLÁGENO TIPO III NA AMOSTRA

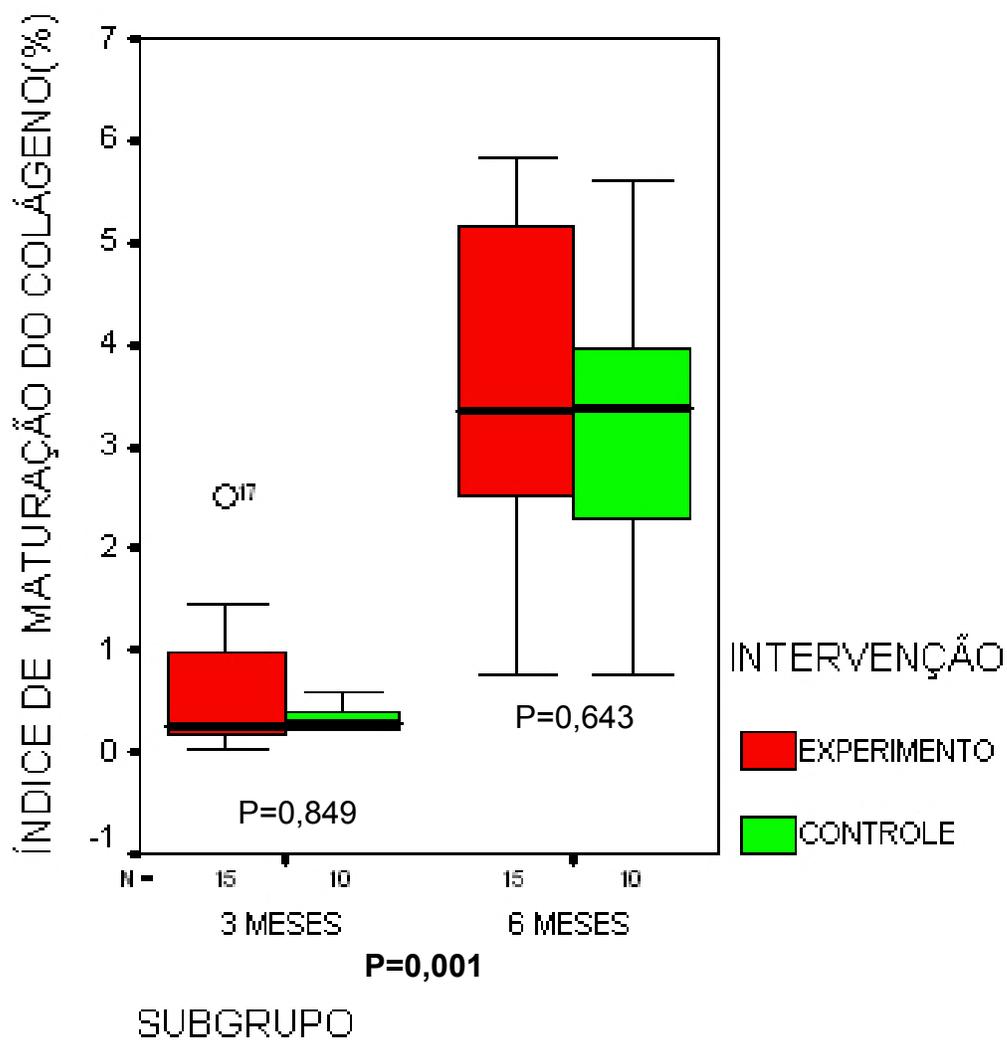


FONTE: Serviço de Patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: Std. Dev = desvio padrão, Mean = média, N = população estudada.

Em relação ao Índice de Maturação do Colágeno (IMaC), o valor de P entre o controle e experimento foi, respectivamente, 0,21 e 0,28. No entanto, na correlação entre os subgrupos três e seis meses o P foi menor do que 0,001 (GRÁFICO 10). Utilizou-se, para melhor avaliar a amostra, visto ao N reduzido, o Teste Exato de Fisher com resultado semelhante ao t de *Student* e Mann-Whitney, sendo os resultados aos três meses 0,250 e aos seis meses 1.

GRÁFICO 10 – AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO NOS GRUPOS EXPERIMENTO E CONTROLE

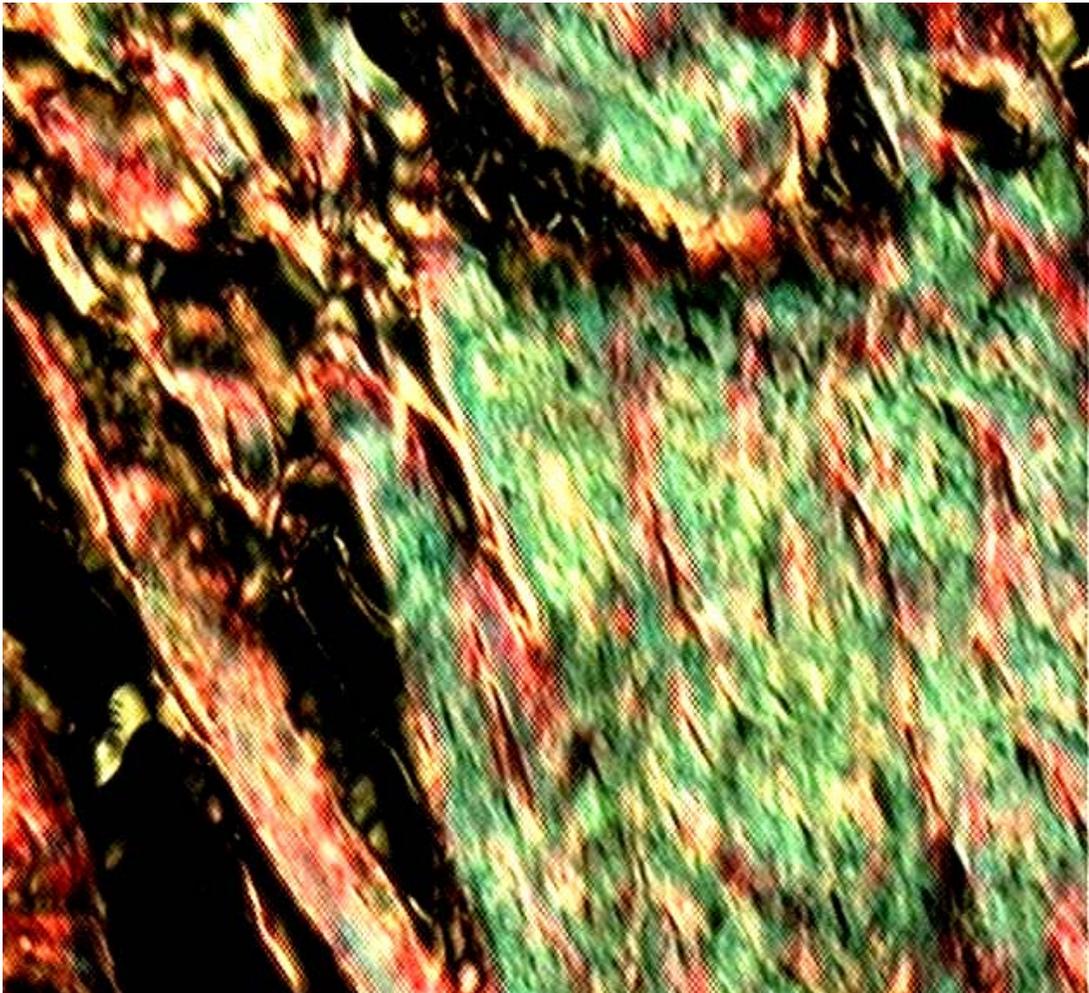


FONTE: Serviço de Patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: o caso 17, provavelmente, seja "outlier", sendo desconsiderado.

As figuras 12 e 13 evidenciam a presença do colágeno, respectivamente, nos grupos controle e experimento

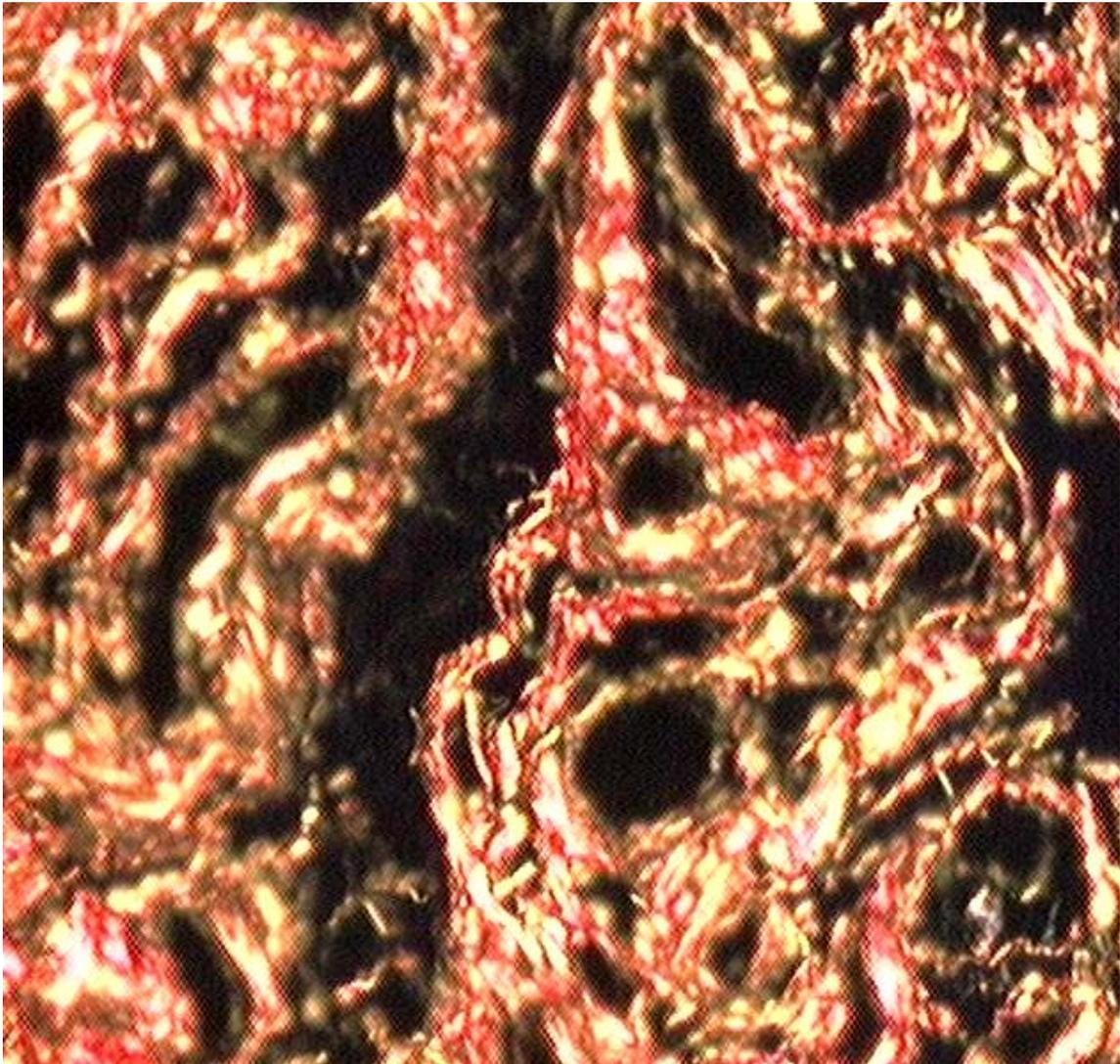
FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL CORADO PELO PICROSÍRIUS (AUMENTO DE 200 VEZES) EM RATO DO GRUPO CONTROLE SUBGRUPOS 2A. IDENTIFICADO O PREDOMÍNIO DE COLÁGENO TIPO III



FONTE: Serviço de Patologia do HC de Curitiba.

NOTA: animal 9, grupo controle, subgrupo três meses (2A), corado pelo picrosírius, apresentando predomínio de colágeno tipo III, fibras coradas em verde. Verificam-se também, pequena quantidade de colágeno tipo I, fibras cor vermelha e fundo preto que são os demais componentes do enxerto.

FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (AUMENTO DE 200 VEZES), GRUPO EXPERIMENTO, SUBGRUPO 1B. IDENTIFICADO PREDOMÍNIO DE COLÁGENO TIPO I

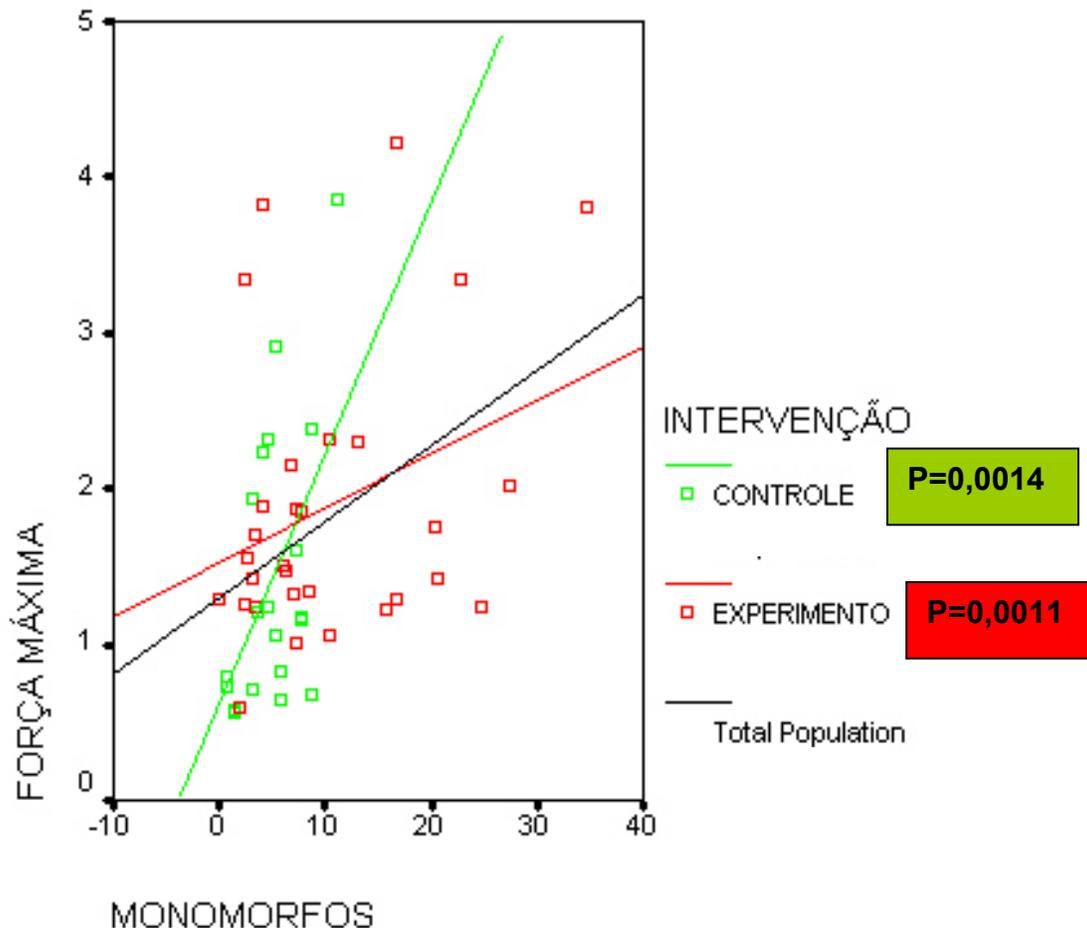


FONTE: Serviço de Patologia do HC de Curitiba.

NOTA: animal 14, grupo experimento, subgrupo seis meses (1B), corado pelo picrosírius, apresentando predomínio de colágeno tipo I, fibras coradas em vermelho. Verificam-se também, fundo preto que representa os demais componentes do enxerto.

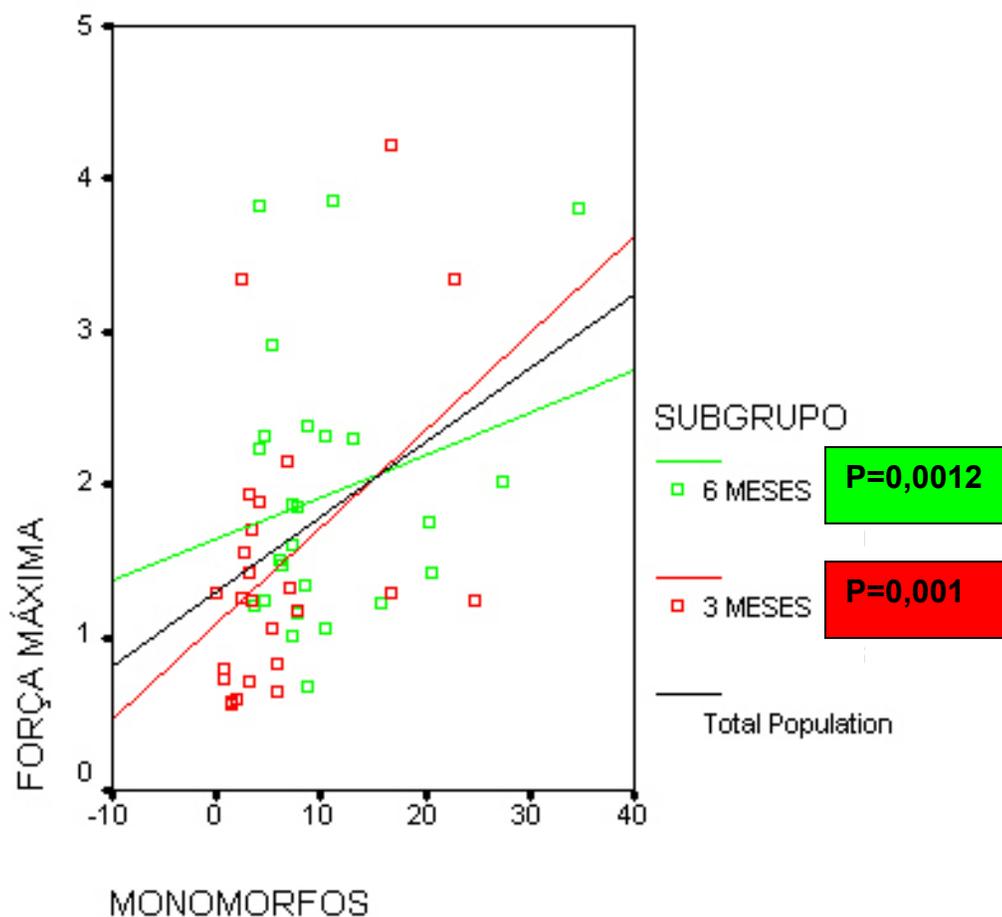
Na correlação entre as diferentes variáveis estudadas (tensitometria, histologia e colágeno), houve correlação estatisticamente significativa entre a força máxima e o número de monomorfonucleares nos grupos controle e experimento ($P=0,0014$ e $P=0,0011$, respectivamente), conforme observado no gráfico 11, bem como, correlação destas variáveis nos subgrupos três e seis meses de pós-operatório ($P=0,001$ e $P=0,0012$, respectivamente). (GRÁFICO 12)

GRÁFICO 11 – CORRELAÇÃO LINEAR ENTRE MONOMORFONUCLEARES E FORÇA MÁXIMA NOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTO



FONTE: LACTEC e Serviço de Patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.
NOTA: Total population = população geral (50 animais). Monomorfos = monomorfonucleares.

GRÁFICO 12 – CORRELAÇÃO LINEAR ENTRE MONOMORFONUCLEARES E FORÇA MÁXIMA AOS TRÊS E SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO



FONTE: LACTEC e Serviço de Patologia do HC de Curitiba– Dados trabalhados pelo autor.
 NOTA: Total population = população total (50 animais). Monomorfos = monomorfonucleares.

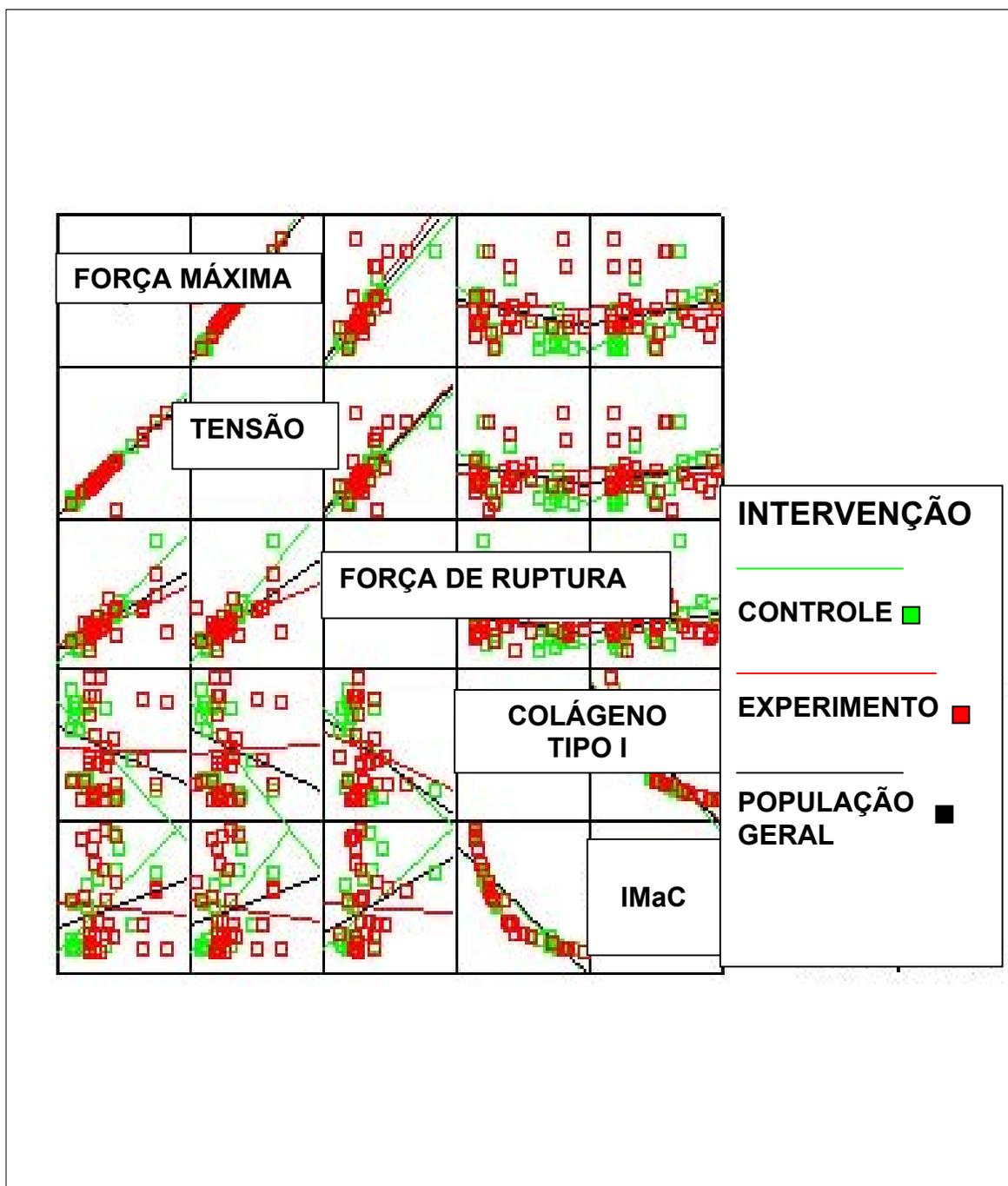
Com intuito de melhor avaliar a correlação entre as variáveis, os animais foram divididos em dois grupos, controle (todos os animais do grupo controle incluindo seus subgrupos três e seis meses de pós-operatório, ou seja, 2A e 2B) e

experimento (todos os animais do grupo experimento incluindo os subgrupos três e seis meses de pós-operatório, ou seja, 1A e 1B). Avaliando a distribuição do colágeno e as variáveis tensiométricas observaram-se correlações estatisticamente significativas somente nos animais do grupo controle. A correlação da percentagem de colágeno tipo I apresentou com a força máxima $P=0,04$, com a tensão $P=0,048$, e relacionado à força de ruptura $P=0,047$. Os valores das correlações entre estas variáveis nos animais do grupo experimento foram de $P=0,934$ (percentagem de colágeno tipo I e força máxima), $P=0,965$ (percentagem de colágeno tipo I e tensão), $P=0,975$ (percentagem de colágeno tipo I e força de ruptura), portanto, não estatisticamente significativos. (GRÁFICO 13)

O Índice de Maturação do Colágeno (IMaC) também apresentou correlação significativa estatisticamente, nos animais do grupo controle, em relação as variáveis tensiométricas. O IMaC e a força máxima correlacionaram-se com $P=0,003$. IMaC e tensão apresentaram correlação com $P=0,004$. Já o IMaC e a força de ruptura exibiram $P=0,0049$. Os resultados destas correlações para os animais do grupo experimento foram $P=0,801$ (IMaC e força máxima), $P=0,956$ (IMaC e tensão), $P=0,872$ (IMaC e força de ruptura), ou seja, não estatisticamente significativos. (GRÁFICO 13)

O gráfico 13 também permitiu verificar a existência de correlação de significado estatístico entre as variáveis tensiométricas tanto no grupo controle como no grupo experimento. Verificaram-se valores de $P=0,0001$ para todas as correlações, seja entre força máxima e tensão, força máxima e força de ruptura, ou seja entre tensão e força de ruptura, para os grupos controle e experimento. A correlação de Pearson também foi avaliada para as variáveis tensiométricas e seus resultados foram descritos nos gráficos 4, 5 e 6.

GRÁFICO 13 – GRÁFICO DAS VARIÁVEIS DE TENSITOMETRIA E COLÁGENO NOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTO

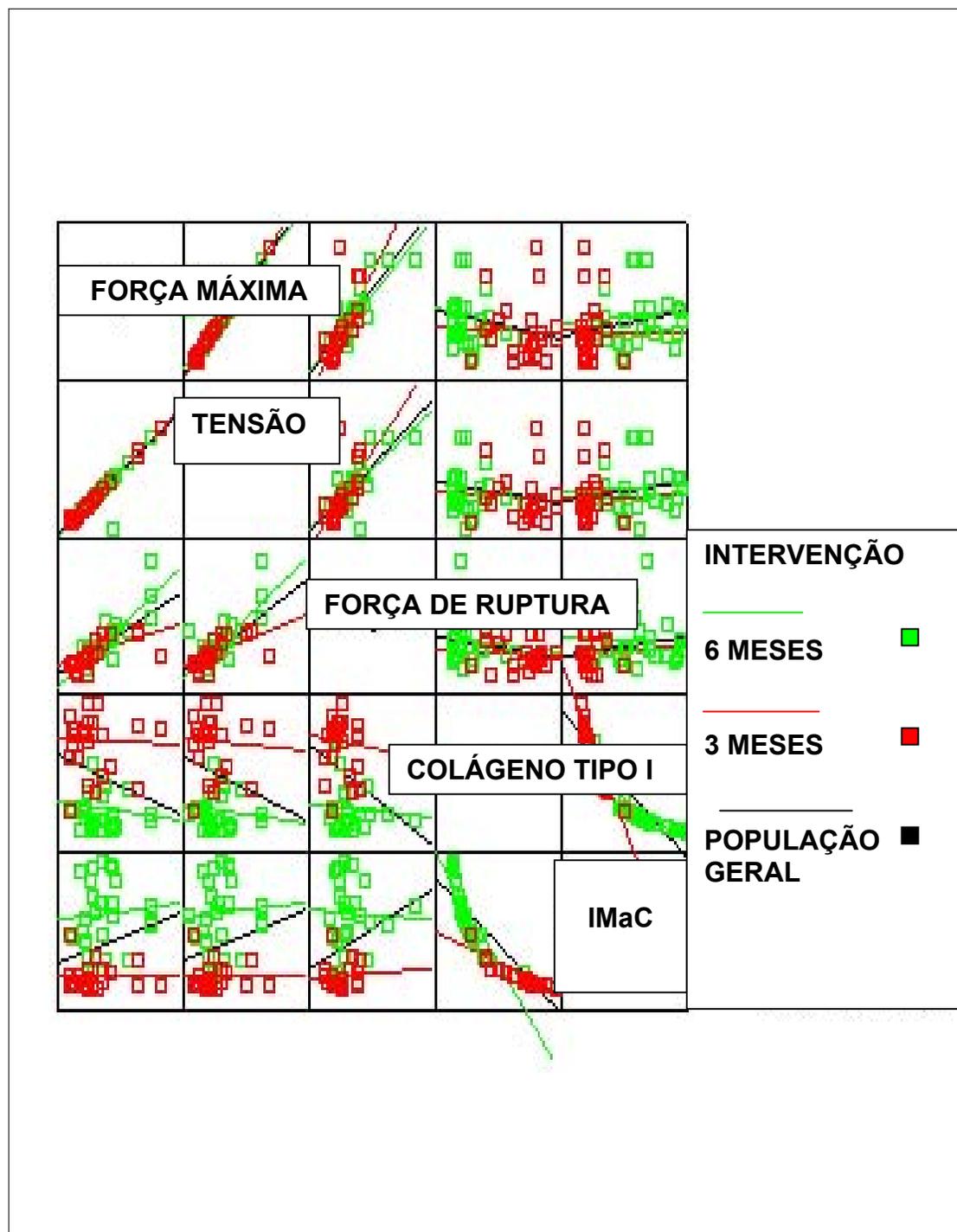


FONTE: LACTEC e Serviço de patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

Submetendo à correlação IMaC e percentagem de colágeno tipo I com as variáveis tensiométricas força máxima, tensão e força de ruptura, aos três e seis meses de PO, estas não apresentaram correlação estatisticamente significativa. Os valores da correlação do IMaC com força máxima foram $P=0,871$ (três meses de PO) e $P=0,857$ (seis meses de PO), IMaC com tensão foram $P=0,864$ (três meses de PO) e $P=0,866$ (seis meses de PO) e IMaC e força de ruptura foram $P=0,853$ (três meses de PO) e $P=0,841$ (seis meses de PO). Por sua vez, os valores da percentagem do colágeno tipo I correlacionados com força máxima foram $P=0,921$ (três meses de PO) e $P=0,988$ (seis meses de PO), com tensão $P=0,992$ (três meses de PO) e $P=0,989$ (seis meses de PO). O IMaC e a percentagem de colágeno tipo I também mostraram correlação entre si aos três e seis meses de PO com valores estatisticamente significativos ($P=0,05$ e $P=0,04$, respectivamente). (GRÁFICO 14)

O gráfico 14 ilustra as correlações anteriormente citadas, bem como, demonstra a forte correlação estatisticamente significativa entre as variáveis tensiométricas nos subgrupos três e seis meses de PO. A correlação da força máxima com tensão aos três e seis meses de PO apresentaram $P=0,0001$. Força máxima e força de ruptura correlacionadas aos três e seis meses de PO mostraram valores $P=0,00012$. Quando correlacionou-se tensão com força de ruptura aos três e seis meses de PO foram encontrados valores de $P=0,00011$. Os valores da correlação de Pearson, também calculados para as variáveis tensiométricas, foram apresentados nos gráficos 4, 5 e 6.

GRÁFICO 14 – GRÁFICO DAS VARIÁVEIS DE TENSITOMETRIA E COLÁGENO NOS SUBGRUPOS TRÊS E SEIS MESES DE PO



FONTE: LACTEC e Serviço de Patologia do HC de Curitiba– Dados trabalhados pelo autor.

Foram analisados os valores absolutos, através da Regressão Logística, das correlações entre as variáveis preditoras número de monomorfonucleares, percentagem de colágeno tipo 1, Índice de Maturação do Colágeno (IMaC) força máxima, tensão e força de ruptura. As variáveis que demonstraram correlação entre si foram número de monomorfonucleares e força máxima com $P=0,009$ e força máxima com tensão com $P=0,041$ (gráfico 15). Submetendo à correlação duas variáveis histológicas (MMN, IMaC e colágeno tipo I) e uma variável tensiométrica observaram-se que todas mantiveram os valores próximos aos das suas correlações isoladas, sendo, portanto, associações consideradas independentes. (TABELA 2)

Analisando ainda a tabela 2 podem-se observar que as correlações entre as variáveis tensiométricas e o IMaC e a percentagem de colágeno tipo I permaneceram nos animais do grupo controle.

As demais variáveis ditas não preditoras, com seus valores absolutos, foram correlacionadas por Regressão Logística, não apresentando correlações estatisticamente significativas. O gráfico 15 exemplifica a não correlação entre IMaC e percentagem de colágeno tipo III com $P=0,041$. (GRÁFICO 15)

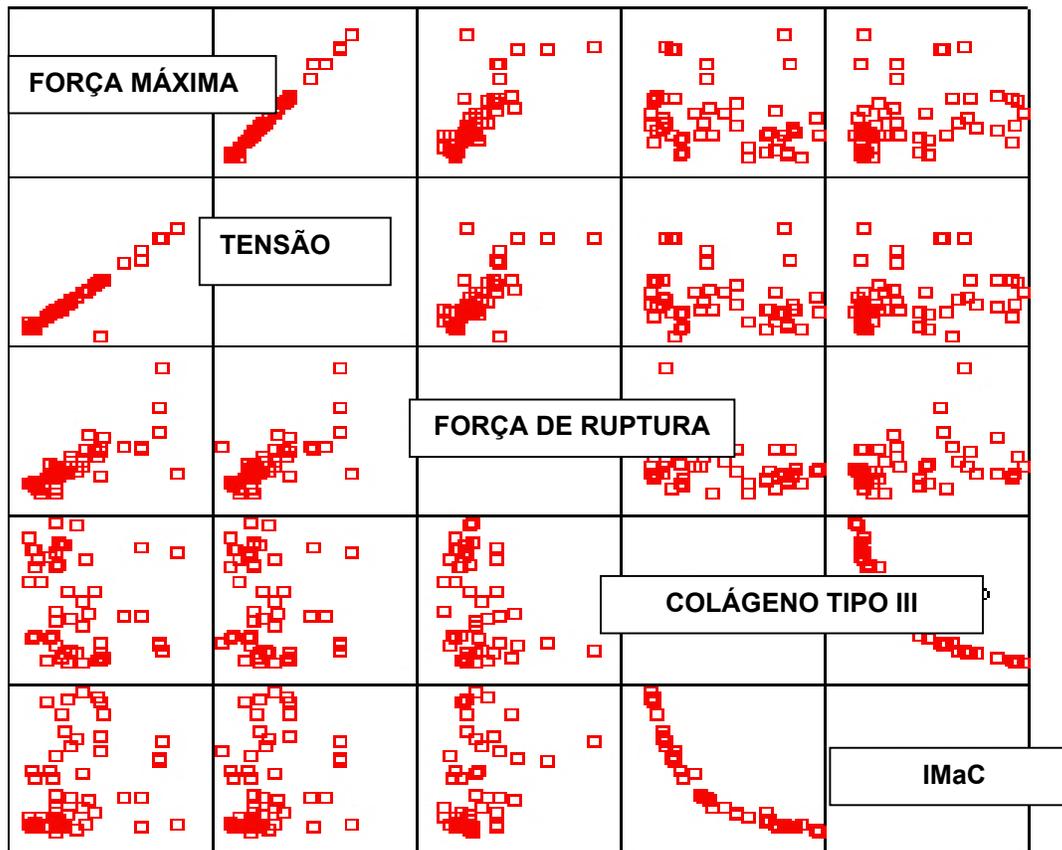
TABELA 2 – VALORES DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA AS VARIÁVEIS PREDITORAS

VARIÁVEIS CONSTANTES	VARIÁVEL DEPENDENTE	P		
		T	E	C
MMN IMaC	força máxima	0,009/0,073/0,198 0,222/ 0,685/0,023		
MMN IMaC	tensão	0,051/0,047/0,211 0,125/ 0,149/0,031		
MMN IMaC	força de ruptura	0,054/0,081/0,176 0,317/0,772/0,029		
MMN Colágeno tipo I	força máxima	0,005/0,068/0,089 0,192/0,672/0,037		
MMN Colágeno tipo I	tensão	0,073/0,155/0,132 0,421/0,190/0,048		
MMN Colágeno tipo I	força de ruptura	0,099/0,326/0,246 0,058/0,133/0,032		
IMaC Colágeno tipo I	força máxima	0,147/0,077/0,012 0,219/0,765/0,044		
IMaC Colágeno tipo I	tensão	0,243/0,118/0,033 0,278/0,124/0,048		
IMaC Colágeno tipo I	força máxima	0,136/0,131/0,021 0,286/0,211/0,027		

FONTE: LACTEC e Serviço de Patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: MMN=monomorfonucleares, IMaC=Índice de Maturação do Colágeno, T=total, E=experimento, C=controle, P=valor de P.

GRÁFICO 15 – GRÁFICO DAS VARIÁVEIS DE TENSITOMETRIA E COLÁGENO



FONTE: LACTEC e Serviço de patologia do HC de Curitiba – Dados trabalhados pelo autor.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Algumas considerações devem ser feitas previamente à discussão dos resultados.

5.1 A AMOSTRA

Foram utilizados pela autora ratos da linhagem *Wistar* pelo seu baixo custo, ciclo de vida curto, fácil manuseio e facilidade de uniformização da amostra. Estas informações são corroboradas pelos trabalhos de NGUEYN, LIM e DRESNER (1998), KLINGE et al. (1999), GUPTA, JAIN e RAGHUBIR. (1999), AGUILAR-NASCIMENTO et al. (2000), KUHN et al. (2001), OISHI et al. (2002), TSAI et al. (2003), SOIDERER et al. (2004), VINDIGNI et al. (2004) e RIET et al. (2004) e observadas no presente estudo.

5.2 O BANCO DE TECIDOS

Recentemente, houve o reconhecimento de que o uso do enxerto de tecido musculoesquelético é uma forma de transplante, com seu conseqüente enquadramento em normas governamentais (WOMACK; GRAY, 2000). Com isso, observou-se o aumento da demanda, não apenas na área ortopédica (LAWHORN; HOWELL, 2003), mas também, em outras especialidades, tais como neurocirurgia (OKLUND et al., 1986), cirurgia plástica (DISA; KLEIN; GOLDBERG, 1998), odontologia (KOHLES et al., 2000), cirurgia pediátrica (CANTY et al., 1998) e cirurgia torácica (TOJO et al., 1998; KAGEYAMA et al., 1999; KLEPETKO et al., 2004).

Nos tecidos humanos, rigorosos critérios de exclusão são empregados na seleção dos doadores baseados na história clínica pregressa, exame físico e diagnóstico clínico do doador, sorologia completa e culturas para germes aeróbios e anaeróbios e fungos. (PARDINI; ALENCAR, 2001). O Banco de Tecidos do HC de Curitiba, local onde foram armazenados os enxertos de diafragma utilizados nesta dissertação segue rigorosamente estes princípios, sendo, portanto, obedecidos neste estudo.

O procedimento de retirada do tecido musculoesquelético, segundo WOMACK e GRAY (2000), deve ter duração de até 12 horas em temperatura ambiente (19-25°C), a qual varia de acordo com o local e época do ano. Embora, o estudo da autora tenha sido realizado em animais, esta possível fonte de viés foi rigorosamente controlada.

A escolha do enxerto musculotendinoso homólogo congelado desta pesquisa foi baseada em estudos prévios da literatura, bem como da necessidade de avaliação do músculo diafragmático como fonte.

Os enxertos homólogos congelados constituem excelentes opções de enxerto, pois a baixa temperatura permite uma diminuição da resposta imune (reação enxerto-hospedeiro), proporcionando melhor incorporação do enxerto e manutenção das propriedades biomecânicas como verificado nos trabalhos de LIU (1975), SMITH, YOUNG e KEARNEY (1996) e JACKSON, CORSETTI e SIMON (1996). STRICKLAND, MACGILLIVRAY e WARREN (2003) corroboraram estes achados e ainda ressaltaram a menor morbidade, fraqueza muscular e relaxamento das fibras musculares nos enxertos homólogos comparados aos autólogos.

MAEDA et al. (1997) estudaram os fenômenos sofridos pelos enxertos tendinosos homólogos congelados, autógenos congelados e autógenos à fresco em ratos. Relataram ausência de infecção e integridade dos enxertos em todos os animais. Quanto às forças de tensão, aos quatro meses de pós-operatório (PO), verificaram-se valores menores nos enxertos homólogos congelados do que nos autólogos congelados, sendo que os autólogos à fresco apresentaram valores iguais a este último. Após 12 semanas de PO as forças de tensão foram

equivalentes nos enxertos homólogos ou autólogos congelados ou autólogos à fresco. Com 24 semanas de PO não havia diferença significativa em relação à força tênsil entre os diferentes tipos de enxertos. O presente estudo verificou manutenção das forças tensiométricas comparando o enxerto homólogo congelado de diafragma e a parede abdominal original (grupo controle), corroborando aqueles dados.

O risco de infecção dos enxertos sempre foi uma preocupação marcante na sua utilização. TOMFORD et al. (1990) apresentaram valores de 5% nas taxas de infecção de enxertos homólogos congelados. MAE et al. (2003) estudaram a utilização da gama radiação no processo de esterilização dos enxertos homólogos de tendão implantados em 142 ratos. A taxa de infecção foi nula, porém, houve redução na força tênsil em até 50% em comparação aos enxertos homólogos congelados não irradiados. CAMERON et al. (1971), WEBSTER e WERNER (1983) e DREZ et al. (1991) estudaram as propriedades biomecânicas dos enxertos homólogos tendinosos e observaram redução importante nas reações imunogênicas e redução das propriedades biomecânicas até o trigésimo dia de pós-operatório, sendo que a partir desta data os valores comparados aos enxertos homólogos congelados e ao auto-enxerto foram semelhantes.

BETTIN et al. (2003) avaliaram 20 ovelhas submetidas à transplante com enxerto homólogo congelado à seco ou liofilizado de tendão patelar, verificando ausência de infecção, porém, as alterações nas propriedades mecânicas não foram estatisticamente significativas quando comparadas ao grupo controle (auto-enxerto). No presente estudo, não foram verificadas complicações PO referentes à presença de infecção.

A grande maioria dos artigos encontrados na literatura são unânimes em afirmar a superioridade dos enxertos homólogos congelados no que tange a fácil conservação e manipulação, bem como pela capacidade de manter as características primárias das forças tênsil e de ruptura, bem como o remodelamento do colágeno (SHINO; HORIBE, 1991; FLAHIFF, 1995; MAEDA et al., 1997; TORITSUKA et al., 1997; JOHNSON, 2004). Estas razões influenciaram a escolha dos enxertos homólogos congelados para a confecção do presente

estudo e demonstraram-se verdadeiras com valores tensiométricos, variáveis do colágeno e histológicas iguais ou melhores ao material original (grupo controle).

O tecido musculoesquelético mais utilizado atualmente, em humanos, é a fásia lata pelo fato de ser totalmente tendinoso (TOMFORD, 1990; WILLIAMS et al., 1998). Contudo, em animais o melhor tecido depende de características próprias: o rato, por exemplo, tem uma fásia lata muito exígua, sendo o diafragma, pela grande quantidade de tendão presente, ótima opção (LEVINE; SALTZMAN, 1995). Entretanto, o emprego do diafragma como enxerto homólogo tem sido pouco utilizado tanto em pesquisas experimentais como na prática clínica. Esse fato associado as suas características anatômicas influenciaram de maneira decisiva a escolha do diafragma como enxerto homólogo congelado neste estudo. O músculo diafragmático confirmou ser uma boa opção de enxerto homólogo congelado, pois conservou suas características biológicas e mecânicas, conforme observado nos achados deste estudo.

5.3 A ANESTESIA

A anestesia inalatória com éter etílico, utilizada nesta investigação, é prática, eficiente, de baixo custo e dispensa o cálculo da dose por quilograma de peso. Esses dados são corroborados por SALMELA (1981), DOSTAL e GAMELLI (1990), GUPTA, JAIN e RAGHUBIR (1999), AGUILAR-MASCIMENTO et al. (2000) e TENIUS (2003). Existe, porém, a desvantagem de aprofundamento da anestesia com conseqüente morte do animal, o que alicerçou a prática do uso de outros agentes anestésicos, tais como a ketamina (KLINGE et al., 1999; GAMBA et al., 2002; VINDIGNI et al., 2004) isoflurano (CLARKE et al., 1996; BADYLAK et al., 2002; HOWDIESHELL et al., 2003; RIET et al., 2004), tionembutal (KUHN et al., 2001) ou associação de ketamina e isoflurano (SOIDERER et al., 2004). No presente estudo ressalta-se também a baixa toxicidade do éter etílico

empregado como agente anestésico inalatório. Fator observado da mesma forma nos estudos de OTTO (2003), LEMOS (2003) e TENIUS (2003).

5.4 OS PERÍODOS DE AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

A autora mensurou a amostra em 90 e 180 dias, desta forma, o objetivo foi avaliar o colágeno e as fases tardias da cicatrização, e não estudar a resposta inflamatória aguda. KLINGE, SCHUMPELICK e KLOSTERHALFEN (2001) avaliaram ratos submetidos a reconstrução da parede abdominal com tela de poliglactina 910 e polilactide com intervalos de três, sete, 14, 21, 45, 90, 135 e 180 dias. Estes autores observaram que os dois materiais apresentavam resultados semelhantes até os três meses de pós-operatório, contudo, a partir deste período a tela de material sintético absorvível (poliglactina 910) apresentou redução em 50% na força tênsil, evoluindo com formação de herniações incisionais tardias. No presente estudo verificou-se ausência de diferença estatisticamente significativa aos seis meses de PO entre os grupos controle e experimento.

5.5 ESCOLHA DO GRUPO CONTROLE

A escolha do grupo controle seguiu o estudo de KLINGE, SCHUMPELICK e KLOSTERHALFEN (2001) no qual utilizou, na comparação de diferentes telas para o reparo de defeitos da parede abdominal, um controle de ratos somente submetidos ao estresse cirúrgico e laparotomia com fechamento primário. Desta forma, as telas seriam comparadas ao material *golden standart*, a própria parede abdominal. No presente estudo comparou-se o enxerto homólogo congelado de diafragma com a própria parede abdominal.

5.6 AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO

São quatro os métodos mais freqüentemente usados no estudo da cicatrização dos tecidos. Os métodos para determinação das forças para romper a cicatriz, como a tensitometria (NELSON; DENNIS, 1951; ADAMSONS; ENQUIST, 1963; TERA; ABERG, 1976), nos tecidos planos, e a manometria (NISHIHARA; PRUDDEN, 1958), nos órgãos tubulares. Métodos que medem as taxas de fechamento das feridas cirúrgicas submetidas à segunda intenção. Métodos que quantificam as células inflamatórias e fibroblastos e aqueles que avaliam os produtos da cicatrização, como o colágeno, a fibronectina, os fatores de crescimento. (BERG; ROBSON, 2003)

Neste estudo a avaliação microscópica com H/E quantificou a presença de células inflamatórias tipo monomorfonucleares e polimorfonucleares e qualificou a fase inflamatória como aguda, agudo/crônica e crônica de acordo com o predomínio destas células. HOLM-PEDERSEN e VIIDIK (1972) e LEMOS (2002) utilizaram esta avaliação histopatológica na cicatrização de ratos desnutridos submetidos a incisões transversas e longitudinais, com excelente correlação entre as fases de cicatrização, com a quantificação do colágeno, como também com a tensitometria.

A escolha do método para quantificação do colágeno baseou-se nos estudos de JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI (1979) que desenvolveram um método de análise da densidade do colágeno pela coloração de picrossírius, podendo, dessa forma comparar a presença ou não de colágeno na cicatriz cirúrgica.

A coloração de *Syrius Red* é um método histoquímico. O *Syrius Red* é um ânion forte, capaz de reagir e tingir o colágeno, por meio do seu grupamento sulfônico ácido com o grupamento básico presente na molécula do colágeno. Foi divulgado no final da década de 70, porém, somente após o desenvolvimento dos computadores passou a ser empregado. Antes era possível identificar os tipo de colágeno, depois foi possível quantificá-lo (BIRK; MAYNE, 1997).

Os estudos clássicos sobre cicatrização empregavam a dosagem de hidroxiprolina, um aminoácido existente na molécula do colágeno. Para tal avaliação era necessário um considerável volume de tecido que englobava a cicatriz, mas também tecidos que não participavam da cicatriz a ser estudada. Devido a isto, grande parte da hidroxiprolina não fazia parte da cicatriz, mas dos tecidos adjacentes. Somado a este fato, a hidroxiprolina traduz o valor do colágeno total e não havendo sua separação em grupos (ADZICK et al., 1985).

O emprego do *Syrius Red* da coloração de picrosírius permite estudar o colágeno sobre a área da cicatriz, medir sua deposição e diferenciar os colágenos tipo I e tipo III sem a contaminação do colágeno das áreas vizinhas (BAYKAL et al., 1997).

A utilização da coloração de H/E e picrosírius empregadas neste estudo permitiu avaliação e caracterização de maneira adequada da reação inflamatória, bem como da morfometria do colágeno, em conformidade com os dados observados na literatura.

5.7 O DELINEAMENTO DO ESTUDO

Baseando-se nos eixos de delineamento desta pesquisa, a montagem foi condicionada pelo desfecho. O eixo desfecho foi dinâmico. O eixo experimentação foi observacional. O eixo comparação foi do tipo comparado. O eixo unidade de pesquisa foi individual e o eixo temporalidade foi contemporâneo. Esses eixos de delineamento classificaram a pesquisa realizada como estudo experimental controlado, onde o fator em estudo foram os “enxertos de parede abdominal” e os desfechos foram a “integridade do enxerto”, “medidas tensiométricas”, “histopatologia” e “colágeno” (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1989; JEKEL; ELMORE; KATZ, 1999; MOTTA; WAGNER, 2003).

5.8 A RESPEITO DOS RESULTADOS

5.8.1 Complicações Cirúrgicas

As complicações cirúrgicas avaliadas diariamente foram a presença de herniação, deiscência, evisceração e infecção da ferida operatória. Não houveram casos de complicações cirúrgicas, o que é corroborado pelos estudos de CLARKE et al. (1996) e SOIDERER et al. (2004).

Ao contrário dos resultados desta dissertação, KLINGE et al. (1999), testando quatro diferentes tipos de telas na correção de defeitos da parede abdominal em 225 ratos, verificaram diferentes índices de complicações de acordo com o tipo de tela usada. No grupo no qual foi inserida a tela com quantidade diminuída de polipropileno, dois casos desenvolveram seroma; dois, hematoma; três, inflamação local; cinco, herniações, e quatro foram à óbito. Nos casos em que a tela foi coberta por poliglactina absorvível, seis animais evidenciaram seroma; seis, hematoma; oito, inflamação local; dez, herniações e quatro morreram. Na tela em que foram adicionados filamentos de poliglactina, dois animais tiveram como complicação seroma; três, hematoma; 16, inflamação local; um, herniações, e três foram à óbito. Finalmente, as complicações nos casos em que houve a associação dos componentes usados nas telas dos dois últimos grupos foram três seromas, três hematomas, nove inflamações no local, nove herniações e 13 óbitos.

Discordando também dos resultados encontrados pela autora, RIET et al. (2004), avaliando diariamente durante sete e 30 dias dois grupos de 28 ratos cada, sacrificaram dois animais no quinto dia pós-operatório que estavam com deiscência da ferida operatória, sendo a causa desta complicação foi, respectivamente, retenção urinária e sutura inadvertida do cólon. Além disso, a taxa de infecção foi significativamente maior no grupo que usou a tela de

polipropileno com colágeno em relação ao grupo que usou tela de polipropileno somente.

5.8.2 Integridade do Enxerto

WILLIAMS et al. (1998) utilizaram enxerto autólogo de fásia lata para reconstrução de parede abdominal em 12 pacientes com 42% de perda total do enxerto. DISA , KLEIN e GOLDBERG (1996) apresentaram resultados controversos com a utilização do enxerto autólogo de fásia lata para reconstrução de parede abdominal em coelhos. Os 35 animais submetidos ao procedimento cirúrgico nenhum apresentou alterações na integridade do enxerto. LEVINE e SALTZMAN (1995) introduziram enxertos homólogos congelados à seco de diafragma na bolsa omental de 30 ratos. Os enxertos diafragmáticos mantiveram-se intactos em 83,6% dos casos. No presente estudo 100% dos enxertos homólogos diafragmáticos congelados encontravam-se íntegros.

5.8.3 Aderências

SOIDERER et al. (2004) mensuraram, em estudo que avaliou três tipos de material de enxerto para reparo da parede abdominal em ratos, as aderências entre o conteúdo intra-abdominal e a face interna do enxerto, graduando-as de 0 a 4, conforme aparecem neste estudo. As aderências foram menores nos enxertos de submucosa de intestino delgado em relação à tela de polipropileno de maneira significativamente estatística. O presente estudo não observou diferenças estatisticamente significativas no fator aderência entre os grupos ou subgrupos.

5.8.4 Medidas Tensiométricas

A organização espacial do colágeno, e não sua quantidade, que proporciona resistência a ferida (GOGIA, 2003).

KLINGE et al. (1999) mediu a força de tensão suportada por quatro diferentes tipos de telas usadas para correção de defeitos da parede abdominal. Os grupos que evidenciaram maior força tênsil, de forma estatisticamente significativa, foram os grupos de tela de polipropileno coberto com poliglactina no sétimo e nonagésimo dia de mensuração, polipropileno associado com poliglactina multifilamentar no terceiro e sétimo dias e a tela que usou a combinação do material de ambas as anteriores no sétimo e nonagésimo dias. O presente estudo também verificou melhores valores tensiométricos aos 90 dias de PO no grupo experimento, sendo tal dado estatisticamente significativo.

Outras pesquisas utilizando a avaliação tensiométrica como a empregada neste trabalho. RIET et al. (2004), em estudo controlado e randomizado em ratos de modelo experimental de reparo de hérnias ventrais com tela de polipropileno e tela de polipropileno associada a colágeno, verificaram que a força de tração nos enxertos com tela de polipropileno com colágeno foi maior ($P=0,006$) do que no outro grupo em todos os período avaliados. Diferindo dos achados deste estudo, não foram verificadas diferenças entre os grupos aos seis meses de PO, somente aos três meses de PO.

JACKSON, CORSETTI e SIMON (1996) descreveram as alterações biomecânicas sofridas pelos enxertos homólogos congelados. No tempo zero até quatro semanas de PO, os enxertos homólogos congelados apresentam propriedades biomecânicas menores que enxerto autólogos. Contudo após 24 semanas não há diferenças significativas quanto as variáveis de força entre os enxertos e, por vezes, devido a sua hiper celularidade e maior deposição de colágeno tipo I poderia apresentar valores maiores de tensão (MAEDA et al., 1997).

Diferentemente destes artigos, no presente trabalho, o grupo experimento, que avaliou o enxerto homólogo congelado de diafragma, apresentou força máxima, força de ruptura e tensão estatisticamente maiores que o grupo controle aos três meses de pós-operatório ($P=0,001$, $P=0,012$ e $P=0,001$, respectivamente). Já aos seis meses de PO os valores tensiométricos (força máxima, força de ruptura e tensão) se apresentaram de maneira semelhante entre os grupos ($P=0,849$, $P=0,978$ e $P=0,605$, respectivamente), dado corroborado pela literatura.

MONACO e LAWRENCE (2003) relatam que após três meses os tecidos lesados teriam recuperado 80% de sua força tênsil em relação ao tecido íntegro. Segundo os mesmos autores, isto se deve ao predomínio de fibras colágenas na matriz extracelular. Estas fibras mesmo sendo finas, ou seja colágeno tipo III, apresentam disposição espacial restaurada, bem como espaços interfibrilares reduzidos com pico de deposição da elastina. Esses fatores concedem as características biomecânicas ao tecido cicatricial, conferindo valores tensiométricos equivalentes, ou até mesmo melhores que o tecido íntegro.

DUBAY e FRANZ (2003) sugerem um ganho extra nas variáveis tensiométricas devido às telas e enxertos agirem como um ponte para um grande influxo de células do hospedeiro. Esta hiper celularidade, que em um primeiro momento consiste de PMN, após quatro semanas apresenta-se com predomínio de MMN, principalmente de fibroblastos. Tanto pelo maior número de células como também, pela quantidade de produtos sintetizados por estas (colágeno, hidroxiprolina, elastina) ocorre um ganho importante de forças mecânica do tecido. Podendo explicar os valores estatisticamente maiores das variáveis tensiométricas aos três meses de PO, encontradas neste estudo. Soma-se a estes fenômenos o estudo de ROBSON (2003) que demonstrou as características de um tecido em sua fase tardia de cicatrização. Após período de seis meses o remodelamento do colágeno está terminado, com predomínio de colágeno tipo I, contudo, as transformações da matriz extra-celular continuam, com redução da quantidade de água, deposição de proteoglicanas e redução da síntese de elastina. Tais

fenômenos conferem características fibrosas, reduzindo a elasticidade e diminuindo as forças biomecânicas do tecido.

A existência de correlação entre a força máxima, força de ruptura e tensão são conceitos físicos lógicos e bem estabelecidos na literatura (NELSON; DENNIS, 1951; NISHIHARA; PRUDDEN, 1959; ADAMSONS; ENQUIST, 1963; HOLM-PEDERSEN; VIIDIK, 1972; TERA; ABERG, 1976). Contudo, VAN WINKLE (1969) referiu que a força de ruptura pode sofrer interferência de fatores externos, como a idade do doador do tecido analisado, apresentando redução desta força, mesmo se a força máxima e a tensão apresentarem-se elevadas. Tais fatores poderiam responder aos questionamentos dos achados da presente pesquisa.

5.8.5 Análise Histopatológica

A resposta inflamatória tem início após um trauma e corresponde à primeira fase da cicatrização. Tal fenômeno é freqüentemente estudado nas pesquisas experimentais que versam sobre cicatrização. Existem, porém, poucos estudos que analisem com técnica de H/E a reação da parede abdominal a diferentes tipos de materiais utilizados em enxertos (CLARKE et al.,1996; GAMBÀ et al., 2002; RIET et al.,2004; SOIDERER et al., 2004), Além disso, não existem estudos que analisaram a reação inflamatória em enxerto de diafragma derivado de banco de tecidos, somente em enxertos homólogos congelados à seco (LEVINE; SALTZMAN, 1995).

CLARKE et al. (1996) compararam o uso da tela de polipropileno com a tela de submucosa de intestino delgado no reparo da parede abdominal de 12 cães e observaram, na análise histopatológica, que a resposta inflamatória aguda na tela de polipropileno foi observada no primeiro, segundo e quarto mês de avaliação, enquanto que no segundo grupo está resposta tenha sido encontrada somente no primeiro mês, entretanto o colágeno foi mais organizado neste grupo, o que

contrasta com os granulomas fibrosos encontrados em torno da tela de polipropileno.

GAMBA et al. (2002), em estudo que testou o uso de matriz acelular no reparo de defeitos da parede abdominal em coelhos, evidenciaram na análise histopatológica revelou que o enxerto de diafragma homólogo acelular forneceu substrato para a migração de fibroblastos, deposição de colágeno neoformado e neovascularização. Em todos os animais foram observadas células inflamatórias nove dias após o procedimento cirúrgico e que desapareceram com 40 dias.

BADYLAK et al. (2002) compararam a resposta inflamatória em quatro diferentes enxertos utilizados para a correção de defeitos da parede abdominal, mostrando que a resposta inflamatória em sete dias esteve presente nos quatro grupos, sendo maior no grupo em que foi utilizado matriz extracelular derivada de mucosa de intestino delgado ($P < 0,05$); esta diferença, todavia, não foi observada na análise realizada no trigésimo dia pós-operatório. O infiltrado celular incluiu polimorfonucleares e monomorfonucleares. A presença de monomorfonucleares foi similar em todos os grupos e permaneceu com menos de dez células deste tipo por campo de grande aumento nos animais que foram analisados após dois anos.

RIET et al. (2004) observaram células gigantes e aumento do número de linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos em torno dos poros das telas de ambos os grupos (tela de polipropileno e tela de polipropileno associada à colágeno).

SOIDERER et al. (2004), na análise histológica de três diferentes tipos de materiais empregados no reparo de defeitos da parede abdominal em ratos (tela de polipropileno, tela derivada de submucosa de bexiga urinária, tela derivada de matriz de cápsula renal e tela derivada de submucosa de intestino delgado), observaram que na tela derivada de submucosa de bexiga urinária a resposta inflamatória foi menor quando comparada com a tela derivada de matriz de cápsula renal e a tela derivada de submucosa de intestino delgado, nas quais a cicatrização evidenciou-se com espessa camada fibrovascular com infiltrado moderado de células inflamatórias.

O presente estudo verificou predomínio de monomorfonucleares nos dois grupos estudados, porém, houve maior quantidade destas células no grupo experimento aos seis meses de PO, sendo dado estatisticamente significativo ($P=0,031$). Tal resultado difere do estudo de JACKSON, CORSETTI e SIMON (1996) que descreveram as alterações biológicas sofridas pelos enxertos homólogos congelados e enxertos autólogos à fresco durante os diferentes períodos da cicatrização. Verificaram que da quarta até a sexta semana de PO ocorre uma maior hiper celularidade no enxertos congelados homólogos em relação enxertos à fresco autólogos. Porém, após seis meses de PO não havia mais diferenças do número de células entre os tipo de enxertos. Um aspecto que pode ser destacado com intuito de esclarecer esta hiper celularidade ainda aos seis meses de PO é a perda da apoptose celular de tecidos cicatriciais. Este fenômeno foi relatado no trabalho de CROSS e MUSTOE (2003) como consequência da hiperatividade do Fator de Crescimento Tecidual Beta ($TGF-\beta$) que impedem a apoptose das células do tecido cicatricial e, portanto, gerando uma hiper celularidade. A dosagem deste fator de crescimento no presente poderia ser a resposta à hiper celularidade aos seis meses de PO.

5.8.6 Análise do Colágeno

A matriz extracelular é constituída basicamente por proteínas fibrosas (colágeno e elastina) embebidas em gel hidrofílico de polissacarídeos associados ou não a proteínas.

O colágeno, que ocorre em todos os animais multicelulares, é a proteína mais abundante nos vertebrados. Suas fibras fortes e insolúveis são um dos principais componentes resistentes ao estresse do tecido conectivos (VOE; VOET; PRATT, 2002).

As moléculas de colágeno são constituídas por três polipeptídeos dispostos em tripla hélice, de aproximadamente 1000 aminoácidos cada polipeptídeo. Estas triplas hélices associam-se entre si, formando estruturas com graus crescentes de

polimerização. Nos colágenos tipo I, II e III as moléculas se associam paralelamente, formando fibrilas visíveis somente com microscópio eletrônico. No colágeno tipo II, a polimerização estaciona na fase de fibrila, como se observa nas cartilagens. Nos colágenos tipo I e III o processo de polimerização se acentua, e, no colágeno tipo III, essas fibrilas se agrupam, formando delgadas fibras chamadas de fibras reticulares do conjuntivo, visíveis ao microscópio óptico. No colágeno tipo I o processo vai mais adiante e as fibras são mais espessas e freqüentemente se associam formando as chamadas fibras de colágeno do tecido conjuntivo. (OTTO, 2003)

O colágeno tipo I é presente na derme, ossos e tendões; o tipo II é característico das cartilagens e o tipo III é encontrado em tecidos que alteram seu volume e forma com freqüência, como nas artérias, músculo liso, tubo digestivo, entre outros (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

Existem vários estudos sobre cicatrização em que o colágeno, estudado com o *Syrius Red*, foi a principal variável estudada (SALMELA, 1981; SHULL; CUTRONEO, 1983; WICKE et al., 2000; OISHI et al., 2002; TENIUS, 2003).

BADYLAK et al. (2002) estudaram o uso de matriz extracelular derivada de submucosa de intestino delgado no reparo de defeitos da parede abdominal em 120 ratos e 40 cães e a compararam com o uso de tela de Marlex®, Dexon® e pericárdio. O colágeno foi avaliado com uma semana, um mês, três meses, seis meses e dois anos. Ao contrário desta dissertação, o colágeno foi avaliado mediante o tricrômico de Gomery. A deposição de tecido conjuntivo foi mais proeminente na avaliação realizada com um mês, mas sua organização foi diferente de acordo com o material usado. A matriz extracelular derivada de submucosa de intestino delgado foi o material que evidenciou a maior organização do tecido conjuntivo a partir do terceiro mês em relação aos outros materiais ($P < 0,01$). A resposta do tecido conjuntivo à tela de Marlex® e ao pericárdio teve relação com o aumento do tecido fibroso denso, compatível com cicatrização. A resposta do tecido conjuntivo ao Dexon® foi de deposição de células adiposas e bandas de tecido fibroso desorganizadas.

GAMBA et al. (2002) avaliaram o uso de matriz extracelular na correção de defeitos da parede abdominal em coelhos, estudando o colágeno, mediante técnica imunohistoquímica de Pico-ponceau, nos dias nove, 40 e 90 pós-operatórios. Os autores verificaram que a reconstrução da parede abdominal com enxerto de diafragma de matriz acelular homólogo demonstrou migração de fibroblastos, deposição de colágeno neoformado e neovascularização.

RIET et al. (2004), em ensaio randomizado e controlado, estudaram a tela de polipropileno com colágeno em 20 ratos nos quais foi criada hérnia abdominal ventral e compararam com 20 ratos nos quais o defeito da parede abdominal foi corrigido com tela de polipropileno. Os autores concluíram que significativa redução da adesão esteve presente no primeiro grupo comparado com o grupo controle. Após 30 dias, no entanto, a incorporação da tela de polipropileno e colágeno foi significativamente maior que a tela usada no grupo controle, estando o colágeno resolvido completamente, ou seja, apresentando maior percentagem de colágeno maduro.

Neste estudo verificou-se predomínio de colágeno tipo I nos animais avaliados com seis meses de PO, tanto no grupo controle como no experimento, sendo este dado estatisticamente significativo ($P=0,00012$). O IMAc ratificou esta afirmação com valores maiores nos animais com seis meses e PO, ou seja, apresentando maior quantidade de colágeno maduro ou tipo I. O presente estudo difere de FORREST (1983) que relatou normalização da distribuição e morfometria das fibras colágenas dos tecidos após período de 18 meses de cicatrização. Entretanto, SHINO e HORIBE (1991) observaram que aos seis meses de PO os enxertos homólogos congelados demonstravam hipercelularidade, provavelmente fibroblastos, e predomínio de fibras de grande diâmetro, ou seja, de colágeno tipo I. Dados que corroboram os achados deste estudo.

5.8.7 Correlações entre os Desfechos

O presente estudo verificou correlação estatisticamente significativa entre o número de monomorfonucleares e a variável tensiométrica força máximo quer seja aos três meses, como aos seis meses de PO, bem como nos grupos controle e experimento. Tal correlação deve-se, provavelmente, segundo STEED (2003) ao fato dos monomorfonucleares, dentre os quais os fibroblastos, serem os produtores do colágeno. Esta proteína confere propriedades biomecânicas aos tecidos (DANG et al., 2003). Portanto, a hiper celularidade dos enxertos homólogos congelados favoreceria uma maior síntese de colágeno conferindo desta maneira melhor força máxima (LAWHORN; HOWELL, 2003).

As correlações entre as variáveis tensiométricas e colágeno tipo I ou IMAc, somente em animais do grupo controle aos três meses de PO observadas neste estudo, não foram encontradas na literatura. MAEDA et al (1997) e JACKSON; CORSETTI e SIMON (1996) analisaram as alterações biológicas e biomecânicas da incorporação e remodelamento dos enxerto homólogos congelados. Verificaram que os enxertos congelados apresentam hiper celularidade quando comparados aos tecidos autólogos, por atuarem como ponte para as células do hospedeiro. Devido a grande quantidade de fibroblasto e de fatores mediadores ocorre grande síntese de colágeno, conferindo melhora nas propriedades biomecânicas dos tecidos . Discordando, portanto, dos achados do presente estudo.

Hipóteses biológicas para tais correlações podem ser sugeridas baseadas nos achados de CROSS e MUSTOE (2003) e ROBSON (2003). Estes autores verificaram que na fase de remodelamento da cicatrização ocorre redução de fatores de crescimento envolvidos nas fases iniciais da cicatrização, com picos do TGF- β . Este fator de crescimento inicialmente promove a diferenciação de fibroblasto em miofibroblasto, com grande quantidade de filamentos de actina que conferem elasticidade ao tecido melhorando as características biomecânicas. Nos estágio tardios do remodelamento cicatricial o TGF- β é bloqueado levando a

apoptose das células endotélias e dos miofibroblastos, gerando áreas de cicatriz acelular. Estas regiões acelulares apresentam baixíssima elasticidade conferindo, em última instância, redução da força máxima, da tensão e da força de ruptura. Portanto, as fases tardias da cicatrização, mesmo constituídas de fibras colágenas espessas e em maior quantidade, podem não apresentar correlação com as variáveis tensiométricas, como os achados do presente estudo.

5.9 PERSPECTIVAS

Em relação à cicatrização, devido ao fato do conhecimento desta ter passado do nível celular para o biomolecular, novas estratégias têm sido pesquisadas e utilizadas com sucesso em experimentos de cicatrização, tais como gene terapia, a terapia celular, a engenharia de tecidos e a cirurgia reconstrutiva (JENKINS et al., 2003). Dentre estas novas áreas de conhecimento, a terapia gênica é uma das mais promissoras.

A terapia gênica apresenta-se como uma nova e emergente tecnologia que emprega o processo de manipulação de genes e a inserção destes, geralmente mediante vetores virais, em células receptoras do organismo. No que tange à cicatrização, sabe-se que o profundo conhecimento adquirido recentemente em relação aos fatores de crescimento os tornaram importantes alvos desta nova modalidade terapêutica (PETRIE; YAO; ERIKSSON, 2003).

Com as observações iniciais de que fatores de crescimento, tais como, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento endotelial, entre outros, encontravam-se diminuídos em úlceras de pele crônicas e aumentados naquelas que apresentavam tendência a cura, estas citocinas começaram a ser utilizadas topicamente em cicatrizes crônicas. O resultado desejado, porém, não foi observado, porque estas substâncias, além de terem meia-vida curta, eram inativadas por proteases. As recentes pesquisas de

terapia gênica vislumbram a inserção de células epiteliais com DNA modificado em tecido lesado (PETRIE; YAO; ERIKSSON, 2003).

DUBAY e FRANZ (2003) apresentam os *priming*, fatores de crescimento fibroproliferativos, como o TGF- β injetados nos bordos das incisões com intuito de reduzir a formação de hérnias incisionais.

HOWDIESHELL et al. (2003) e SCHWENTKER e BILLIAR (2003) descreveram estudos em animais e in vitro com a utilização de óxido nítrico tópico, dieta de arginina ou hiperexpressão da iNOS (inibição da óxido nítrico sintetase) via terapia gênica promovendo aumento da quantidade de colágeno nas feridas.

DANG et al. (2003) relatou a recente descoberta genes que estão relacionados com a cicatrização dos tecido como o HOX A4, HOX A5, HOX A7, HOX B13, MSX-1, MSX-2, MOX-1 e PRX-2. Os principais são o HOX B13 que apresenta sua expressão diminuída e PRX-2 com expressão aumentada durante os processo de reparo cicatricial. Os pesquisadores procuram agora uma maneira de controlar a expressão desses genes com intuito de melhorar a cicatrização dos tecidos.

O próximo passo na evolução dos reparos dos defeitos da parede abdominal, segundo ZHANG e CHANG (2003), é a engenharia de tecidos. A confecção de tecidos musculotendinosos envolve o uso de cultura de células e fatores de crescimento para a formação de enxertos (BANNASCH et al., 2003; BACH et al., 2003; MILLER; PATRICK, 2003; GARFEIN, 2003; MANN, 2003). Segundo ATALA (2003) e JENKINS et al. (2003) a associação das técnicas de engenharia de tecidos com as novas pesquisas com células tronco (YUE et al., 1988; WHITE et al., 2000; COLLINS; GROUNDS, 2001; GROUNDS et al., 2002; KAMI; SENBA, 2002; FUCHS et al., 2004) serão as grandes contribuições do século 21.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. Não foram verificadas complicações pós-operatórias nos casos estudados.

2. No grupo experimento, todos os enxertos mantiveram-se íntegros.

3. Em relação às aderências, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, controle e experimento, e subgrupos, três e seis meses de pós-operatório.

4. Na avaliação da resistência, todas as variáveis estudadas (força máxima, força de ruptura e tensão) evidenciaram valores estatisticamente significativos no grupo experimento aos três meses de PO, bem como, correlações estatisticamente significativas entre si nos grupos controle e experimento, e aos três e seis meses de PO.

5. Na análise histopatológica houve predomínio de monomorfonucleares em todos os grupos e subgrupos, com maior quantidade, estatisticamente significativa, no grupo experimento aos seis meses de PO.

6. Em relação à morfometria do colágeno, houve maior percentagem de colágeno tipo I e maior IMaC, estatisticamente significativos, nos grupos controle e experimento aos seis meses de PO.

7. Em relação à correlação das variáveis verificaram-se estatisticamente significantes as correlações entre as variáveis monomorfonucleares e força máxima nos grupos controle e experimento e nos subgrupos três e seis meses de PO. As variáveis tensiométricas (força máxima, força de ruptura e tensão) apresentaram correlações estatisticamente significativas com as variáveis IMaC e percentagem de colágeno tipo I nos grupos controle e experimento. As variáveis da morfometria do colágeno (IMaC e percentagem de colágeno tipo I) correlacionaram-se de maneira estatisticamente significantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS

ADAMSONS, R. J.; ENQUIST, I. F. The relative importance of suture to the strength of healing wounds under normal and abnormal conditions. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, Chicago, v.117, p.396-401, Oct. 1963.

ADZICK, N. S. et al. Comparison of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determinations. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.20, n.4, p.315-319, Aug. 1985.

AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. et al. Deflazacort e cicatrização de anastomoses colônicas: estudo experimental em ratos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.46, n.3, p.218-223, 2000.

ALIABADI-WAHLE, S. et al. Evaluation of a novel synthetic material for closure of large abdominal wall defects. **Surgery**, St. Louis, v.119, n.2, p.141-145, Feb. 1996.

ALLEN, R. G; WRENN, E. L. Silon as a sac in the treatment of omphalocele and gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.4, n.1, p.3-8, Feb. 1969.

AMUNDSEN, C. L. et al. Outcome in 104 pubovaginal sling using freeze-dried allograft fascia lata from a single tissue bank. **Urology**, Belle Mead, v.4, n.56, p.2-8, Dec. 2000.

ANSTEAD, G. M. Steroids, retinoids, and wound healing. **Advanced Wound Care**, New York, v.11, n.6, p.277-285, Oct. 1998.

API, A. et al. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.12, p.1811-1815, Dec. 2001.

ARGENTA, L. C; MARKS, M. W; PASYK, K. A. Advances in tissue expansion. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.12, n.12, p.159-160, 1985.

ARNAUD, J. P. et al. Critical evaluation of prosthetic materials in repair of abdominal wall hernias. **The American Journal of Surgery**, Belle Mead, v.133, n.3, p.338-345, Mar. 1977.

ATALA, A. Tissue engineering, stem cells, and cloning for the regeneration of urologic organs. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.649-667, Oct. 2003.

BACH, A. D. et al. Engineering of muscle tissue. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.589-599, Oct. 2003.

BADYLAK, S. et al. Morphologic study of small intestinal submucosa as a body wall repair device. **Journal of Surgical Research**, New York, v.103, n.2, p.190-202, Apr. 2002.

BAERG, J. et al. Gastroschisis: A sixteen-year review. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.38, n.5, p.771-774, May 2003.

BANNASCH, H. et al. Skin tissue engineering. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.573-579, Oct. 2003.

BAYKAL, A. et al. Effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice. **World Journal of Surgery**, New York, v.2, n.6, p.579-582; discussion 582-583, July-Aug. 1997.

BAWAZIR, O. A.; WONG, A.; SIGALET, D. L. Absorbable mesh and skin flaps of grafts in the management of ruptured giant omphalocele. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.38, n.5, p.725-728, May 2003.

BELLÓN, J. M. et al. Neoperitoneal formation after implantation of various biomaterials for the repair of abdominal wall defects in rabbits. **European Journal of Surgery**, Oslo, v.165, n.2, p.145-150, Feb. 1999.

BELLÓN, J. M. et al. The structure of a biomaterial rather than its chemical composition modulates the repair process at the peritoneal level. **The American Journal of Surgery**, Belle Mead, v.184, n.2, p.154-159, Aug. 2002.

BERG, J. S. V.; ROBSON, M. C. Arresting cell cycles and the effect on wound healing. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.4, p.509-520, 2003.

BETTIN, D. et al. Good preservation of initial mechanical properties in lipid-extracted, disinfected, freeze-dried sheep patellar tendon grafts. **Acta Orthopædica Scandinavica**, Oslo, v.74, n.4, p.470-475, 2003.

BIANCHI, A.; DICKSON, A. P. Elective delayed reduction and no anesthesia: "minimal intervention management" for gastroschisis. **Journal Pediatric Surgery**, New York, v.33, n.9, p.1338-1940, May 1998.

BIANCHI, A.; DICKSON, A. P.; ALIZAI, N. K. Elective delayed midgut reduction – no anesthesia for gastroschisis: Selection and conversion criteria. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.9, p.1334-1336, Sep. 2002.

BIRK, D. E.; MAYNE, R. Localization of collagen types I, III and V during tendon development. Changes in collagen types I and III are correlated with changes in fibril diameter. **European Journal of Cell Biology**, Stuttgart, v.72, n.4, p.352-361, Apr. 1997.

BLAKELOCK, R. T.; HARDING, J. E.; KOLBE, A. Gastroschisis: can the morbidity be avoided? **Pediatric Surgery International**, Berlin, v.12, n.3, p.276-282, 1997.

BORGSTEIN, E. S. Gastroschisis minor. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.10, p.1540-1541, Oct. 2001.

BURNS, J. L.; MANCOLL, J. S.; PHILLIPS, L. G. Impairments to wound healing. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.1, p.47-56, Jan. 2003.

CAMPOS, A. C. L. et al. Factors influencing outcome in patients with gastrointestinal fistula. **Surgical Clinics of North American**, Philadelphia, v.76, n.5, p.1191-1198, 1996.

CAMERON R. R. et al. Freeze-dried composite tendon allografts: an experimental study. **Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.47, n.1, p.39-46, Jan. 1971.

CANTY, T. G. Sr. et al. Separation of omphalopagus twins: unique reconstruction using syngeneic cryopreserved tissue. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.33, n.5, p.750-753, May 1998.

CARLSON, M. A. Acute wound failure. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.77, n.3, p.607-636, 1997.

CHITTY, L.; ISKAROS, J. Congenital anterior abdominal wall defects. **British Medical Journal**, London, v.313, n.7062, p.891-892, Oct. 1996.

CLARKE, K. M. et al. Intestine submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall repair in dogs. **Journal of Surgical Research**, New York, v.60, n.1, p.107-114, Jan. 1996.

CNOTA, M. A. et al. Development of novel synthetic material to close abdominal wall defects. **The American Surgeon**, Atlanta, v.64, n.5, p.415-418, May 1998.

COLLINS, R. A.; GROUNDS, M. D. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in skeletal muscle regeneration: studies in TNF- α (-/-) and TNF- α (-/-)/LT- α (-/-) mice. **The Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, New York, v.49, n.8, p.989-1001, 2001.

COMROE, J. H. JR. Retrospectroscope redux: who was Alexis who? **Respiratory Care**, Boston, v.43, n.2, p.131-141, Feb. 1998.

CORREIA-PINTO, J. et al. Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.1, p.31-35, Jan. 2002.

CROSS, K. J.; MUSTOE, T. A. Growth factors in wound healing. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.4, p.531-545, 2003.

DANG, C. et al. Fetal wound healing current perspectives. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.13-23, 2003.

DAVENPORT, M. et al. Closed gastroschisis: Antenatal and postnatal features. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.12, p.1834-1837, Dec. 2001.

DAVIES, B. W.; STRINGER, M. D. The survivors of gastroschisis. **Archives of Diseases in Childhood**, London, v.77, n.2, p.158-160, Aug. 1997.

DISA, J. J.; KLEIN, M. H.; GOLDBERG, N. H. Advantages of autologous fascia versus synthetic patch abdominal reconstruction in experimental animal defects. **Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.97, n.4, p.801-806, Apr. 1996.

DISA, J. J.; KLEIN, M. H.; GOLDBERG, N. H. Restoring abdominal wall integrity in contaminated tissue-deficient wounds using autologous fascia grafts. **Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.101, n.4, p.979-986, Apr. 1998.

DOLGIN, S. E.; MIDULLA, P.; SHLASKO, E. Unsatisfactory experience with 'Minimal Management' for gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.35, n.10, p.1437-1439, Oct. 2000.

DONOFF, R. B.; GRILLO, H. The effects of skin grafting on healing open wounds in rabbits. **Journal of Surgical Research**, v.19, n.3, p. 163-167, Sep. 1975.

DOSTAL, H. G; GAMELLI, R. L. The differential effect of corticosteroids on wound disruption strength in mice. **Archives of Surgery**, Chicago, v.125, n.5, p. 636-640, 1990.

DREZ, D. J. et al. Anterior cruciate ligament reconstruction using bone-patellar tendon-bone allografts. **The American Journal of Sports Medicine**, Waltham, v.19, n.3, p.256-263, 1991.

DRIVER, C. P. et al. The contemporary outcome of gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.35, n.12, p.1719-1723, Dec. 2000.

DUBAY, D. A.; FRANZ, M. G. Acute wound healing: the biology of acute wound failure. **Surgical Clinics of North America**, v.83, n.3, p.463-481, June 2003.

ENGUM, S. A. et al. Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.2, p.214-218, Feb. 2002.

FLAHIFF, C. M. Biomechanical analysis of patellar tendon allografts as a function of donor age. **American Journal Sports Medicine**, v.23, n.3, p.354-358, May/June 1995.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.

FORREST, L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. **British Journal of Surgery**, Guilford, v.70, p.133-140, 1983.

FUCHS, J. R. et al. Diaphragmatic reconstruction with autologous tendon engineered from mesenchymal amniocytes. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.39, n.6, p.834-838, June 2004.

GAMBA, P. G. et al. Experimental abdominal wall defect repaired with acellular matrix. **Pediatric Surgery International**, Berlin, v.18, n.5-6, p.327-331, Sep. 2002.

GARFEIN, E. S. et al. Clinical applications of tissue engineered constructs. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.485-498, Oct. 2003.

GER, R.; DUBOYS, E. The prevention and repair of large abdominal wall defects by muscle transposition: a preliminary communication. **Plastic & Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.72, n.4, p.170-174, 1983.

GÓGIA, P. P. **Fisiologia da cicatrização de feridas: feridas – tratamento e cicatrização**. São Paulo: Revinter, 2003. p.1-9,

GRECA, F. H. et al. Submucosa de intestino delgado no reparo de defeito em parede abdominal de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.19, n.5, p.471-477, 2004.

GROSS, R. E. A new method for surgical treatment of large omphalocele. **Surgery**, St. Louis, v.24, n.8, p.277-292, 1948.

GROUND, M. D. et al. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. **The Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, New York, v.50, n.5, p.589-610, 2002.

GUPTA, A.; JAIN, G. K.; RAGHUBIR, R. A time course study for envelopment of an immunocompromised wound model, using hydrocortisone. **Journal of Pharmacology and Toxicology**, New York, v.41, n.4, p.183-7, 1999.

HADDAD, C. M. Study on the arterial network of the anterolateral wall of the abdomen. An x-ray study. **AMB Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.1, n.10, p.255-258, 1968.

HAMILTON, J. E.. The repair of large or difficult hernias with matted onlay grafts of fascia lata: a 21-year experience. **Annals of Surgery**, Boston, v.167, n.1, p.85-90, Jan. 1968.

HEGGERS, J. P. Assessing and controlling wound infection. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.1, p.25-35, Jan. 2003.

HENRY, G.; GARNER, W. L. Inflammatory mediators in wound healing. **Surgery Clinics of North America**, Philadelphia, v. 83, n.4, p.483-507, 2003

HOLM-PEDERSEN P.; VIIDIK, A. Tensile properties and morphology of healing wounds in young and old rats. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, Oslo, v.6, n.1, p.24-35, 1972.

HOW, H. Y. et al. Is Vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v.182, n.6, p.1527-1534, June 2000.

HOWDIESHELL, T. R. et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase results in reductions in wound vascular endothelial growth factor expression, granulation tissue formation, and local perfusion. **Surgery**, St. Louis, v.133, n.5, p.528-537, 2003.

IZANT, R. J.; BROWN, F.; ROTHMANN, B. F. Current embryology and treatment of gastroschisis and omphalocele. **Archives of Surgery**, Chicago, v.93, n.2, p.49-58, July 1966.

JACKSON, D. W.; CORSETTI, J.; SIMON, T. M. Biologic incorporation of allograft anterior cruciate ligament replacements. **Clinical Orthopaedics & Related Research**, Philadelphia, n.324, p.126-133, Mar. 1996.

JAMES, N. L. et al. Comparative evaluation of treated bovine pericardium as a xenograft for hernia repair. **Biomaterials**, Berlin, n.12, v.9, p.801-809, Nov. 1991.

JENKINS, S. D. et al. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. **Surgery**, St. Louis, v.94, n.2, p.392-397, Aug. 1983.

JENKINS, D. D. et al. Tissue engineering and regenerative medicine. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.581-588, Oct. 2003.

JEKEL, J. F.; ELMORE, J. G.; KATZ, D. L. **Epidemiologia bioestatística e medicina preventiva**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999.

JOHNSON, D. Graft choice for ACL reconstruction. **ISAKOS**: 02/11/2004.

JORGENEN, L. N. Collagen deposition in the subcutaneous tissue during wound healing in humans: a model evaluation. **APMIS Suppl**, Copenhagen, v.115, p.1-56, 2003.

JUNQUEIRA, L. C.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, P. R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochemical Journal**, London, v.11, n.4, p.447-455, 1979.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.339, 2000.

KAGEYAMA, Y. et al. Diaphragm reconstruction with autologous fascia lata: report of a case. **Surgery Today**, Tokyo, v.29, p.1285-1286, 1999.

KAMI, K.; SENBA, E. In vivo activation of STAT3 signaling in satellite cells and myofibers in regenerating rat skeletal muscles. **The Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, New York, v.50, n.12, p.1579-1589, 2002.

KANAGAWA, S. L. et al. Omphalocele in three generations with autosomal dominant transmission. **Journal of Medical Genetics**, London, v.39, n.3, p.184-185, 2002.

KER, R. F. The design of soft collagenous load-bearing tissues. **The Journal of Experimental Biology, New York**, v.202, n.23, p.3315-3324, Dec. 1999.

KIDD, N. J. et al. Evolution of staged versus primary closure of gastroschisis. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.237, n.6, p.759-765, June 2003.

KIMBLE, R. M. et al. Gastroschisis reduction under analgesia in the neonatal unit. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.11, p.1672-1674, Nov. 2001.

KLEPETKO, W. et al. Heterotopic tracheal transplantation with omentum wrapping in the abdominal position preserves functional and structural integrity of a human tracheal allograft. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, St. Louis, v.127, n.3, p.862-867, Mar. 2004

KLINGE, U. et al. Influence of polyglactin-coating on functional and morphological parameters of polypropylene-mesh modifications for abdominal wall repair. **Biomaterials**, v.20, n.7, p.613-623, April 1999.

KLINGE, U.; SCHUMPELICK, V.; KLOSTERHALFEN, B. Functional assessment and tissue response of short and long term absorbable surgical meshes. **Biomaterials**, Oxford, v.22, n.11, p.1415-1424, June 2001.

KOHLES, S. S. et al. A morphometric evaluation of allograft matrix combinations in the treatment of osseous defects in a baboon model. **Calcified Tissue International**, New York, v.67, n.2, p.156-162, Aug. 2000.

KOIVUSALO, A.; LINDAHL, H.; RINTALA, R. J. Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: a questionnaire survey. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.11, p.1594-1691, Nov. 2002.

KOMURO H. et al. Mutational analysis of the *bmp-1* gene in patients with gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.6, p.885-887, June 2001.

KUHN, M. A. et al. Abdominal wall repair is delayed during hepatic regeneration. **Journal of Surgical Research**, New York, v.95, n.1, p.54-60, Jan. 2001.

KYZER S.; SIROTA L.; CHAIMOFF C. Abdominal wall closure with a Silastic patch after repair of congenital diaphragmatic hernia. **Archives of Surgery**, Chicago, v.139, n.3, p.296-298, Mar. 2004.

LARSON, G. M.; VANDERTOLL, D. J. Approaches to repair of ventral hernia and full-thickness losses of the abdominal wall. **Surgical Clinics North American**, Philadelphia, v.64, n.2, p.335-349, April 1984.

LAWHORN, K. W.; HOWELL, S. M. Scientific justification and technique for anterior cruciate ligament reconstruction using autogenous and allogeneic soft-tissue grafts. **Orthopedic Clinics of North America**, Philadelphia, v.34, n.1, p.19-30, Jan. 2003.

LEE, H. S.; PARK, K. S. A gastroschisis with antenatal evisceration of entire liver, intestine and stomach. **Yonsei Medical Journal**, Seoul, v.10, n.2, p.196-197, 1969.

LEE, S. C.; JUNG, S. E.; KIM, W. K. Silo formation without suturing in gastroschisis: use of Steridrape for delayed repair. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.32, n.2, p.66-68, 1997.

LEMOS, I. C. M. C. **Influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal de ratos lactentes avaliada mediante estudo tensiométrico e da morfometria do colágeno.** Curitiba, 2002, 89f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná.

LEVI, D. M. et al. Transplantation of the abdominal wall. **The Lancet**, London, v.361, n.28, p.2173-2176, June 2003.

LEVINE, S.; SALTZMAN, A. Transplantation of the diaphragm in rats. **Laboratory Animal Science**, London, v.45, n.6, p.694-695, Dec. 1995.

LIONELLI, G. T.; LAWRENCE, W. T. Wound dressings. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.3, p.617-638, June 2003.

LIU, T. K. Transplantation of preserved composite tendon allografts. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, Boston, v.57^A, n.1, p.65-70, Jan. 1975.

LUIJENDIJK, R. W. et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. **New England Journal Medicine**, New York, v.343, n.6, p.392-398, Aug. 2000.

MAEDA, A. et al. Remodeling of allogeneic and autogenous patellar tendon grafts in rats. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v.1, n.335, p.298-309, Feb. 1997.

MAE, T. et al. Effect of gamma irradiation on remodeling process of tendon allograft. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, n.414, p.305-314, Sep. 2003.

MAKSOD, J. G. Defeitos da região umbilical e paraumbilical. In: **Cirurgia Pediátrica**. São Paulo: Reviver, p.702-710, 2004.

MANN, B. K. Biologic gels in tissue engineering. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.601-609, Oct. 2003.

MEDDINGS, R. N. et al. A new bioprosthesis in large abdominal wall defects. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.28, n.5, p.660-663, May 1995.

MILLER, M. J.; PATRICK, C. W. Tissue engineering. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.91-103, Oct. 2003.

MINKES, R. K. et al. Routine of a Silastic® Spring-Loaded Silo for infants with gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.35, n.6, p.843-846, June 2000.

MIRANDA, M. F. et al. Use of plastic hemoderivative bag in the treatment of gastroschisis **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.15, n.1, p.442-444, 1999.

MOLIK, K. A. et al. Gastroschisis: A plea for risk categorization. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.1, p.51-55, Jan. 2001.

MONACO, J. L.; LAWRENCE, W. T. Acute wound healing, an overview. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.1-12, 2003.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. Sistema digestivo - Intestino médio. In: **Embriologia clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.274-281, 2000.

MORRIS, D. M. et al. Use of carbon fibers for repair of abdominal-wall defects in rats. **Surgery**, St. Louis, v.107, n.6, p.627-631, June 1990.

MOTTA, V. T.; WAGNER, N. B. **Bioestatística**. Caxias do Sul: Educus, 2003.

NARESSE, L.E. et al. Aparelho para medida da força de ruptura das anastomoses intestinais. **Revista do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de S. Paulo**, São Paulo, v.42, n.5, p.204-208, 1987.

NASH, W. A. Tração e compressão. **Resistência dos materiais**. São Paulo: Ed. McGraw-Hill do Brasil, p.11-20, 1972.

NELSON, C. A.; DENNIS, C. Wound healing; technical factors in the gain of strength in sutured abdominal wall wounds in rabbits. **Surgery Gynecology and Obstetrics** Chicago, v.93, n.4, p.461-467, Oct. 1951.

NGUYEN, H.; LIM, J.; DRESNER, M. L. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. **Journal of Ankle Surgery**., v.37, n.4, p.313-318, 1998.

NISHIHARA, G.; PRUDDEN, J. F. A quantitative relationship of wound tensile strength to length. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, Chicago, v.107, n.3, p.305-110, Sept. 1958.

OISHI, Y. et al. Molecular basis of alteration in skin collagen metabolism in response to in vivo dexamethasone treatment: effects of the synthesis of collagen type I and III, collagenase, and tissue inhibitors of metalloproteinases. **British Journal of Dermatology**, Oxford, v.147, n.5, p.859-868, 2002.

OKLUND, S. A. et al. Quantitative comparisons of healing in cranial fresh autografts, frozen autografts and processed autografts, and allografts in canine skull defects. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, n.205, p.269-291, Apr. 1986.

OTTO, V. **Cures d'éventration avec renforcement par un filet de Mersilene® en position préperitoneale**. Genève, 2003, 90f. Tese (Doutorado) – Universidade de Genève.

PELAEZ MATA, D. et al. Fascia lata transplant from cadaveric donor in the reconstruction of abdominal wall defects in children. **Cirurgia Pediátrica**, São Paulo, v.14, n.1, p.28-30, Jan. 2001.

PARDINI, T., ALENCAR, P. G. C. Revisão em artroplastia total do quadril: Banco de ossos. In: **Clínica Ortopédica – O Quadril do Adulto**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, p.1174-1188, 2001.

PEREIRA, R. M. et al. New method of surgical delayed closure of giant omphaloceles: Lazaro da Silva's Technique. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.39, n.7, p.1111-1115, 2004.

PETRIE, N. C.; YAO, F.; ERIKSSON, E. Gene therapy in wound healing. **Surgical Clinics in North America**, Philadelphia, v.83, n.1, p.597-616, 2003.

POOLE, G. V. JR. Mechanical factors in abdominal wound closure: the prevention of fascial dehiscence. **Surgery**, Philadelphia, v.97, n.6, p.631-640, June 1985.

RAHBAN, S. R.; GARNER, W. L. Fibroproliferative scars. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.77-89, 2003.

RATH, A. M. et al. Les prothèses pariétales abdominales. **Chirurgie**, Paris, v.121, n.4, p.253-265, 1996.

REZENDE, J. M. **Linguagem médica**. 3.ed. São Paulo:AB, 2004.

RIET, M. V. et al. Prevention of adhesion formation to polypropylene mesh by collagen coating. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.18, n.4, p.681-685, Apr. 2004.

ROBSON, M. C. Cytokine manipulation of the wound. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.57-65, 2003.

ROBSON, M. C. Proliferative scarring. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.1, p.557-569, 2003.

SALMELA, K. Comparison of the effects of methylprednisolone and hydrocortisone on granulation tissue development: an experimental study in rat. **Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery**, Oslo, v.15, n.2, p.87-91, 1981.

SALOMON, L. J. et al. Omphalocele: Beyond the size issue. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.10, p.1504-1505, Oct. 2002.

SANDLER, A. et al. A "plastic" sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.39, n.5, p.738-741, 2004.

SANTIS, P. M. B. et al. Alterações morfológicas do enxerto de submucosa de intestino delgado de cão usado para substituição da parede abdominal de ratos. **Revista do Médico Residente do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba HUEC**, Curitiba, v.2, n.2, p.8-11, Jul./Dez. 2000.

SCHLATTER, M. et al. Improved outcomes in the treatment of gastroschisis using a preformed silo and delayed repair approach. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.38, n.3, p.459-464, Mar. 2003.

SCHNEIDER, S. Intérêt de l'homogreffe de peau Cialit em chirurgie viscérale. **Helvetica Chirurgica Acta**, v.47, p.167-170, 1980.

SCHUSTER, S. R. A new method for the staged repair of large omphaloceles. **Surgery Gynecology Obstetrics**, Chicago, v.125, n.4, p.837-850, Oct. 1967.

SCHWENTKER, A.; BILLIAR, T. R. Nitric oxide and wound repair. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.4, p.521-530, 2003.

SEGEL, S. Y. et al. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery a systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v.98, n.5, Pt.1, p.867-873, Nov. 2001.

SHINO, K.; HORIBE, S. Experimental ligament reconstruction by allogeneic tendon graft in a canine model. **Acta Orthopaedica Belgica**, Bruxelles, v.57, supl.2, p.44-53, 1991.

SHUL, L. L.; CUTRONEO, K. R.. Glucocorticoids coordinately regulate procollagens type I and type III synthesis. **Journal of Biology & Chemistry**, London, v.258, n.5, p.3364-3369, Mar. 1983.

SILVA, A. L. Plástica com saco herniário na correção das hérnias incisionais. **Hospital**, São Paulo, v.79, p.123-124, 1971.

SILVA, A. L. et al. Emprego de saco herniário na correção cirúrgica da hérnia incisional longitudinal na criança. **Folha Médica**, São Paulo, v.103, p.73-76, 1991.

SILVERMAN, R. P. et al. Restoring abdominal wall integrity in contaminated tissue-deficient wounds using autologous fascia grafts. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.113, n.2, p.673-675, Feb. 2004.

SOIDERER, E. E. et al. Morphologic study of three collagen materials for body wall repair. **Journal of Surgical Research**, New York, v.118, n.2, p.161-175, May 2004.

SMITH, S. et al. Dura versus Gore-Tex as an abdominal wall prosthesis in an open and closed infected model. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.24, n.6, p.519-521, June 1989.

SMITH, C. W.; YOUNG, I. S; KEARNEY, J. N. Mechanical properties of tendons: changes with sterilization and preservation. **Journal of Biomechanical Engineering**, Cheng Tu, v.118, n.1, p.56-61, Feb. 1996.

STEED, D. L. Wound healing. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.3, p.xi-xii, June 2003.

STEED, D. L. Wound-healing trajectories. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.3, p.547-555, June 2003.

STRICKLAND, S. M.; MACGILLIVRAY, J. D.; WARREN, R. F. Anterior cruciate ligament reconstruction with allograft tendons. **Orthopedic Clinics of North America**, Philadelphia, v.34, n.1, p.41-47, Jan. 2003.

SUITA, S. et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan: Results of a National Survey. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.35, n.1, p.66-72, Jan. 2000.

SYDORAK, R. M. et al. Gastroschisis: Small hole, big cost. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.37, n.12, p.1669-1672, Dec. 2002.

TAN, K. H. et al. Congenital anterior abdominal wall defects in England and Wales 1987-93: retrospective analysis of OPCS data. **British Medical Journal**, London v.313, n.7062, p.903-906, Oct. 1996.

TANNA, G. L. Di; ROSANO, A.; MASTROIACOVO, P. Prevalence of gastroschisis at birth: Retrospective study. **British Medical Journal**, London, v.325, p.1389-1390, Dec. 2002.

TENIUS, F. P. **Efeitos do uso crônico de dexametasona na cicatrização de feridas cutâneas em ratos**. Curitiba, 2003, 65f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade Evangélica do Paraná, Instituto de Pesquisas Médicas.

TERA, H.; ABERG, C. Tissue strength of structures involved in musculo-aponeurotic layer sutures in laparotomy incisions. **Acta Chirurgica Scandinavica**, Oslo, v.142, n.5, p.349-355, 1976.

THOMPSON, R. J.; JAFFRAY, B. Gastric tonometry after gastroschisis repair. **Archives of Disease in Childhood**, London, v.87, n.5, p.339-340, 2002.

TOGNINI, J. R. F. et al. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, S v.13, n.3, p.08-13, July/Sep. 1998.

TOGNINI, J. R. F. et al. Estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal sob ação de meloxicam. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.15, n.3, p.20-25, Jul./Set. 2000.

TOJO, T. et al. Tracheal replacement with cryopreserved tracheal allograft: experiment in dogs. **Annals of Thoracic Surgery**, New York, v.66, n.1, p.209-213, 1998.

TOMFORD, W. W. et al. Frozen musculoskeletal allografts. A study of the clinical incidence and causes of infection associated with their use. **Journal of Bone Joint Surgery Am.**, Boston, v.72, n.8, p.1137-1143, 1990.

TORITSUKA, Y. et al. Effect of freeze-drying or gamma-irradiation on remodeling of tendon allograft in a rat model. **Journal of Orthopedics Research**, New York, v.15, n.3, p.294-300, Mar. 1997.

TSAI, W. C. et al. Inhibition of tendon cell migration by dexamethasone is correlated with reduced alpha-smooth muscle action gene expression: a potential mechanism of delayed tendon healing. **Journal of Orthopedics Research**, New York, v.21, n.2, p.265-271, 2003.

TSAKAYANNIS, D. E.; ZURAKOWSKI, D.; LILLEHEI, C. W. Respiratory insufficiency at birth: a predictor of mortality for infants with omphalocele. **Journal Pediatric Surgery**, Philadelphia, v.31, n.8, p.1088-1091, Aug. 1996.

UGARTE, D. A. et al. The use of tissue expanders in the closure of a giant omphalocele. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.39, n.4, p.613-615, 2004.

VALENTI, J. R. et al. Tissue bank applications. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.47, n.1, p.39-46, 1971.

VAN WINKLE, W. JR. The tensile strength of wounds and factors that influence it. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, Chicago, v.129, n.4, p.819-842, Oct. 1969.

VAVRÍK J. et al. Changes in abdominal wall after mesh implantation in rats. **Medical and Science Monitoring**, v.6, n.3, p.476-479, 2000.

VILJANTO, J.; RAEKALLIO, J. Wound healing in children as assessed by the CELLSTIC method. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.11, n.1, p.43-49, Feb. 1976.

VILELA, P. C. et al. Risk factors for adverse outcome of newborns with gastroschisis in a Brazilian Hospital. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.36, n.4, p.559-564, Apr. 2001.

VINDIGNI, V. et al. Reconstruction of ablated rat rectus abdominis by muscle regeneration. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.114, n.6, p.1510-1515, 2004.

VOE, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. Proteínas: estrutura tridimensional. In: **Fundamentos de bioquímica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

WALKER, A. P.; HENDERSON, J.; CONDON, R. E. Double-layer prostheses for repair of abdominal wall defects in a rabbit model. **Journal of Surgical Research**, New York, v.55, n.1, p.32-37, July 1993.

WEBSTER, D. A.; WERNER, F. W. Mechanical and functional properties of implanted freeze-dried flexor tendons. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, n.180, p.301-309, Nov. 1983.

WEIR, E. Congenital abdominal wall defects. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v.169, n.8, p.234-235, 2003.

WHITE, J. D. et al. Myotube formation is delayed but not prevented in myoD-deficient skeletal muscle: studies in regenerating whole muscle grafts of adult mice. **The Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, New York, v.48, n.11, p.1531-1543, 2000.

WICKE, C. et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. **Archives Of Surgery**, Chicago, v.135, n.11, p.1265-1270, 2000.

WILLIAMS, J. Z.; BARBUL, A. Nutrition and wound healing. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.83, n.3, p.571-596, June 2003.

WILLIAMS, J. K. et al. Role of tensor fasciae latae in abdominal wall reconstruction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.101, n.3, p.713-718, Mar. 1998.

WILHELMI, B. J.; BLACKWELL, S. J.; PHILLIPS, L. G. Langer's lines: to use or not to use. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Baltimore, v.104, n.1, p.208-214, July 1999.

WILHELMI, B. J.; MOWLAVI, A. Abdominal wall reconstruction. **Emedicine**, <http://www.emedicine.com/plastic/topic441.htm> in 05/12/2004.

WOMACK, C.; GRAY, N. M. Human research tissue banks in the UK National Health Service: laws, ethics, controls and constraints. **British Journal of Biomedicine**, London, v.57, n.3, p.250-253, 2000.

YASTER, M. et al. Prediction of successful primary closure of congenital abdominal wall defects using intraoperative measurements. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.24, n.12, p.1217-1220, Dec. 1989.

YUE, X. et al. Smooth muscle cell seeding in biodegradable grafts in rats: a new method to enhance the process of arterial wall regeneration. **Surgery**, St. Louis, v.103, n.2, p.206-212, Feb. 1988.

ZACCARA, A. et al. Bipedicled skin flaps for reconstruction of the abdominal wall in newborn omphalocele. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v.38, n.4, p.613-615, Apr. 2003.

ZHANG, A. Y.; CHANG, J. Tissue engineering of flexor tendons. **Clinics in Plastic Surgery**, Philadelphia, v.30, n.4, p.565-572, 2003.

ANEXOS

ANEXOS

QUADRO 4 - VALORES DE ESCORE SEMIQUANTITATIVO DE ADESÃO PARA OS ANIMAIS DA AMOSTRA

ANIMAL	GRUPO	SUBGRUPO	ESCORE DE ADESÃO
1	C	A	0
2	C	A	1
3	C	A	1
4	C	A	0
5	C	A	0
6	C	A	0
7	C	A	1
8	C	A	0
9	C	A	0
10	C	A	0
1	E	A	1
2	E	A	0
3	E	A	0
4	E	A	0
5	E	A	1
6	E	A	1
7	E	A	1
8	E	A	0
9	E	A	0
10	E	A	1
11	E	A	0
12	E	A	0
13	E	A	0
14	E	A	1
15	E	A	0
1	C	B	1
2	C	B	0
3	C	B	1
4	C	B	1
5	C	B	1
6	C	B	0
7	C	B	0
8	C	B	1
9	C	B	0
10	C	B	1
1	E	B	0
2	E	B	0
3	E	B	1
4	E	B	0
5	E	B	1
6	E	B	1

7	E	B	1
8	E	B	1
9	E	B	0
10	E	B	1
11	E	B	1
12	E	B	0
13	E	B	1
14	E	B	0
15	E	B	0

FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: E (grupo experimento); C (grupo controle); A (subgrupo eutanásia aos três meses de pós-operatório); B (subgrupo eutanásia após seis meses de pós-operatório).

QUADRO 5 – LISTA COM PERCENTAGENS DE COLÁGENO TIPO I E III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO (IMaC) PARA ANIMAIS DA AMOSTRA

GRUPO E SUBGRUPO	COLÁGENO IMATURO TIPO III (%)	COLÁGENO MADURO TIPO I (%)	ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO (%)	IMaC
E -15	83,5381	16,4619	0,1970585	< 1
E -14	97,2192	2,780741	0,0286027	< 1
E -13	85,19629	14,80371	0,17376	< 1
E -12	85,64595	14,35405	0,1675975	< 1
E -11	96,08768	3,912316	0,0407161	< 1
E -10	84,90277	15,09723	0,1778178	< 1
E - 9	56,73724	43,26276	0,7625108	< 1
E - 8	84,19487	15,80513	0,1787674	< 1
E - 7	28,44217	71,55783	2,5159061	> 1
E - 6	50,85311	49,14689	0,966448	< 1
E - 5	72,87874	36,91503	0,5065267	< 1
E - 4	44,37856	43,61077	0,982699	< 1
E - 3	40,62306	59,37694	1,461656	> 1
E - 2	80,29031	19,70969	0,2454803	< 1
E -1	41,93862	58,06138	1,384437	> 1
B – 15 E	27,99369	72,00631	2,5722391	> 1
B – 14 E	16,98569	83,01431	4,8873086	> 1
B – 13 E	15,46416	84,5359	5,4665691	> 1
B – 12 E	14,67352	80,92104	5,5147667	> 1
B – 11 E	36,75946	89,73193	2,44105568	> 1
B – 10 E	25,43503	85,32649	3,354684	> 1

B – 9 E	19,28466	80,71534	4,1854686	> 1
B – 8 E	42,8781	57,1219	1,3321928	> 1
B – 7 E	57,27583	42,72417	0,7459371	< 1
B – 6 E	20,49924	79,50077	3,8782301	> 1
B – 5 E	24,53751	75,46249	3,0753931	> 1
B – 4 E	15,59518	84,40482	5,4122376	> 1
B – 3 E	39,11204	60,88796	1,5567574	> 1
B – 2 E	14,65057	85,34943	5,8256729	> 1
B – 1 E	25,54153	74,45847	2,9145075	> 1
B – 10C	30,31772	69,38228	2,2885058	> 1
B – 9 C	71,59967	53,75175	0,7507262	< 1
B – 8 C	20,1097	79,8903	3,9727246	> 1
B – 7 C	23,92339	76,07664	3,1800108	> 1
B – 6 C	30,44318	69,55682	2,2848079	> 1
B – 5 C	15,66778	87,9638	5,6143116	> 1
B – 4 C	20,68546	79,31454	3,8343135	> 1
B – 3 C	16,94355	83,05645	4,9019508	> 1
B – 2 C	21,99398	78,00602	3,5466986	> 1
B – 1 C	41,48364	58,51636	1,4105888	> 1
C 10	62,66452	37,33548	0,5957993	< 1
C 9	71,22826	28,77174	0,4039371	< 1
C 8	81,12516	18,87484	0,2326632	< 1
C 7	62,75304	37,24696	0,5935482	< 1
C 6	75,72015	24,27985	0,3206524	< 1
C 5	79,57985	20,42015	0,265995	< 1
C 4	81,0514	18,9486	0,2337849	< 1
C 3	89,23758	24,07966	0,2698376	< 1

C 2	77,50903	17,3176	0,2234268	< 1
C 1	76,1228	23,8772	0,3136668	< 1

FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: E (grupo experimento); C (grupo controle); A (subgrupo eutanásia aos três meses de pós-operatório); B (subgrupo eutanásia após seis meses de pós-operatório).

QUADRO 6 – LISTA DE ANIMAIS DA AMOSTRA E SEUS VALORES TENSOMÉTRICOS E QUANTIDADE DE CÉLULAS INFLAMATÓRIAS

GRUPO E SUBGRUPO	FORÇA MÁXIMA	TENSÃO	FORÇA DE RUPTURA	POLIMORFO-NUCLEARES	MONOMORFO-NUCLEARES
1CA	1,937	0,097	1,096	0	3
2CA	1,066	0,053	0,479	0	5,33334
3CA	0,562	0,028	0,284	0	1,33334
4CA	0,724	0,036	0,361	0	0,66667
5CA	1,177	0,059	0,432	0	7,66667
6CA	0,795	0,04	0,146	0	0,66667
7CA	0,822	0,041	0,024	0	5,66667
8CA	0,645	0,033	0,302	0	5,66667
9CA	0,714	0,029	0,347	0	3
10CA	0,585	0,041	0,297	0	1,33334
1EA	3,352	0,168	1,15	0	2,33334
2EA	4,223	0,211	0,501	6,3	16,66667
3EA	1,561	0,078	0,904	0	2,66667
4EA	1,234	0,062	0,0453	0	3,33334
5EA	1,298	0,065	0,576	25,33334	16,66667
6EA	1,887	0,094	0,829	0	4
7EA	0,604	0,03	0,268	0	2
8EA	1,325	0,066	0,521	0	7
9EA	2,158	0,108	1,085	0	6,66667
10EA	1,299	0,065	0,438	0	0
11EA	1,708	0,085	0,588	0	3,33334
12EA	1,251	0,063	0,621	0	2,33334
13EA	1,432	0,072	0,53	0	3
14EA	1,241	0,059	0,618	17,33334	24,66667
15EA	3,341	0,154	1,08	0	22,66667
1CB	2,911	0,146	1,144	0	5,33334
2CB	1,609	0,08	0,805	0	7,33334
3CB	2,381	0,119	1,363	0	8,66667
4CB	3,856	0,193	2,98	1	11
5CB	2,236	0,112	0,918	0	4
6CB	1,155	0,058	0,405	0	7,66667
7CB	1,21	0,061	0,184	0,33334	3,66667
8CB	2,317	0,116	1,031	0	4,66667
9CB	1,234	0,062	0,412	0,66667	4,66667
10CB	0,679	0,034	0,245	0	8,66667
1EB	3,817	0,191	2,103	0	4
2EB	1,861	0,093	0,66	0	7,66667
3EB	1,231	0,062	0,714	20	15,66667
4EB	1,012	0,051	0,37	0	7,33334
5EB	3,815	0,191	1,503	13,33334	34,66667

6EB	1,761	0,088	0,696	0	20,33334
7EB	1,507	0,075	0,549	0	6
8EB	2,017	0,101	1,438	0	27,33334
9EB	1,432	0,072	0,53	0	20,66667
10EB	2,314	0,016	1,14	0	10,33334
11EB	1,863	0,093	0,707	1,33334	7,33334
12EB	1,481	0,074	0,535	5,33334	6,16667
13EB	2,299	0,115	0,439	0	13
14EB	1,341	0,067	0,495	0	8,33334
15EB	1,065	0,053	0,751	0	10,33334

FONTE: LACTEC – Dados trabalhados pelo autor.

NOTA: E (grupo experimento); C (grupo controle); A (subgrupo eutanásia aos três meses de pós-operatório); B (subgrupo eutanásia após seis meses de pós-operatório).

FIGURA 14 – ESTUDO DE PROVA DE RATO 2, GRUPO CONTROLE SUBGRUPO TRÊS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO

FIGURA 14 – ESTUDO DE PROVA DE RATO 2, GRUPO CONTROLE
SUBGRUPO TRÊS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO – PARTE II.

FIGURA 15 – ESTUDO DE PROVA DE RATO 6, GRUPO EXPERIMENTO, SUBGRUPO SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO

FIGURA 15 – ESTUDO DE PROVA DE RATO 6, GRUPO EXPERIMENTO, SUBGRUPO SEIS MESES DE PÓS-OPERATÓRIO – PARTE II