

IZABEL CRISTINA MEISTER COELHO-LEMONS

**INFLUÊNCIA DA DESNUTRIÇÃO INTRA-UTERINA NA
CICATRIZAÇÃO DA PAREDE ABDOMINAL DE RATOS LACTENTES
AVALIADA MEDIANTE ESTUDO TENSIO MÉTRICO E DA
MORFOMETRIA DO COLÁGENO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do grau de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a Marlene de Almeida

Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos

CURITIBA

2003

A minha filha Ana Luísa, que na convivência diária, propicia estímulo ao meu crescimento profissional e enriquece meu entendimento da vida.

Aos meus pais que apoiaram a realização deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Ao PROF. DR. ANTONIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, orientador desta tese e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, incansável no aprimoramento da Pós-Graduação no País, que de forma generosa contribuiu com seus conhecimentos, tornando possível e agradável a realização deste projeto.

À PROF^a. DR^a. MARLENE DE ALMEIDA, co-orientadora deste trabalho, presença constante e amiga, pela valorosa colaboração.

A CAPES, que através de suporte financeiro, permitiu a realização desta pesquisa.

Ao Serviço de Anatomia Patológica em nome do PROF. DR. SERGIO OSSAMU IOSCHII, DR^a DANIELE SAKAMOTO e ao monitor PAULO ROBERTO BENITES F^o, pelo esforço conjunto que permitiu a conclusão do projeto.

Ao LACTEC, aos engenheiros Luiz Eduardo Caron e Sérgio Luiz Henke, responsáveis pelo Departamento de Materiais e ao técnico Sérgio Widelin Santos pela utilização de suas instalações.

Ao PROF. DALTON ANDRADE, estatístico responsável, pela constante disponibilidade.

À PROF^a. MARIA ANTONIA MEISTER MARTINS BIAZETTO, tia e amiga, que realizou a correção perfeita do texto.

A Sra. MARLEI VIEIRA RIBEIRO, Sra. EDLAINE ARAÚJO DOS SANTOS e ao Sr. ÉLSON DIAS DE FRANÇA, pela assistência realizada.

“Árvores de raízes mais profundas são sempre as que sobem mais alto”.

Frédéric Mistral

SUMÁRIO

	LISTA DE FIGURAS	viii
	LISTA DE GRÁFICOS	ix
	LISTA DE TABELAS	x
	RESUMO	xi
	ABSTRACT	xii
1	INTRODUÇÃO	1
1.1	OBJETIVOS.....	3
2	REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1	CICATRIZAÇÃO.....	5
2.1.1	Fases da Cicatrização.....	5
2.1.2	Falha da Cicatrização.....	9
2.2	DESNUTRIÇÃO.....	10
2.2.1	Desnutrição Protéico-calórica.....	11
2.2.2	Desnutrição e Gestação.....	15
2.2.3	Desnutrição e Lactação.....	16
3	MATERIAL E MÉTODO	19
3.1	PERÍODO DE PREENHEZ	20
3.2	PERÍODO DE LACTAÇÃO.....	20
3.3	PERÍODO DE DESMAME.....	21
3.4	CIRURGIA.....	21
3.5	PÓS-OPERATÓRIO.....	25
3.6	MORTE DOS ANIMAIS.....	25
3.7	PREPARO DOS FRAGMENTOS PARA ESTUDO.....	25

3.8	ESTUDO DA RESISTÊNCIA À TRAÇÃO.....	26
3.9	ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO.....	28
3.9.1	Coloração Hematoxilina-Eosina	29
3.9.2	Morfometria do Colágeno.....	30
3.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4	RESULTADOS	34
4.1	ANÁLISE DAS MÃES.....	35
4.1.1	Período Gestacional.....	35
4.1.2	Período de Lactação.....	36
4.1.3	Mensuração da Concentração Sérica de Albumina.....	38
4.2	ANÁLISE DOS FILHOTES.....	38
4.2.1	Período de Lactação.....	38
4.2.1.1	Variáveis antropométricas.....	38
4.2.2	Análise do 7º dia de Pós-operatório - Subgrupos N7 e D7	41
4.2.2.1	Variáveis antropométricas.....	41
4.2.2.2	Mensuração da concentração sérica de albumina.....	43
4.2.2.3	Variáveis de força e tensão.....	43
4.2.2.4	Variáveis anatomopatológicas.....	46
4.2.3	Análise do 21º dia de pós-operatório – Subgrupos N21 e D21	48
4.2.3.1	Variáveis antropométricas.....	49
4.2.3.2	Variáveis de força e tensão.....	51
4.2.3.3	Variáveis anatomopatológicas.....	53
4.2.4	Comparação de Momentos Consecutivos.....	55
4.2.4.1	Variáveis de força e tensão.....	56
4.2.4.2	Variáveis anatomopatológicas.....	58

5	DISCUSSÃO	63
5.1	ANÁLISE DAS MÃES.....	64
5.2	ANÁLISE DOS FILHOTES.....	67
5.2.1	Variáveis Antropométricas – Análise da Lactação e dos Subgrupos 7 e 21..	67
5.2.2	Concentração Sérica da Albumina – Análise do Subgrupo 7.....	70
5.2.3	Variáveis de Força e Tensão-Análise dos Subgrupos 7 e 21.....	70
5.2.4	Variáveis Anatomopatológicas – Análise dos Subgrupos 7 e 21.....	73
5.2.5	Variáveis Morfometria do Colágeno e Índice de Maturação do Colágeno – Análise dos Subgrupos 7 e 21.....	75
6	CONCLUSÕES	78
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICE	86

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	MEDIDA DE COMPRIMENTO DO CORPO E CAUDA (cm).....	22
FIGURA 2	DEMARCAÇÃO E INCISÃO TRANSVERSA DE PELE.....	22
FIGURA 3	DIERÉSE DO PLANO MUSCULAR, APONEURÓTICO E PERITONEAL.....	23
FIGURA 4	SUTURA DO PLANO MÚSCULO-APONEURÓTICO DA INCISÃO TRANSVERSA.....	24
FIGURA 5	FECHAMENTO SUBCUTICULAR DA INCISÃO TRANSVERSA.....	24
FIGURA 6	PREPARO DO RETALHO TRANSVERSO MAIOR PARA ESTUDO DA TRAÇÃO.....	26
FIGURA 7	ESTUDO DE TRAÇÃO EM CORPOS DE PROVA, GRUPO N E D	27
FIGURA 8	MÁQUINA DE TRAÇÃO UTILIZADA NO EXPERIMENTO.....	28
FIGURA 9	PREPARO DO RETALHO TRANSVERSO MENOR.....	29
FIGURA 10	FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELA HEMATOXILINA-EOSINA (200X).....	30
FIGURA 11	FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X).	31
FIGURA 12	FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X), IDENTIFICANDO COLÁGENO TIPO I.....	32
FIGURA 13	FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X), IDENTIFICANDO COLÁGENO TIPO III.....	32

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA GESTAÇÃO.....	36
GRÁFICO 2	VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA LACTAÇÃO.....	37
GRÁFICO 3	ANÁLISE DO PESO DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	42
GRÁFICO 4	FORÇA DE RUPTURA DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	44
GRÁFICO 5	FORÇA MÁXIMA DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	44
GRÁFICO 6	TENSÃO DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	45
GRÁFICO 7	ANÁLISE DO COMPRIMENTO DE CAUDA DOS GRUPOS N21 E D21.....	50
GRÁFICO 8	TENSÃO DOS GRUPOS N21 E D21.....	52
GRÁFICO 9	ESPESSURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DE PAEDE ABDOMINAL DOS GRUPOS N21 E D21.....	54
GRÁFICO 10	COMPARAÇÃO DA FORÇA DE RUPTURA ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21.....	57
GRÁFICO 11	COMPARAÇÃO DA FORÇA MÁXIMA ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21.....	57
GRÁFICO 12	COMPARAÇÃO DA TENSÃO ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21	58
GRÁFICO 13	COMPARAÇÃO DA ESPESSURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DA PAREDE ABDOMINAL ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21....	59
GRÁFICO 14	COMPARAÇÃO DA LARGURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DA PAREDE ABDOMINAL ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21....	60
GRÁFICO 15	COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE CÉLULAS MONOMORFONUCLEAREA ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21..	60
GRÁFICO 16	COMPARAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO TIPO I ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21.....	61
GRÁFICO 17	COMPARAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO TIPO III ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA CAMUNDONGOS E RATOS – NUVITAB CR1 [®] (NUVITAL).....	19
TABELA 2	SELEÇÃO DOS FILHOTES PARA ESTUDO SEGUNDO O GRUPO DA MÃE E DATA DO SACRIFÍCIO.....	34
TABELA 3	VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA GESTAÇÃO (g)	35
TABELA 4	VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA LACTAÇÃO (g).....	37
TABELA 5	PESO DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (g)....	39
TABELA 6	COMPRIMENTO DO CORPO DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (cm).....	40
TABELA 7	COMPRIMENTO DA CAUDA DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (cm).....	40
TABELA 8	PESO (g), COMPRIMENTO DO CORPO (cm) E COMPRIMENTO DA CAUDA (cm) DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	41
TABELA 9	VARIÁVEIS DE FORÇA (Kgf) E TENSÃO (Kgf/mm ²) DOS SUBGRUPOS N7 E D7.....	43
TABELA 10	VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS - SUBGRUPOS N7 E D7.....	46
TABELA 11	PESO (g), COMPRIMENTO DO CORPO (cm) E COMPRIMENTO DA CAUDA (cm) DOS GRUPOS N21 E D21...	49
TABELA 12	VARIÁVEIS DE FORÇA (Kgf) E TENSÃO (Kgf/mm ²) DOS GRUPOS N21 E D21.....	51
TABELA 13	VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS DOS GRUPOS N21 E D21.....	53
TABELA 14	COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO NOS MOMENTOS CONSECUTIVOS.....	56

RESUMO

Com o objetivo de avaliar os efeitos da desnutrição intra-uterina sobre cicatrização de parede abdominal dos filhotes foram avaliados ratos recém-nascidos após o desmame. As ratas prenhas foram divididas em dois grupos, um submetido à desnutrição no período gestacional, mediante restrição dietética (grupo D) e outro, à nutrição adequada como controle (grupo N). Após o desmame aos 21 dias de vida foi realizada laparotomia transversa em todos os ratos. Subseqüentemente, cada grupo foi dividido em dois subgrupos, de acordo com o dia de morte pós-operatória dos animais, no 7º dia, subgrupos N7 e D7, ou 21º dia, subgrupos N21 e D21. As ratas prenhas foram acompanhadas quanto ao peso durante a gestação e lactação e tiveram sua albumina sérica mensurada ao final da gestação. Os filhotes tiveram seu peso, comprimento do corpo e da cauda medidos a cada sete dias no período de lactação, pós-desmame e nas datas de morte. A força máxima, força de ruptura e a tensão das cicatrizes foram mensuradas em máquina de tração computadorizada. A espessura da camada muscular, a espessura e largura da cicatriz cirúrgica e a contagem das células na área de cicatrização foram estudadas na coloração hematoxilina-eosina. A morfometria do colágeno foi avaliada mediante coloração picrossírius sob luz polarizada e forneceu dados para o cálculo de um índice de maturação do colágeno. O estudo comparou estas variáveis entre si, através dos testes “t de *Student*” e Modelos Hierárquicos, em cada momento previamente determinado. Os resultados mostraram que as ratas prenhas desnutridas ganharam menos peso durante o período gestacional que as ratas nutridas ($p < 0,0001$); a mensuração da albumina sérica materna ao final da gestação apresentou valores maiores nas ratas nutridas ($p < 0,0003$); o peso ($p = 0,0003$) e o comprimento do corpo ($p = 0,0003$) dos ratos desnutridos intra-útero foram significativamente menores ao nascimento, com recuperação destes na data do desmame ($p = 0,0605$ e $p = 0,5599$, respectivamente). As cicatrizes abdominais nos ratos nutridos suportaram força de ruptura superior ao grupo de ratos desnutridos intra-útero no 7º dia de pós-operatório ($p = 0,0495$) e similar no 21º dia ($p = 0,7199$); a força máxima mensurada no grupo dos nutridos foi superior apenas aos sete dias ($p = 0,0061$); a tensão apresentou significância com predomínio dos animais nutridos sobre os desnutridos aos 7 ($p = 0,0503$) e 21 dias ($p = 0,0477$). Nenhum dos parâmetros anatomopatológicos estudados mostrou diferença entre si nos momentos avaliados. A morfometria do colágeno demonstrou semelhança nos momentos estudados ($p = 0,3187$) para o colágeno tipo I aos 7 dias e aos 21 dias de pós-operatório ($p = 0,4212$); a deposição do colágeno tipo I aumentou entre os dias 7 e 21 de modo significativo. Concluiu-se que a desnutrição materna afeta a resistência à tração das cicatrizes cirúrgicas dos filhotes no pós-operatório precoce (7º dia).

Palavras-chave: desnutrição; desnutrição intra-útero; cicatrização; tensão; colágeno.

ABSTRACT

In order to study the effects of intrauterine malnutrition on the healing of the abdominal wall, weaning newborn rats were assessed. The pregnant rats were divided into two groups, one of the groups underwent malnutrition during pregnancy (group D) and the other received adequate nourishment to be later used as control (group N). The baby rats were weaned at 21 days and the transverse laparotomy was performed. Each group was divided into two subgroups, in accordance with the date when the surgical scar was analyzed, on the 7th, subgroups N7 and D7, or 21st day of the postoperative period, subgroups N21 and D21. The weight of the pregnant rats was observed during the pregnancy and lactation and their albumin serum was measured at the end of pregnancy. The weight, body length and tail length of the baby rats were measured every seventh day during lactation, weaning and at the death day. Automated traction device assessed the maximum strength, rupture strength and tensile strength of the scars. The thickness of the muscular layer, thickness and width of the surgical scar and counting of cells in the healing area were studied using hematoxylin-eosin staining. Collagen morphometry was assessed using picosirius staining under polarized light. The study compared these variables, one against the other, at every time point previously set by statistical methods. The results shown that weight gain among the pregnant rats, under malnutrition, was reduced during pregnancy ($p < 0,0001$); albumin serum measured at the end of the pregnancy was higher in the properly nourished rats ($p < 0,0003$); weight ($p = 0,0003$) and body length ($p = 0,0003$) of the rats under malnutrition were significantly smaller at birth, with recovery at the weaning date ($p = 0,0605$ e $p = 0,5599$, respectively); body length gain for the animals under malnutrition was statistically higher during lactation ($p = 0,0410$). The abdominal scars, in the properly nourished group, endured a rupture strength higher on the 7th day of the postoperative period ($p = 0,0495$) and was similar to the one seen in the group under malnutrition group at the 21st day of the post surgical period ($p = 0,7199$); the maximum strength measured in the well nourished group was significantly superior at the 7th day ($p = 0,0061$); the tensile strength presented marginal significance with the adequately nourished animals predominating at all times, on the 7th ($p = 0,0503$) and 21st day ($p = 0,0477$). No studied anatomopathological parameter has shown differences between each other at the evaluated time points. Collagen morphometry was similar at the studied times ($p = 0,3187$) for collagen type I on the 7th day and on the 21st day of the post surgical period ($p = 0,4212$); collagen type I deposition significantly increased between the 7th and the 21st day. As conclusion, intra-uterine malnutrition affects the abdominal wound strength of weaning rats in early postoperative (7th day).

Key words: malnutrition; intrauterine malnutrition; healing; tensile strength; collagen.

COELHO-LEMOS, Izabel Cristina Meister

INFLUÊNCIA DA DESNUTRIÇÃO INTRA-UTERINA NA
CICATRIZAÇÃO DA PAREDE ABDOMINAL DE RATOS LACTENTES
AVALIADA MEDIANTE ESTUDO TENSÍOMÁTRICO E DA
MORFOMETRIA DO COLÁGENO – Curitiba, 2003.
f. 87. il.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligoeki Campos
Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marlene de Almeida

Tese (Doutorado) /Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná.

I. Título

1 INTRODUÇÃO

A prevenção da desnutrição infantil é um dos maiores desafios enfrentados por profissionais de saúde infantil no mundo. A cada ano, mais de 200 mil crianças morrem nas Américas Central e do Sul antes de chegarem aos cinco anos de idade pela desnutrição e suas conseqüências, segundo estatísticas da Organização Pan-americana da Saúde (OPS), com sede em Washington. A presença da desnutrição materna e do aleitamento materno por tempo insuficiente talvez sejam os fatores mais importantes na desnutrição infantil.

A desnutrição em pacientes cirúrgicos leva ao aparecimento de maior número de complicações pós-operatórias e contribui para o aumento da morbidade e da mortalidade. Afeta, ainda, a resposta inflamatória e retarda o mecanismo de cicatrização, tornando os pacientes sujeitos a fístulas e falhas do fechamento abdominal (CORREIA, 2001). Em concordância com estes achados, IRVIN (1978), ao desnutrir ratos adultos por oito semanas, encontrou redução significativa da força de ruptura das suturas no sétimo dia de pós-operatório, com decréscimo de 77% no cólon, 85% da força fascial e 61% da pele, quando comparadas a ratos nutridos como controle. ZAIZEN *et al.* (1990a) analisaram ratos adultos nutridos e desnutridos por oito semanas quanto à força de explosão e encontraram redução desta somente no sexto dia de pós-operatório, sendo o terceiro e 14º dia sem diferença estatística. Os mesmos resultados foram obtidos por ATKINSON *et al.* (1992).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento das unidades neonatais de terapia intensiva e a realização de cirurgias precocemente, em pacientes prematuros extremos (ADZICK *et al.*,1985; LANGER *et al.*,1989; MARUJO, 2002), aumentaram sensivelmente o interesse nos fatores que poderiam interferir na cicatrização das feridas cirúrgicas da parede abdominal, entre eles, a desnutrição no período gestacional e sua influência sobre a cicatrização pós-natal.

A relação entre a desnutrição protéico-calórica e o peso do concepto vem sendo observada desde meados do século XX (ANTONOV, 1947; SMITH, 1947), porém, recentemente, a desnutrição intra-útero tem recebido atenção especial. Diversos

trabalhos sobre os efeitos tardios da desnutrição no período da formação embriológica têm sido publicados. O estudo inicial da desnutrição fetal, realizada por WIDDOWSON (1970), refere que quanto maior o tempo de desnutrição, mais lento é o crescimento fetal. Desnutrição na fase inicial da gestação leva a um recém-nascido pequeno para idade, porém, proporcional, enquanto que, na fase final da gestação, ocorre desproporção no tamanho e alteração funcional dos órgãos que estão se desenvolvendo naquele momento. BARKER (1998), em revisão de literatura, discutiu as doenças de aparecimento tardio, ou seja, hipertensão arterial, doença coronariana, acidente vascular cerebral e diabetes melito tipo II, derivadas da desnutrição intra-útero, porém, nenhuma pesquisa voltou-se para os efeitos desta desnutrição sobre a resistência das cicatrizes.

Os escassos achados de literatura sobre a influência da desnutrição intra-uterina sobre a cicatrização das feridas cirúrgicas em filhotes, a possibilidade de desenvolver-se um modelo de desnutrição intra-uterina e da utilização de equipamentos de avanço tecnológico, incentivaram a realização do presente estudo.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é avaliar a influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal, aos 7 e 21 dias de pós-operatório, em filhotes nascidos de ratas desnutridas durante a gestação, tendo como controle filhotes de ratas adequadamente nutridas, objetivando-se especificamente:

1. Avaliar a cicatrização das feridas cirúrgicas em relação à Resistência a Tração (força de ruptura, força máxima e tensão).
2. Comparar as variáveis Anatomopatológicas (espessura da camada muscular, espessura e largura da cicatriz cirúrgica, contagem de células monomorfonucleares e polimorfonucleares).
3. Cotejar a deposição do colágeno (morfometria e índice de maturação do colágeno).

2 REVISÃO DE LITERATURA

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.

No início do século XX, as pesquisas se voltaram para os antibióticos, reposição sangüínea, hidreletrolítica e o controle da dor, que propiciaram grandes melhorias aos resultados cirúrgicos.

Durante os últimos vinte anos, os cuidados com a cicatrização dos tecidos avançaram mais do que nos dois séculos passados, principalmente, devido ao desenvolvimento da indústria farmacêutica, modificações das técnicas cirúrgicas, conhecimento bioquímico (CHERNOFF e ROBERTSON, 1990), molecular (HERTLE, ADAMS, WATT, 1991) e dos mecanismos biológicos de reparação tecidual (FLEICHMAJER *et al.*, 1990). Entre as pesquisas realizadas a partir da década de 60, a reparação tecidual em fetos vem sendo estudada. A comparação entre a cicatrização da pele de coelhos no período fetal e recém-nascidos, publicada em 1970, por SOMASUNDARAM e PRATHAP, demonstrou que os fetos apresentavam infiltração leucocitária mínima, ausência de tecido de granulação e da contração da cicatriz, fato que deu início à linha de pesquisa das diferenças entre a cicatrização fetal e pós-natal. Mais recentemente, os estudos vêm abrangendo o período neonatal e da amamentação (ADZICK *et al.*, 1985; KRUMMEL *et al.*, 1986).

2.1 CICATRIZAÇÃO

2.1.1 Fases da Cicatrização

A cicatrização é realizada em fases didaticamente divididas, porém, superpostas, que promovem a reestruturação tecidual. Estas fases são: hemostasia e inflamação, proliferação e maturação. A hemostasia, primeira resposta à lesão de tecidos e vasos, é caracterizada pela exposição do colágeno subendotelial às plaquetas resultando na sua agregação, na ativação da parte intrínseca da cascata de coagulação e na formação do coágulo que servirá como suporte para as células migrantes. O contato entre colágeno e plaquetas, assim como a presença de trombina, fibronectina e seus fragmentos, libera citocinas e fatores de crescimento pelos grânulos α -plaquetários (WAHL e WAHL, 1992), que promovem aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia das células circulatórias e ativação destas células. A ativação celular implica na alteração fenotípica das propriedades celulares, bioquímicas e funcionais, com o objetivo de atuar especificamente em cada fase do processo de cicatrização. Os neutrófilos são as células inicialmente encontradas na lesão e têm como função a remoção de corpos estranhos e bactérias. São seguidos pelos macrófagos que, quando ativados, têm implicações fundamentais em vários aspectos da cicatrização das feridas, como debridamento, síntese de matriz e angiogênese. A liberação transitória de fatores derivados das plaquetas é fundamental para a ativação inicial dos macrófagos. Após sua ativação, estas células liberam citocinas, que atuam na angiogênese e na fibroplasia e sintetizam óxido nítrico, com efeito bactericida (BUCHMULLER-ROUILLER, MAUEL, 1991). Outras células também são ativadas a partir do estímulo dos macrófagos, entre elas, os linfócitos, que passam a liberar linfocinas (atuam aumentando a liberação de citocinas pelos macrófagos e monócitos) e os fibroblastos, responsáveis pela síntese de colágeno e contração cicatricial (EHRlich e KRUMMEL, 1996).

A proliferação dos fibroblastos e células endoteliais dá seguimento ao processo cicatrizante, estimulado pelas citocinas e fatores de crescimento provenientes das plaquetas e macrófagos ativados. Os fibroblastos migram de tecidos circundantes e das células endoteliais das vênulas intactas próximas à ferida.

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.

As alterações da composição da matriz de restituição da ferida são decorrentes do tempo. Inicialmente, no período hemostático e inflamatório, é formada por fibrina e fibronectina. Outras proteínas (trombospondina 1, glicosaminoglicans, proteoglicans e a proteína ácida secretada rica em cisteína) são secretadas na seqüência e facilitam a deposição e remodelagem da matriz (REED *et al.*, 1993). Subseqüentemente, o colágeno torna-se a proteína predominante da cicatriz. Sendo o componente principal da matriz extracelular de quase todos os tecidos, é composto 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 (DIEGELMANN, ROTHKOPF, COHEN 1975; SCHARFFETTER *et al.*, 1989). 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 3º dia e reduz-se progressivamente até o 7º dia. A presença de colágeno do tipo I aumenta progressivamente após o 2º dia por, pelo menos, quatro a cinco semanas (EHRLICH; KRUMMEL, 1996). Também a organização paralela ao tecido vizinho das fibras colágenas não corresponde à organização dos tecidos intactos, que demonstram um padrão de “cesto trançado”.

Como corolário, 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 (BARBUL e REGAN, 1993) e após três meses, apresenta 80% da força da pele intacta, sem acréscimo após este período (LEVENSON *et al.*, 1965). No trato digestivo, a força da anastomose atinge 45% do cólon intacto em duas semanas e 75% em quatro meses (MAST, 1997). Estudos comparativos da cicatrização fascial demonstram que esta é mais prolongada em relação a outros tecidos, devido a sua celularidade e vascularização limitada e maior consumo de glicose pelos fibroblastos. Como resultado, o ganho de força da fásia é mais lento, atingindo 80% em relação ao tecido intacto em 14 semanas (TYRONE *et al.*, 2000).

Nas dissertações de FERNANDEZ (1993) e COELHO (1999), realizadas em ratos adultos e jovens, respectivamente, a cicatriz obtida aos 14 e 21 dias de pós-operatório foi mais resistente à tração do que aos 7 dias, independente do tipo de incisão utilizada. KNOLMAYER *et al.* (1996), realizaram experimento em ratos adultos com o propósito de cotejar a tensão entre dois tipos de sutura da fásia, imbricação e excisão aos 7, 14 e 28 dias de pós-operatório, encontrando um aumento progressivo da tensão em relação aos tempos estudados nos dois grupos.

HOLM-PETERSEN e VIIDIK (1972) submeteram ratos jovens (três meses de idade) e idosos (18 meses) a incisões dorsais e estudaram as cicatrizes no oitavo e 21º dias de pós-operatório. No oitavo dia não houve diferença entre os dois grupos, porém, aos 21 dias a força máxima e de ruptura foram maiores nos ratos jovens e a resistência à tração menor. A deposição de colágeno foi maior nos ratos idosos e a distribuição de suas fibras menos homogênea.

Estudos comparativos da cicatrização de recém-nascidos e adultos são raros na literatura. ADZICK *et al.* (1985) compararam a cicatrização em fetos, recém-nascidos e adultos quanto ao aspecto histológico, enzimo-histoquímico e dosagem da

hidroxiprolina em coelhos. Utilizando cilindro de Gore-Tex[®], descrito por GODSON e HUNT (1982), no tecido celular subcutâneo dos fetos e mães, introduzido no 23º dia de gestação (termo em 32 dias) e dos recém-nascidos, no sétimo dia de vida e sacrificando os animais no quarto, sétimo e nono dia do pós-operatório, encontraram acúmulo de hidroxiprolina inverso à idade dos animais, ou seja, maior em fetos com redução em recém-nascidos e adultos, sendo a diferença significativa nos três grupos. O estudo histológico mostrou macrófagos no quarto dia e fibroblastos no sétimo dia de avaliação dos fetos (sem neutrófilos nas amostras), enquanto recém-nascidos e adultos apresentavam poucas células até o sétimo dia, com posterior surgimento de macrófagos, neutrófilos e poucos fibroblastos. As conclusões foram que em fetos, a cicatrização é mais rápida à custa da proliferação celular e da deposição de colágeno, apesar da relativa hipoxemia fetal e que a cicatrização é mais rápida em recém-nascidos que em adultos.

Em pesquisa sobre a cicatrização no período fetal em ovelhas, LONGAKER *et al.* (1990) cotejaram a deposição do colágeno em fetos durante o segundo e terceiro “trimestres” gestacionais e adultos mediante técnica de imunohistoquímica com uso de anticorpos anticolágeno tipo I, III, IV e VI, encontrando todos os tipos de colágeno nas cicatrizes avaliadas. O momento do aparecimento de cada tipo e a forma de distribuição variou entre fetos e adultos. No segundo “trimestre” gestacional, as fibras de colágeno estavam presentes até 72 h, depositadas paralelamente ao tecido normal em 5 dias e remodeladas dentro do padrão normal de tecido intacto em 14 dias. Nos fetos do terceiro “trimestre”, o colágeno foi detectado 72h após o ferimento com deposição similar ao segundo “trimestre” observada em 7 dias, porém, com cicatriz mínima aos 14 dias. O aparecimento das fibras de colágeno nos adultos ocorreu em 7 dias e havia cicatriz típica aos 14 dias. A conclusão foi que a deposição do colágeno é mais rápida e segue o padrão do tecido intacto em fetos.

Seguindo a mesma linha, JULIA *et al.* (1993) realizaram o primeiro estudo de tensão cicatricial em fetos de coelhos, com 30 animais em cada grupo, relacionando a

resistência da cicatriz no período fetal, neonatal e adulto. Foram estudadas a tensão, dosagem de hidroxiprolina e histologia em três tipos de ferida: fechada com pontos, aberta e com uso de eletrocautério. Os resultados obtidos em fetos foram que as cicatrizes com sutura tiveram o melhor aspecto cosmético, os ferimentos abertos e com eletrocautério não cicatrizaram e as cicatrizes contiveram menos células inflamatórias e fibras colágenas. A tensão da cicatriz foi significativamente menor nos fetos que nos recém-nascidos e adultos. Também houve diferença estatística entre estes, com predomínio dos últimos. A tensão da cicatriz resultou em 20% em fetos e adultos do tecido intacto, sendo 40% em recém-nascidos. Em adultos, a concentração da hidroxiprolina encontrava-se mais elevada que nos fetos e recém-nascidos.

2.1.2 Falha da Cicatrização

Qualquer falha ou extensão dos tempos da cicatrização tecidual pode acarretar retardo ou ausência do fechamento da ferida (WITTE e BARBUL, 1997).

A cicatrização dos diversos tecidos difere em força e intensidade, apesar de o processo básico de reparo ser equivalente. Vasos sanguíneos e trato gastrointestinal, que são estruturas tubulares, necessitam que a integridade da luz seja mantida até que a anastomose adquira força suficiente para evitar o aparecimento de sangramentos ou fístulas. Já as feridas de parede abdominal necessitam de resistência à tração exercida pelos tecidos vizinhos, a fim de evitar deiscências, eviscerações e hérnias incisionais, processos associados à significativa morbidade e mortalidade.

O estado nutricional tem sido associado à cicatrização adequada por diversos autores. CAMPOS, MEGUID e COELHO (1996) discutiram sobre os fatores que influenciam os resultados em pacientes portadores de fístulas gastrintestinais e citam como favoráveis ao fechamento espontâneo e sobrevida, dentre outros, a nutrição adequada. Em 1997, THORNTON e BARBUL revisaram a cicatrização do trato gastrointestinal e os fatores determinantes do seu sucesso, tais como o suprimento sanguíneo local, técnica cirúrgica, presença de sepse, radioterapia, uso de

imunossupressores, idade e nutrição. Demonstraram que há relação inversa entre a cicatrização e a desnutrição, sendo fator importante a perda de peso.

No pós-operatório das laparotomias, independente da incisão utilizada, podem ocorrer hérnias incisionais em 2 a 8% dos casos (AKMAN, 1962).

A análise recente de 18.133 casos, publicada por CARLSON (1997), apresenta uma incidência de 1,2%, não demonstrando tendência decrescente em relação às revisões anteriores. A avaliação da deiscência da parede abdominal em crianças, publicada por WALDHAUSEN e DAVIES (2000) apresenta uma incidência de 0,4% em 2.785 laparotomias, comparável à encontrada na literatura, entre 0,2 e 3,37%. A importância na redução das deiscências de ferida está intimamente relacionada com a alta taxa de morbidade e mortalidade, 29% em adultos (RIOU; COHEN; JOHNSON JR, 1992) e 8 a 19,2% em crianças (WALDHAUSEN e DAVIES, 2000). Estudos da deiscência das feridas têm demonstrado que diversos fatores influenciam este acontecimento, entre eles, a presença da desnutrição.

2.2 DESNUTRIÇÃO

A definição para desnutrição é complexa, não havendo uma descrição que possa atender às diversas manifestações clínicas e faixas etárias atendidas. JELLIFE (1966) descreveu-a como um estado mórbido secundário a uma deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes essenciais. Em 1971, o Comitê de Nutrição da Organização Mundial de Saúde (OMS) procurou unificar o conceito como “desnutrição protéico-calórica” abrangendo todos os graus desta e as faixas etárias atingidas.

2.2.1 Desnutrição Protéico-calórica

A desnutrição protéico-calórica foi identificada há mais de um século e vem sendo amplamente estudada. Inicialmente foi descrita em crianças de países subdesenvolvidos e, anos após, foi constatada em pacientes internados em hospitais de países industrializados (CORREIA, 2001). O trabalho clássico de STUDLEY (1936) mostrando que pacientes portadores de úlcera duodenal submetidos a tratamento cirúrgico apresentavam uma mortalidade maior quando seu peso habitual reduzia-se em mais de 20% no pré-operatório, abriu novos horizontes para o melhor preparo pré-operatório com intuito de aumentar a sobrevida.

Estudos em animais promoveram mudanças fundamentais no conhecimento da cicatrização na vigência da desnutrição. PEACOCK (1960) examinou a tensão da cicatriz em ratos nutridos e desnutridos, através da ruptura da parede por tração, encontrando redução significativa desta nos animais debilitados.

KOBAK *et al.* (1974) estudaram a relação entre a deficiência de proteínas prolongada (três meses) e a tensão das cicatrizes abdominais em ratos adultos e concluíram que ratos desnutridos necessitavam de uma força três vezes menor para a ruptura da parede abdominal entre o quinto e sétimo dia de pós-operatório, quando comparados a ratos com dieta protéica adequada. Para descartar a importância do peso (30 % menor nos ratos desnutridos) como fator responsável pela diferença da força de ruptura, o trabalho analisou também um grupo de ratos com nutrição normal e peso equivalente ao grupo de ratos desnutridos e encontrou nestes uma força de ruptura semelhante ao grupo de ratos normais, ou seja, com dieta protéica adequada. LINDSTEDT e SANDBLOM (1975) revisaram a literatura comparativa da cicatrização em animais obtendo melhores resultados em porcos, moderados em coelhos e cicatrizes de força equivalente em humanos e ratos. Ainda, ratos jovens apresentavam maior força tênsil quando comparados a adultos e idosos.

Desde os anos 60, o conhecimento da influência da desnutrição no paciente cirúrgico vem aumentando à custa do desenvolvimento da nutrição parenteral total.

IRVIN (1978) desnutriu 60 ratos por até oito semanas com dieta isenta de proteínas e realizou laparotomia mediana, incisão e sutura do cólon esquerdo, em subgrupos de 10 animais na primeira, terceira, quinta, sétima e oitava semanas. No sétimo dia de pós-operatório de cada subgrupo, mediu as forças de ruptura da anastomose, fáschia e pele obtendo reduções progressivas destas a cada data avaliada, porém, significativas após oito semanas, com diminuição de 77% no cólon, 85% da força fascial e 61% da pele, quando comparada a ratos nutridos (grupo controle). Encontrou ainda redução de 37% (sétima semana) e 44% (oitava semana) do peso dos ratos desnutridos. Para complementar o estudo, 10 ratos com inanição protéica (sete semanas) foram alimentados com suplemento de aminoácidos por uma semana e operados. No sétimo dia de pós-operatório, apresentaram força de ruptura da fáschia de 70% em relação aos ratos nutridos, demonstrando resposta positiva a hiperalimentação protéica. Não houve diferença nos grupos quanto à mensuração da hidroxiprolina, exceto na parede abdominal dos ratos hiperalimentados, que se mostrou elevada, sugerindo aumento da síntese de colágeno.

A análise da força de explosão em ratos nutridos, desnutridos e desnutridos que utilizaram hormônio do crescimento durante três dias no pré-operatório e cinco dias após a cirurgia foi publicada por ZAIZEN *et al.* (1990a). A desnutrição foi induzida por ingestão de dieta com 5,5% de proteína por oito semanas. Após laparotomia mediana, todos os animais foram mantidos com dieta padrão. A força de explosão foi medida no terceiro, sexto e 14º dia de pós-operatório. Glicose, proteínas totais, albumina e pré-albumina foram dosadas nos três grupos. Os resultados demonstraram ganho de peso após a cirurgia no grupo dos desnutridos, em contraste com a perda inicial vista no grupo controle. As concentrações de albumina e pré-albumina no dia da cirurgia estavam menores nos ratos desnutridos e no sexto dia de pós-operatório equiparam-se aos nutridos. Aos seis dias, a força foi estatisticamente maior nos

animais desnutridos em uso do hormônio de crescimento, seguida pelos ratos nutridos e desnutridos. No 14º dia, as forças dos três grupos foram equivalentes. Dando seqüência à pesquisa, os mesmos autores (ZAIZEN *et al.*, 1990b) alimentaram ratos com dieta hipoprotéica por oito semanas e os dividiram em três grupos: desnutridos, desnutridos em uso de hormônio do crescimento por cinco dias após a cirurgia e desnutridos recuperados com dieta padrão três dias antes do ato operatório, tendo ainda ratos com nutrição normal como controle. No pós-operatório, todos os animais ingeriram dieta padrão. Seis dias após laparotomia mediana, a força de explosão foi medida e mostrou-se maior nos animais recuperados, equivalente nos nutridos e desnutridos em uso de hormônio e menor nos desnutridos. O ganho de peso pós-operatório, semelhante nos desnutridos e desnutridos em uso de hormônio, superou o ganho dos animais controle.

ATKINSON *et al.* (1992) compararam ratos desnutridos em uso de corticóide com igual grupo onde foi acrescentado uso de hormônio do crescimento, com ratos desnutridos, tendo como controle ratos nutridos. Durante oito semanas, os animais foram desnutridos com 5,5% de proteína e nos grupos em uso de corticóide, este foi administrado durante três semanas do pré-operatório e cinco dias do pós. O grupo que usou hormônio do crescimento, fê-lo por cinco dias após o procedimento cirúrgico. Dieta padrão foi instituída em todos depois da cirurgia. A força de explosão foi testada no sexto dia de pós-operatório e resultou em índices estatisticamente maiores nos grupos de ratos desnutridos em uso de corticóide e hormônio do crescimento e de nutridos, seguida pelos desnutridos apenas e desnutridos em uso apenas de corticóide. O ganho de peso pós-operatório foi maior no grupo em uso de hormônio do crescimento, sendo significativa esta diferença em relação aos outros grupos em estudo.

A análise quantitativa do colágeno em ratos submetidos à desnutrição protéica, publicada por MISTRY *et al.* (1994), foi realizada através do implante de cilindros de Gore-tex[®] no dorso dos animais que foram sacrificados após 7, 14 e 21 dias. Proteína

total, albumina e hematócrito foram dosados, bem como, contagem de células brancas e vermelhas. Os dados significantes obtidos foram que ratos com dietas sem proteína perderam peso, reduziram a proteína total, apresentaram elevação na contagem das células brancas no sétimo dia e decréscimo do acúmulo do colágeno nos dias 7 e 21, sendo este igual ao grupo controle no 14º dia. Os autores justificaram a redução do colágeno depositado aos sete dias conseqüente do redirecionamento dos aminoácidos para a produção das proteínas de fase aguda no fígado. Na segunda semana, a cicatrização tornou-se prioridade e os aminoácidos e demais nutrientes migraram para esta região mantendo a deposição do colágeno e levando a redução sérica dos níveis de albumina. Após 21 dias, a desnutrição prolongada espoliou a ferida cirúrgica e fígado.

EMERY e SANDERSON, em 1995, pesquisaram em ratos os efeitos da restrição dietética na síntese protéica e cicatrização pós-operatória em dois experimentos. No primeiro, durante sete dias alimentaram 16 ratos com 58% da dieta do grupo controle (16 animais). Submeteram a metade dos animais de cada grupo à laparotomia mediana e o restante apenas à anestesia. Os animais do grupo de restrição dietética foram mantidos neste regime depois do procedimento. Após 48 horas, mensuraram a síntese protéica através da técnica de GARLICK, MCMURLAN e PREEDY (1980) na área da cirurgia e no músculo gastrocnêmio. O experimento seguinte utilizou o mesmo regime dietético e cirurgia em 16 ratos que permaneceram em gaiolas metabólicas e, após sete dias, foram sacrificados e avaliados quanto à síntese protéica, tensão e dosagem de hidroxiprolina no sítio cirúrgico. Os resultados da restrição dietética foram: perda de peso, balanço nitrogenado negativo e déficit da massa protéica muscular fora da cicatriz. No entanto, não houve diferença na síntese protéica da ferida (aos dois e sete dias), na tensão (sete dias) e na dosagem da hidroxiprolina (sete dias). Como conclusão, o processo cicatrizante não foi afetado pela desnutrição crônica moderada.

2.2.2 Desnutrição e Gestação

ZAMENHOF, VAN MARTHENS e GRANEL (1971) pesquisaram as causas para o aumento do peso na segunda fase da gestação de ratas desnutridas e concluíram ser devido ao crescimento dos conceptos e da placenta a partir do 15º dia de gestação. TONETE *et al.* (1983a), estudando as repercussões da desnutrição materna sobre o ganho de peso, tempo de gestação e número de filhotes em 127 ratas prenhas divididas em quatro grupos: desnutridas na primeira metade da gestação, desnutridas na segunda fase da gestação, desnutridas toda a gestação e nutridas, encontraram perda de peso progressiva das ratas prenhas desnutridas durante toda a gestação, sem recuperação ao final desta (perda média de 5 g). As ratas desnutridas na segunda fase apresentaram ganho de 37% do peso observado no grupo controle, enquanto o grupo desnutrido na primeira metade não diferiu deste. O período gestacional foi maior, assim como a mortalidade perinatal, nas ratas desnutridas durante toda a gestação. O número de conceptos foi menor no grupo desnutrido total, provavelmente devido ao abortamento ou à reabsorção fetal, uma vez que apenas 33% destas ratas quando prenhas chegaram ao termo, enquanto isto ocorreu em 78% das ratas do grupo controle. Ainda TONETE *et al.* (1987) observaram o balanço nitrogenado de ratas gestantes e não gestantes submetidas a diferentes períodos de desnutrição protéico-calórica e encontraram nas ratas prenhas desnutridas em todo o período gestacional, perda média de 16 g do peso inicial na primeira metade da gestação e ganho de 19 g na metade seguinte. As ratas desnutridas durante a primeira metade da gestação apresentaram perda inicial semelhante ao grupo anteriormente citado, porém, com boa recuperação, inclusive ultrapassando o ganho de peso do grupo controle ($p < 0,01$), que foi progressivo. O comportamento do grupo desnutrido na segunda fase foi inicialmente semelhante ao controle, com pequeno acréscimo na fase restritiva (média de 3 g), totalizando um ganho global de apenas 42% do apresentado pelas ratas prenhas controles. O balanço nitrogenado esteve negativo nas fases de restrição protéica, sendo a retenção de nitrogênio maior nos grupos gestantes.

BARBOSA *et al.* (1995) realizaram experimento sobre a influência da nicotina e da desnutrição em 80 ratas gestantes e seus conceptos. Os animais foram divididos em grupo nutrido, subgrupo controle, infusão de placebo e infusão de nicotina (duas amostras), e desnutridos com subgrupos equivalentes. Os achados em relação ao ganho de peso materno mostraram decréscimo significativo do grupo desnutrido, todos seus subgrupos e do grupo

nutrido com uso de nicotina em relação ao grupo nutrido controle. O peso da placenta, fígado e pulmões do grupo nutrido controle foi maior comparado aos demais grupos. Os recém-nascidos desnutridos originários de todos os subgrupos e seus órgãos pesaram menos que o seu controle nutrido. Os autores concluem que a desnutrição por ingesta durante a gestação leva à redução do peso do recém-nascido e de seus órgãos, provavelmente, pela diminuição do tamanho celular.

Em 1999, RUGDE *et al.* analisaram o papel da placenta e do pâncreas fetal na fisiopatologia do retardo de crescimento intra-útero em 24 ratas prenhas com restrição dietética, observando que, em relação às ratas controle, houve redução no tamanho da placenta e consumo completo do depósito de glicogênio desta, o peso de nascimento foi estatisticamente menor e o pâncreas fetal não tinha alterações.

2.2.3 Desnutrição e Lactação

Muito tem se estudado sobre o papel da lactação sobre o recém-nascido.

LOPEZ *et al* (1983) pesquisaram os efeitos da restrição protéico-calórica em gestantes sobre as proteínas, cálcio, fósforo e magnésio plasmáticos de ratos recém-nascidos, jovens nutricionalmente recuperados (28 dias de vida) e adultos também recuperados (90 dias de vida), obtendo como resultado ausência de ganho de peso em ratas desnutridas (menos de 6 g em média). Em relação ao peso dos filhotes, estes foram significativamente menores no grupo dos desnutridos intra-útero nos três tempos estudados. Os achados referentes às proteínas plasmáticas demonstraram valores estatisticamente maiores no grupo controle gestante. A relação entre a concentração plasmática de proteínas dos recém-nascidos e suas mães foi maior (75%) nos desnutridos que no grupo dos nutridos (61%), na provável tentativa de manter níveis compatíveis com a sobrevivência, mediante maior transferência placentária ou maior síntese. As proteínas dos animais controle e recuperados jovens e adultos apresentaram comportamento igual, diferindo apenas no nascimento, quando houve preponderância dos animais nutridos. Apenas o magnésio apresentou diferença entre os dois grupos no período neonatal, estando reduzido nos animais desnutridos.

TIRAPEGUI e De ANGELIS (1985) cotejaram filhotes de ratas prenhas submetidas à dieta com 20% de caseína, 8% de caseína e 8% de proteína de milho, quanto ao peso corporal, hepático e cerebral, quanto às concentrações de proteínas total, hepática e cerebral, quanto às dosagens das transaminases e quantificações do DNA e RNA hepático e cerebral. Após a lactação, os filhotes originados de mães desnutridas foram divididos em dois subgrupos: alimentados com ração padrão (20% de caseína), denominados recuperados, e com ração contendo 8% de proteína (caseína ou milho), nomeados desnutridos. Após o sacrifício aos 51 dias, os resultados mostraram diferença estatística entre os pesos corporais, com predomínio dos nutridos ($137,53 \pm 5,42$) sobre os recuperados ($116,62 \pm 11,74$) e desnutridos ($63,00 \pm 4,69$). O peso hepático reduziu 20% no grupo alimentado com 8% de caseína, 45% no grupo alimentado com 8% de proteína de milho e 15% nos recuperados em relação ao controle. Em relação ao crescimento cerebral, houve redução significativa nos grupos mantidos em desnutrição durante todo o experimento, que também apresentaram diminuição dos valores de proteína total e transaminases. As quantificações do DNA e RNA hepático mostraram-se menor nos desnutridos com dieta à base de proteína de milho, enquanto as dosagens cerebrais dos nucleotídeos foram independentes da proteína utilizada, estando reduzido igualmente nos grupos de desnutridos e recuperados. Os autores concluíram que os desnutridos com proteína de milho foram os mais afetados e que os filhotes recuperados apresentaram melhora dos parâmetros, porém, estes permaneceram inferiores aos obtidos no grupo controle.

Com o intuito de avaliar os efeitos da desnutrição em ratos recém-nascidos sobre a quimiotaxia e aderência dos leucócitos, HARRIS *et al.* (1987) estudaram três grupos de ratos, agrupados de acordo com a dieta materna durante o período gestacional e de aleitamento, em nutridos, desnutridos e recuperados (em que a restrição foi apenas na gestação) e encontraram redução significativa das duas variáveis analisadas nos ratos desnutridos. A curva de crescimento ponderal durante a lactação mostrou-se dentro da normalidade nos ratos desnutridos e recuperados, sendo significativamente menor nos desnutridos. A dosagem da albumina sérica aos 21 dias de vida foi estatisticamente

menor nos recuperados e desnutridos comparativamente aos nutridos. Também houve predomínio dos recuperados sobre os desnutridos. Em relação às mães, não houve diferença estatística na concentração protéica do leite das nutrizes desnutridas quando comparada ao grupo das nutrizes adequadamente nutridas.

WEAVER *et al.*, em 1998, pesquisaram os efeitos da desnutrição protéica sobre a função do trato gastrintestinal de filhotes durante a gestação e lactação em 24 ratas. Os animais foram divididos em 4 grupos: desnutrição nos dois períodos, desnutrição na gestação, desnutrição na lactação e nutrição nos dois períodos. O peso dos recém-nascidos de ratas desnutridas foi 17% menor aos três dias de vida. Após a lactação, os filhotes de mães nutridas durante os dois períodos ou só na lactação pesaram mais que os amamentados por mães desnutridas durante a gestação e lactação ou somente lactação. O mesmo padrão repetiu-se aos 42 e 365 dias de vida. A desnutrição afetou o crescimento intestinal e a produção enzimática de lactase e sucrase dos filhotes amamentados por mães desnutridas nos dois períodos e só durante a lactação aos 21 dias de vida. Os autores concluíram que desnutrição intra-uterina não acarretou efeitos tardios, porém, privação protéica da nutriz levou à redução no peso corporal e dos órgãos dos filhotes aos 21 dias. No 42º dia de vida, os animais se equipararam aos controles, exceto pelo ganho ponderal, que foi menor até um ano de idade.

3 MATERIAL E MÉTODO

Para a realização do presente experimento, foram utilizados 100 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Roentia mammalia*), adultos, com 90 dias de vida, sendo 50 ratos machos e 50 ratos fêmeas, originários do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR) em Curitiba. Os animais foram mantidos em gaiolas com área de superfície de 0,12 m² e capacidade para cinco animais, por um período de 48 horas para adaptação, recebendo ração balanceada padrão denominada Nuvilab CR1[®] (Tabela 1) fornecida pela Nuvital de Curitiba e água *ad libitum*. Durante o experimento, os animais permaneceram dentro de parâmetros semelhantes ao habitat convencional quanto à umidade, temperatura, ruídos e luz, no Centro de Pesquisas do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica na Universidade Federal do Paraná.

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA CAMUNDONGOS E RATOS
- NUVILAB CR1[®] (NUVITAL)

COMPOSIÇÃO BÁSICA DO PRODUTO	
Carbonato de cálcio, farelo de milho, farelo de soja, farelo de trigo, fosfato bicálcico, cloreto de sódio, premix mineral vitamínico, aminoácido.	
Umidade (max)	12,5%
Proteína bruta (min)	22%
Cálcio (max)	1,40%
Fósforo (min)	0,80%
Vitaminas:	
A, D3, E, K3, B1, B2, B6, B12, niacina, ácido pantotênico, ácido fólico, biotina, colina.	
Microelementos:	
Ferro, zinco, cobre, iodo, manganês, selênio, cobalto.	

FONTE: National Research Council Institute of Health

As fêmeas, todas nulíparas, com peso médio de 253,5 g, foram acasaladas na proporção de 1:1 por um período de três dias e consideradas prenhas após o exame do intróito vaginal e coleta de material com pipeta da marca Biohit® com capacidade de 20 a 200µL para a verificação da presença de plug vaginal, ou seja, esperma cristalizado ao microscópio, marcando o primeiro dia de gestação. Este exame foi realizado diariamente e o resultado foi positivo em 35 ratas.

3.1 PERÍODO DE PREENHEZ

Isoladas em gaiolas individuais, com área de 0,12 m², foram divididas por sorteio em 2 grupos e identificadas conforme as dietas alimentares a serem instituídas. O grupo GN, contendo 15 animais, foi submetido à dieta alimentar padrão *ad libitum*, fornecida pelo TECPAR e o grupo GD, com 20 animais, à restrição de 50 % da dieta em relação à ingesta do grupo GN. Após a obtenção da ingestão média dos animais do grupo GN no primeiro dia de gestação, foi iniciada a restrição dietética do grupo GD no 2º dia de gestação. O cálculo da ingestão média dos animais do grupo GN foi diário para permitir a adequação da restrição dietética do grupo GD.

As ratas prenhas foram examinadas e pesadas a cada dois dias e imediatamente após o parto, aos 21 dias. Os recém-nascidos foram amamentados pelas respectivas mães. Para avaliação nutricional, foi dosada a albumina sérica colhida da cauda no último dia de gestação. Foram registrados todos os dados dos animais de cada grupo relacionados ao peso, ingesta, dia de gestação, dia do parto, número de filhotes nascidos vivos e resultado da dosagem da albumina sérica.

3.2 PERÍODO DE LACTAÇÃO

Durante a lactação todas as nutrizes foram alimentadas com dieta balanceada padrão *ad libitum* e tiveram seu peso avaliado a cada dois dias. A quantidade de ração ingerida pelos animais foi pesada diariamente. Em adição, os filhotes de cada nutriz foram individualmente pesados e medidos em seu comprimento de corpo e de cauda

no dia do nascimento, sétimo, 14º e 21º dia de lactação. Dados ocorridos durante a lactação relativos à variação da ingesta diária e do peso materno, número de filhotes sobreviventes e específicos de cada filhote foram anotados em protocolo específico.

3.3 PERÍODO DE DESMAME

Os filhotes foram desmamados no 21º dia de vida. Sessenta animais foram selecionados aleatoriamente e separados em dois grupos: grupo N, com 30 animais, produtos de mães submetidas à dieta padrão durante a gestação e lactação (GN) e grupo D, com 30 animais que foram obtidos de mães submetidas à dieta com 50% de restrição calórica durante a gestação e dieta padrão durante a lactação (GD) para serem submetidos à cirurgia imediatamente após o desmame.

3.4 CIRURGIA

Os animais foram submetidos à anestesia geral inalatória com éter etílico puro sob campânula, sem período prévio de jejum. A dose anestésica aplicada foi considerada adequada mediante observação da amplitude e frequência dos movimentos respiratórios do animal.

Após a anestesia, cada animal foi pesado, medido (Figura 1) e identificado com cortes na orelha direita ou esquerda. Foi anotado na ficha de protocolo o número de identificação da mãe e do filhote, grupo e subgrupo de cada animal, peso, sexo, comprimento do corpo, comprimento da cauda e data da cirurgia. Após a tricotomia abdominal, o animal foi colocado em decúbito dorsal com os membros em extensão fixados à mesa cirúrgica, bem como a cauda. Efetuou-se, então, a anti-sepsia tóraco-abdominal ampla com solução de polivinilpirrolidona-iodo a 10% e delimitação do abdômen com campos esterilizados. Demarcação prévia da pele, com caneta adequada da marca Codman[®], foi realizada a cada cinco mm, iniciando-se no bordo direito da incisão a fim de manter a sutura uniforme (Figura 2), conforme técnica demonstrada por SEID *et al.* (1995).

FIGURA 1 – MEDIDA DE COMPRIMENTO DE CORPO E CAUDA (cm)



A técnica cirúrgica constou, em todos os grupos, de incisão transversa supra-umbilical envolvendo todos os planos da parede abdominal, com 30 mm de extensão, iniciando-se à direita e cruzando a linha média (Figura 2).

FIGURA 2 – DEMARCAÇÃO E INCISÃO TRANSVERSA DE PELE



A diérese dos planos cuticular, aponeurótico, muscular e peritoneal iniciou-se com incisão de cinco mm a bisturi, realizada na borda lateral da laparotomia transversa. Procedeu-se, então, à ampliação da incisão com o uso de tesoura de íris no mesmo sentido da incisão da pele, totalizando abertura de 30 mm em todos os planos da parede abdominal (Figura 3).

FIGURA 3 - DIÉRESE DO PLANO MUSCULAR, APONEURÓTICO E PERITONEAL



Sem o fechamento peritoneal, foi realizada sutura contínua não-ancorada, em bloco, interessando a aponeurose e musculatura, utilizando-se poliglactina 4-0 (Figura 4). Em pele, sutura subcuticular contínua não-ancorada com poliglactina 7-0. A ferida cirúrgica foi mantida sem curativo (Figura 5).

Ao final da cirurgia, foi colhido sangue por punção intracárdica sob anestesia, com escalpe nº 27, para a mensuração da concentração sérica de albumina.

FIGURA 4 - SUTURA DO PLANO MÚSCULO-APONEURÓTICO DA
INCISÃO TRANSVERSA

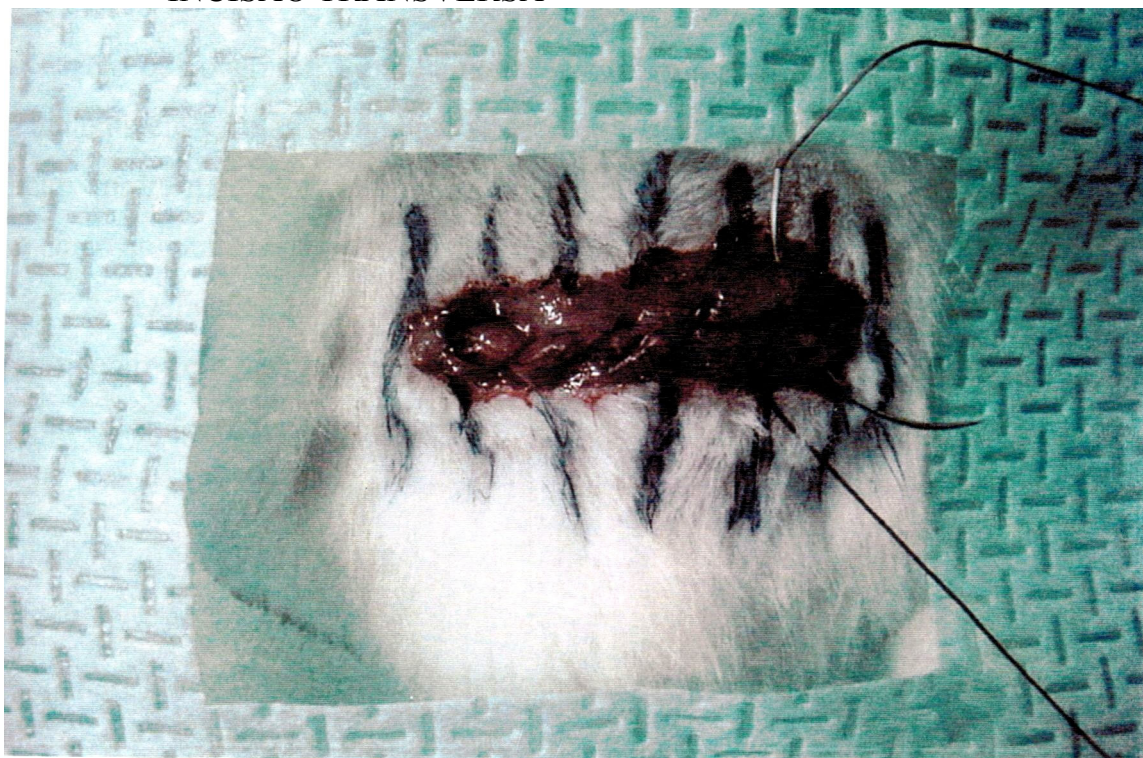


FIGURA 5 - FECHAMENTO SUBCUTICULAR DA INCISÃO TRANSVERSA



3.5 PÓS-OPERATÓRIO

No pós-operatório imediato, foi instituído jejum de 30 minutos e manutenção dos animais em gaiolas separadas. Após o período de recuperação anestésica, todos os animais foram mantidos em gaiolas com área de superfície de 0,12 m² e capacidade para cinco animais, recebendo água e ração padrão *ad libitum*.

A avaliação diária dos animais constou de pesagem, mensuração de seu comprimento de corpo e cauda, observação do aspecto da ferida operatória quanto a sangramento, infecção, deiscência de pele e/ou evisceração (dados protocolados).

3.6 MORTE DOS ANIMAIS

Os grupos N e D foram divididos aleatoriamente em 4 subgrupos, contendo 15 animais cada, segundo o procedimento a ser realizado:

SUBGRUPO 7 - animais mortos no sétimo dia de pós-operatório, sendo dividido em N7 e D7, segundo a dieta materna durante a gestação.

SUBGRUPO 21 - animais mortos no 21^o dia de pós-operatório, sendo dividido em N21 e D21, segundo a dieta materna durante a gestação.

Após o sacrifício com éter etílico puro sob campânula, os animais foram pesados, medidos em seu comprimento de corpo e cauda e avaliados quanto à presença de alterações na cicatriz cirúrgica.

3.7 PREPARO DOS FRAGMENTOS PARA ESTUDO

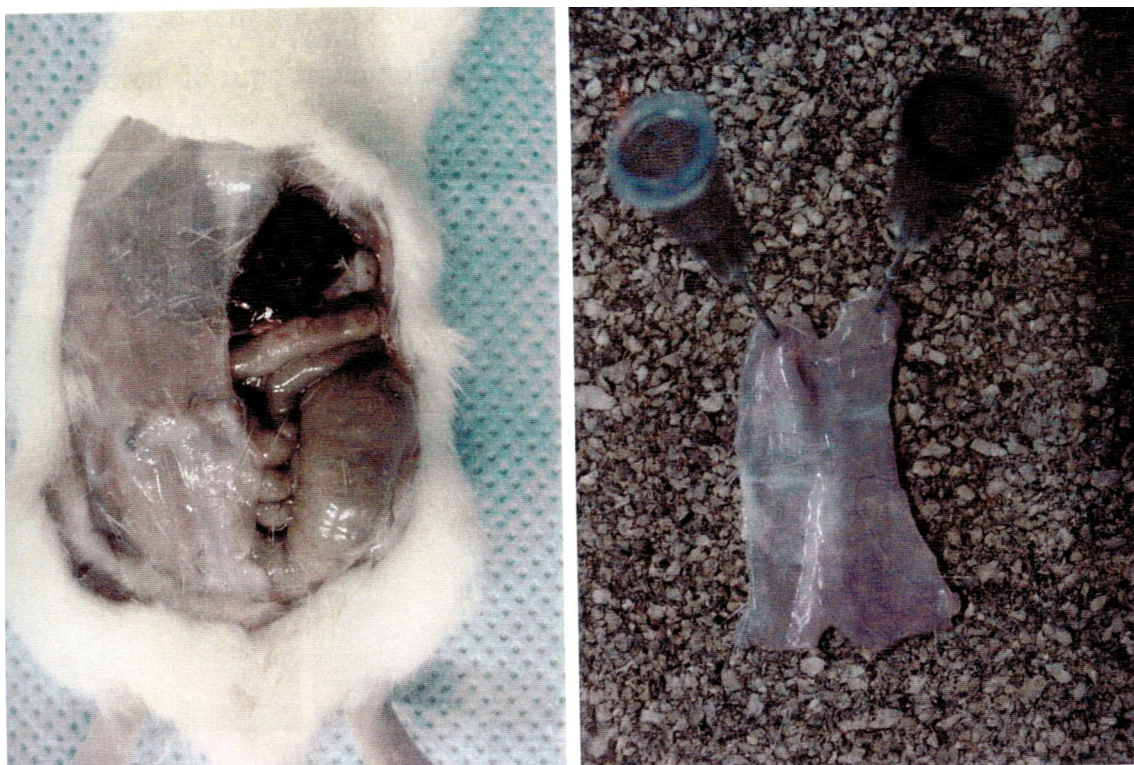
Removeu-se a parede abdominal em bloco e a cicatriz cirúrgica foi dividida em dois fragmentos, sendo um maior, contendo 25 mm de comprimento da cicatriz e 30 mm de largura, de onde se retirou a pele, o tecido celular subcutâneo e o fio de sutura da aponeurose e musculatura, encaminhado para estudo de resistência à tração.

Fragmentos menores, contendo a cicatriz com 5 mm de comprimento e 25 mm de largura foram encaminhados completos para histologia.

3.8 ESTUDO DA RESISTÊNCIA À TRAÇÃO

De cada fragmento maior da parede abdominal foi preparado um corpo de prova músculo-aponeurótico com recortes laterais na região da linha de sutura, segundo técnica descrita por NASH (1961) e KNOLMAYER *et al.* (1996). A região da linha de sutura foi medida em mm para o cálculo da área de secção (Figura 6).

FIGURA 6 - PREPARO DO RETALHO TRANSVERSO MAIOR PARA ESTUDO DA TRAÇÃO



Os corpos de prova foram acondicionados em geladeira térmica e levados de imediato para a análise a fresco (Figura 7), no sentido transverso à linha de sutura, em máquina de tração computadorizada (Figura 8), marca Instron, modelo 4467 –

Pat: 158466, com garras de pressão pneumáticas e capacidade para 3 toneladas, no Laboratório de Ensaios Mecânicos do Instituto de Tecnologia para Desenvolvimento (LACTEC). A célula de carga utilizada foi para 10 Kg e a sensibilidade de 50 gramas. A velocidade da tração utilizada foi de 100.0000 mm/min. A temperatura ambiente foi mantida constante em 22° C, com umidade relativa do ar em 50%.

Os parâmetros avaliados foram: a Força máxima, definida como a força máxima suportada pelo tecido antes do início de sua ruptura, a Força de ruptura, que é a força requerida para romper completamente um tecido ou parede sem considerar suas dimensões e a Tensão, que é medida em termos de quantidade de força suportada por unidade de área de secção, ou seja, é dependente das dimensões do tecido e permite uma comparação mais adequada entre corpos de prova retirados de espécimes diferentes. Pode ser dada em libras/polegada², quilogramas/m², quilogramas /mm² ou MPa. Tanto a força de ruptura como a máxima são medidas N ou quilogramas-força (VAN WINKLE, 1969).

FIGURA 7 - ESTUDO DE TRAÇÃO EM CORPOS DE PROVA, GRUPO N E D

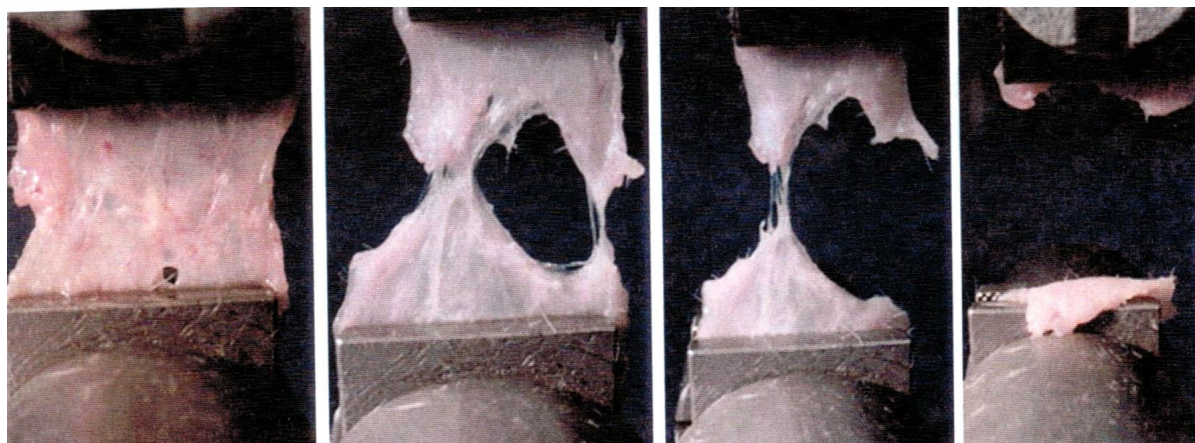
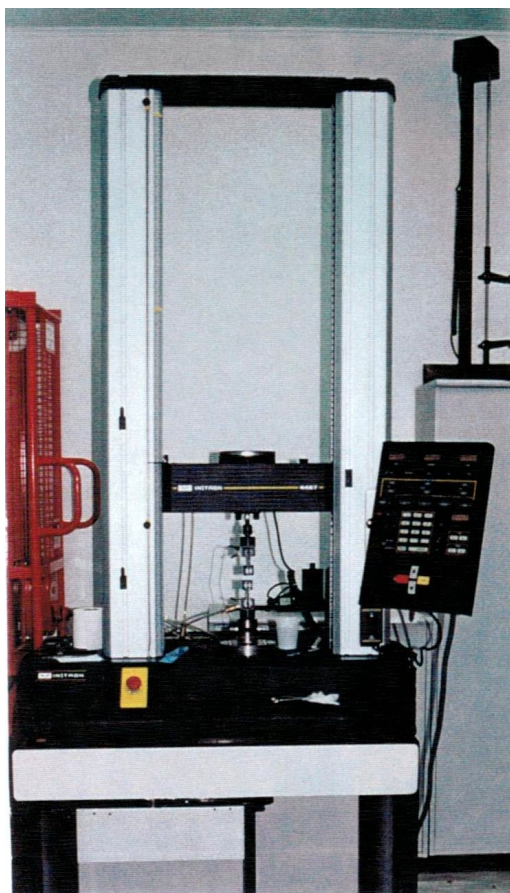


FIGURA 8 - MÁQUINA DE TRACÇÃO UTILIZADA NO EXPERIMENTO

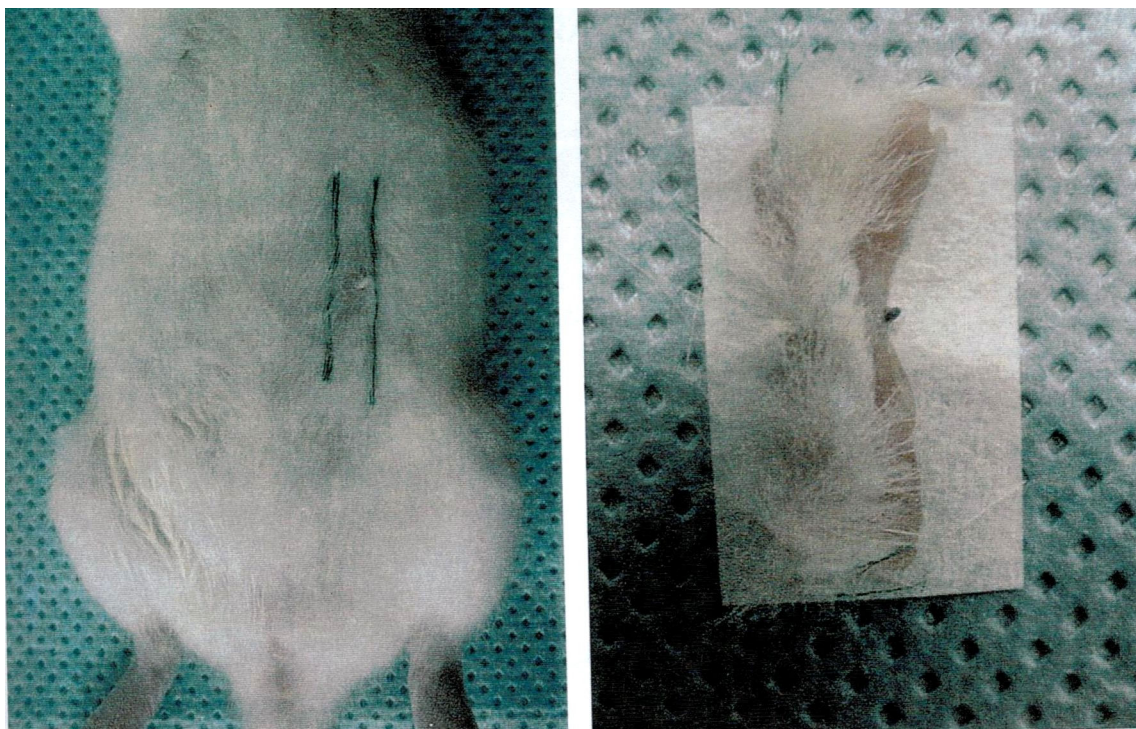


3.9 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

Os fragmentos menores, contendo a cicatriz com 5 mm de comprimento e 25 mm de largura (Figura 9), foram colocados em formol tamponado a 10% e preparados em bloco de parafina.

Os cortes de 5 μ foram preparados com coloração picrossírius, especial para marcar colágeno e com hematoxilina-eosina, para avaliação histológica.

FIGURA 9 – PREPARO DO RETALHO TRANSVERSO MENOR



3.9.1 Coloração Hematoxilina-Eosina

Os parâmetros avaliados nos cortes corados pela hematoxilina-eosina (Figura 10) foram:

- a) Espessura da camada musculatura de parede abdominal em mm
- b) Espessura da cicatriz cirúrgica em mm
- c) Largura da cicatriz cirúrgica em mm
- d) Contagem de células monomorfonucleares em nº de células/campo
- e) Contagem de células polimorfonucleares em nº de células/campo

FIGURA 10 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELA HEMATOXILINA- EOSINA (200X)



3.9.2 Morfometria do Colágeno

Os cortes histológicos foram estudados em microscópio da marca Olympus[®] sob fonte de luz polarizada, com aumento de 200x em dois campos na área de cicatrização e foram captadas por câmara Sony[®] CCD Íris, sendo enviadas ao monitor Sony[®] Trinitron colorido, digitalizadas e analisadas pelo aplicativo Image Pro Plus (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 calibragem do sistema foi baseada na densidade ótica dos pontos de resolução (pixels) que formam a imagem. Todas as lâminas foram avaliadas sob as mesmas condições de regulagem, dentro dos parâmetros exigidos pelo referido aplicativo.

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, CORSEMELLI e BRENTANI, 1978).

Com base nas percentagens de colágeno tipo I e tipo III, foi criado o índice de maturação do Colágeno - ImaC definido como a razão entre essas percentagens. Este índice varia entre zero (percentagem de colágeno tipo I = 0 e percentagem de colágeno tipo III =100) e mais infinito (percentagem de colágeno tipo I = 100 e percentagem de colágeno tipo III = 0). Valores maiores do que um indicam que a percentagem de colágeno tipo I é maior do que a percentagem de colágeno tipo III, em resumo:

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

FIGURA 11 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X)

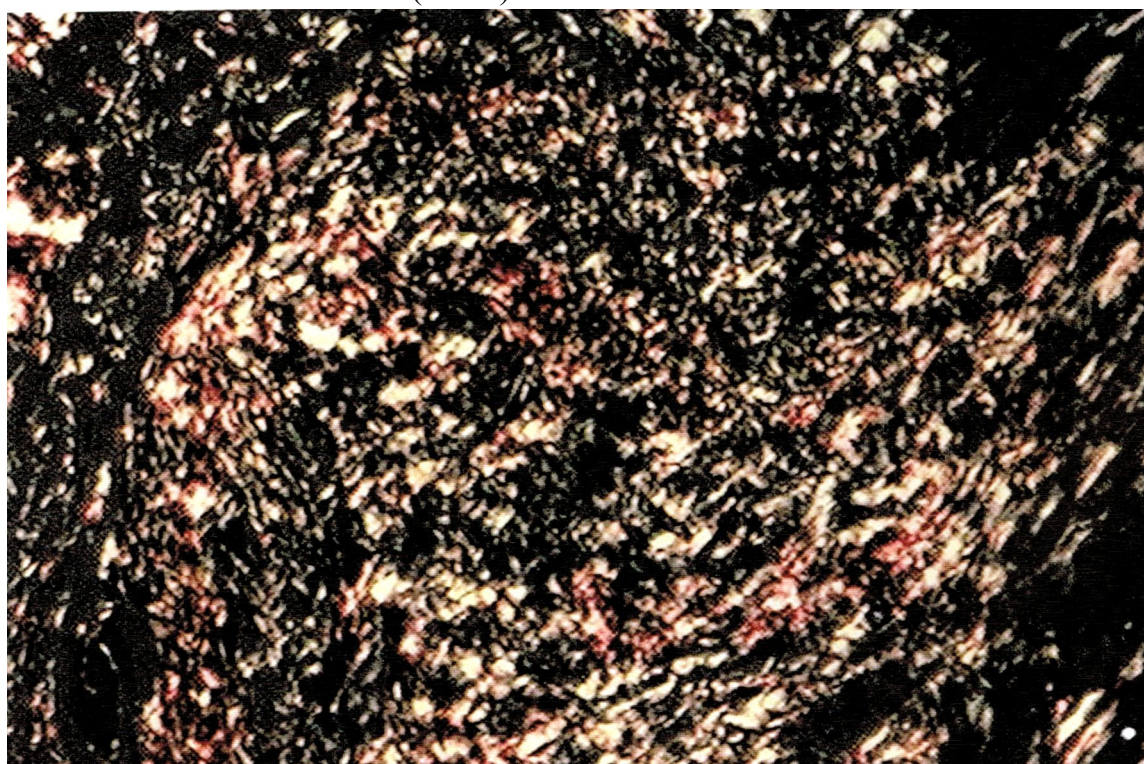


FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X), IDENTIFICANDO COLÁGENO TIPO I

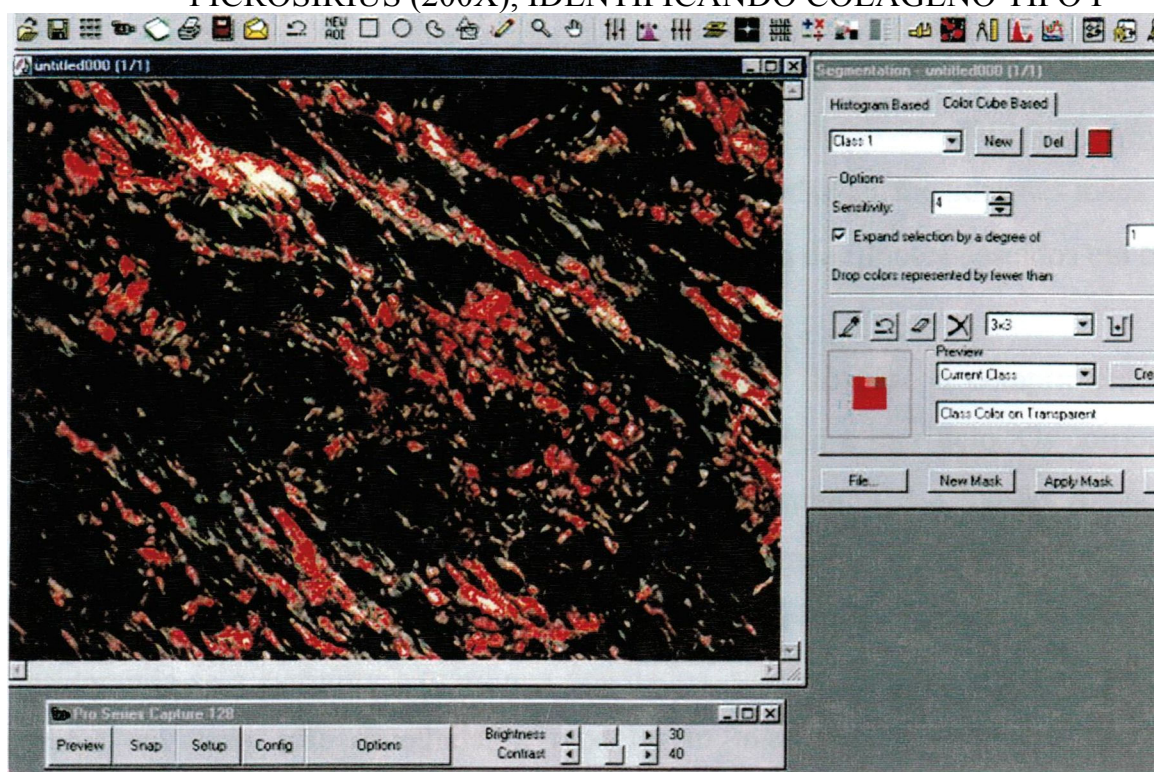
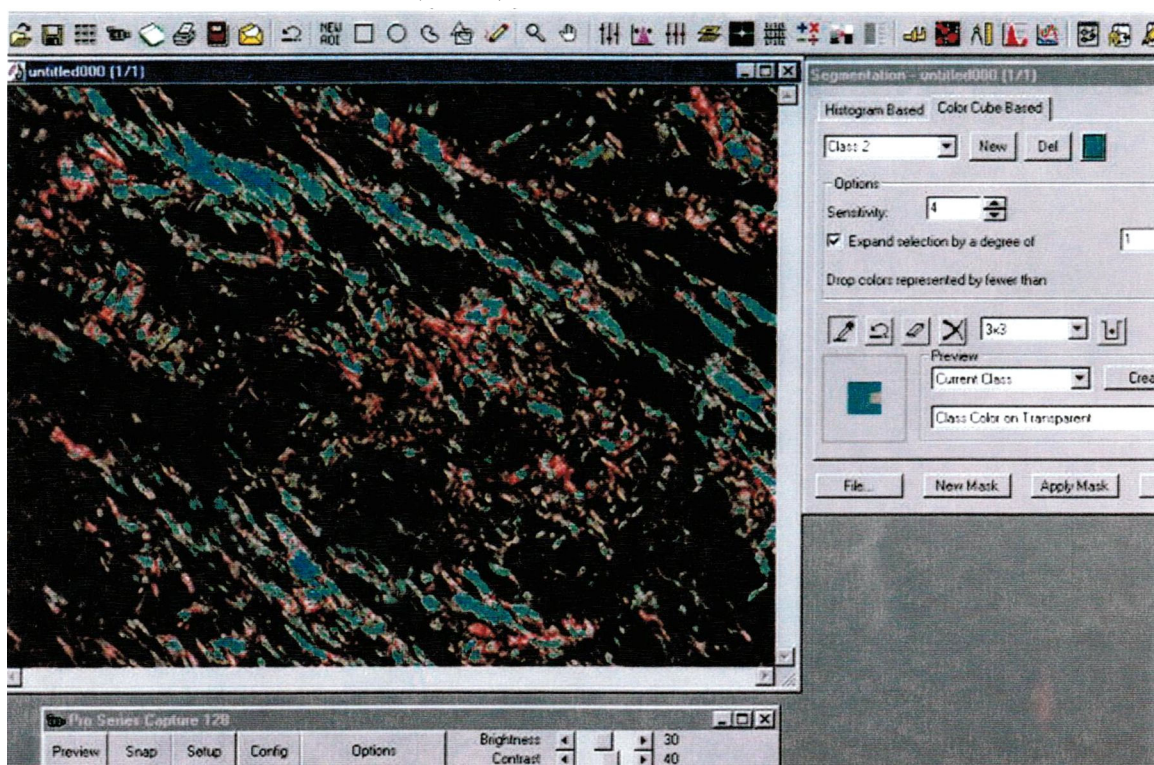


FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIA DE CORTE HISTOLÓGICO DE PAREDE ABDOMINAL DE RATO CORADO PELO PICROSÍRIUS (200X), IDENTIFICANDO COLÁGENO TIPO III



3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de Mães foi efetuada através do teste “t de *Student*” para comparar os desempenhos médios dos dois grupos N e D (Testes de Hipóteses para duas médias $H_0: \mu_D = \mu_N$ x $H_a: \mu_D \neq \mu_N$) com relação às características medidas nas mães nos períodos de gestação e de lactação, assim como o número de filhotes nascidos em cada grupo.

Em relação às crias, comparou-se a variação do peso e comprimento do corpo e cauda nos diversos momentos de lactação, cirurgia e sacrifício. Os corpos de prova foram comparados quanto à força máxima, de ruptura e a tensão. A análise anatomopatológica cotejou os dados de espessura da parede muscular, espessura e largura da cicatriz cirúrgica, contagem de células e morfometria do colágeno. Considerando-se a estrutura hierárquica dos dados, seleção de mães e depois seleção de ratos em cada mãe escolhida, a modelagem mais apropriada foi a Modelos Hierárquicos ou Multiníveis. Nestes modelos, independentemente do número de ratos utilizados, quem determina o número de repetições para o teste de grupos é o número de mães, que no estudo é bastante reduzido. Conseqüentemente, mesmo nas situações onde se espera encontrar diferença entre as médias dos dois grupos, pode-se não encontrar significância estatística por causa do pequeno número de mães (BUSSAB; MORETIN, 2002 / RAUDENBUSH; BRYK, 2002).

4 RESULTADOS

Das 50 ratas selecionadas como possíveis candidatas para o estudo, 75% delas (35 ratas) engravidaram e foram alocadas em dois grupos, GN onde dez ratas tiveram filhotes que sobreviveram e GD, com 14 ratas que originaram filhotes vivos.

Foram selecionadas de modo aleatório para o estudo quatro ratas pertencentes ao grupo GN com 46 filhotes no total e cinco ratas, totalizando 66 filhotes, originadas do Grupo GD (Tabela 2).

TABELA 2 – SELEÇÃO DOS FILHOTES PARA ESTUDO SEGUNDO O GRUPO DA MÃE E DATA DO SACRIFÍCIO

NÚMERO DE FILHOTES				
Grupo	Mãe	7 dias	21 dias	Total
N	GN2	6	2	8
N	GN8	4		4
N	GN9	2	5	7
N	GN12	3	8	11
D	GD1	7		7
D	GD12	4		4
D	GD19		7	7
D	GD33		8	8
D	GD37	4		4
Total		30	30	60

A análise inferencial foi dividida em duas partes: a primeira para a comparação entre os grupos GN e GD, levando-se em conta os dados das mães nos períodos de gestação e lactação, e a segunda, para a cotejar os grupos N e D, considerando os dados dos filhotes.

4.1 ANÁLISE DAS MÃES

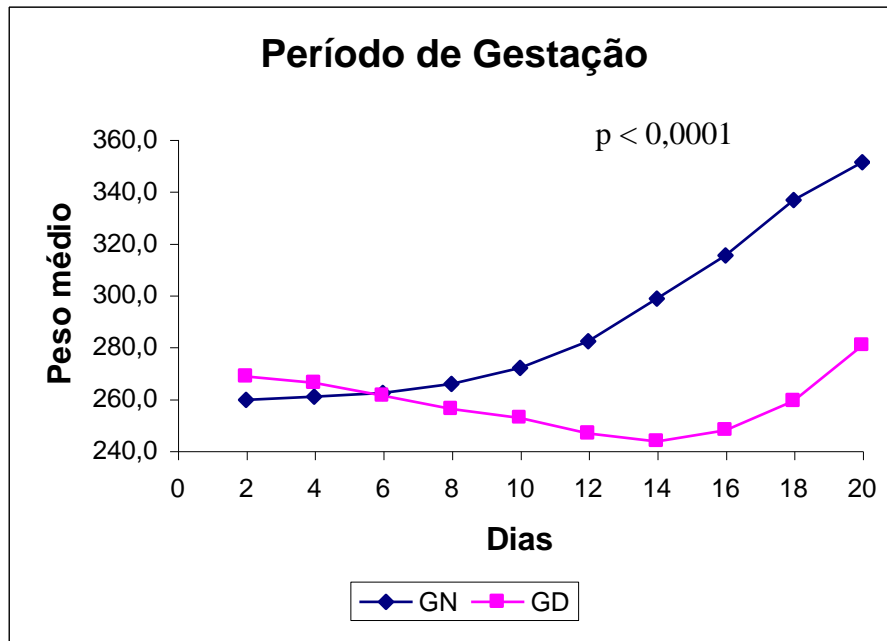
4.1.1 Período Gestacional

O gráfico (1) evidencia a evolução do peso corporal das ratas nutridas e desnutridas durante a gestação, onde se observa que os pesos iniciais não diferiram (média de $272,30 \pm 33,56$ g para as desnutridas e $272,18 \pm 26,24$ g para as nutridas, $p = 0,9953$). Entretanto, durante o experimento pode ser notado que o grupo GN apresentou acréscimo constante e progressivo do peso, totalizando um ganho médio de $91,8 \pm 8,61$ g. A instituição de desnutrição na primeira e segunda semanas de gestação levou as ratas a perderem em média $12,5 \pm 7,01$ g por semana. Na última semana, houve recuperação do peso inicial e acréscimo de $12,1 \pm 3,24$ g em média (Tabela 3).

TABELA 3 – VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA GESTAÇÃO (g)

VARIAÇÃO NO		ESTIMATIVA		
PESO	GRUPO	Média	Erro padrão	Valor de p
Semana 1	GN	6.2	2.1	0.0003
(Dia 8 – Dia 2)	GD	-12.5	1.9	
Semana 2	GN	32.8	2.7	<0.0001
(Dia 14 – Dia 8)	GD	-12.5	2.4	
Semana 3	GN	52.8	3.8	0.0179
(Dia 20 – Dia 14)	GD	37.1	3.4	
Global	GN	91.8	8,6	<0.0001
(Dia 20 – Dia 2)	GD	12.1	3,2	

GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA GESTAÇÃO



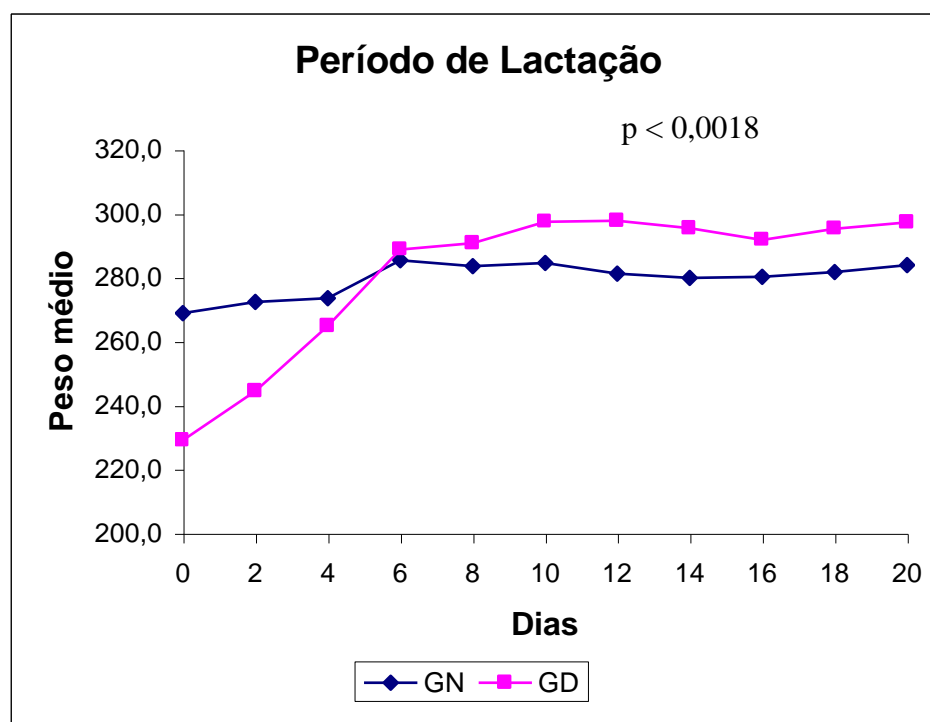
4.1.2 Período de Lactação

Durante a lactação, quando os dois grupos em estudo receberam dieta padrão *ad libitum*, houve recuperação do peso das ratas desnutridas durante a gestação (peso médio final de $354,3 \pm 26,12$ g), porém, este não se equiparou ao peso final das nutridas (peso médio final de $380 \pm 13,16$ g), com valor do p igual a 0,0018. O acréscimo de peso no grupo GD aconteceu essencialmente na primeira semana de lactação. Os resultados estão sumarizados na tabela 4 e gráfico 2, apresentados a seguir.

TABELA 4 –VARIACÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA LACTAÇÃO (g)

VARIACÃO NO PESO	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Semana 1 (Dia 8 – Dia 0)	GN	14.7	6.3	0.0008
	GD	61.7	5.6	
Semana 2 (Dia 14 – Dia 8)	GN	-3.7	4.4	0.2052
	GD	4.6	4.0	
Semana 3 (Dia 20 – Dia 14)	GN	4.1	1.9	0.4185
	GD	1.9	1.7	
Global (Dia 20 – Dia 0)	GN	15.1	8.2	0.0018
	GD	68.3	7.3	

GRÁFICO 2 - VARIACÃO DO PESO DOS GRUPOS GN E GD NA LACTAÇÃO



4.1.3 Mensuração da Concentração Sérica da Albumina

Os dois grupos também foram cotejados com relação à Albumina. As estimativas das médias foram $1,96 \pm 0,04$ g/dl para o grupo GD e $2,38 \pm 0,05$ g/dl para o grupo GN (valor considerado normal – 2,2 a 2,4g/dl). O valor p para comparação entre os dois grupos foi 0.0003, indicando que, em média, o grupo GN apresentou um nível de albumina estatisticamente superior.

4.2 ANÁLISE DOS FILHOTES

Nas tabelas e gráficos a seguir estão apresentados os resultados obtidos com a aplicação dos Modelos Hierárquicos.

4.2.1 Período de Lactação

4.2.1.1 Variáveis antropométricas

As análises do peso, comprimento do corpo e comprimento da cauda no período de lactação foram realizadas com 30 filhotes no grupo N e 30 filhotes no grupo D.

Os resultados foram resumidos nas tabelas a seguir.

Peso Corporal

Com os dados da tabela 5, abaixo expostos, pode-se concluir, ao nível de significância de 5%, que houve diferença estatística entre os dois grupos com relação ao peso médio ao nascimento ($p = 0.0003$) e ao peso médio aos sete dias ($p = 0.0313$). Os filhotes de mães nutridas apresentaram, em média, maiores pesos.

TABELA 5 - PESO DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (g)

VARIACÃO DO PESO	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Peso ao nascimento	N	5.8	0.1	0.0003
	D	4.5	0.1	
Peso aos 7 dias	N	11.9	0.3	0.0313
	D	10.8	0.3	
Peso aos 14 dias	N	20.7	0.7	0.9217
	D	20.6	0.7	
Peso no desmame	N	32.5	1.1	0.0605
	D	29.3	1.0	
Ganho de peso (desmame – nascimento)	N	26.7	1.0	0.1960
	D	24.8	0.9	

Comprimento do Corpo

Houve diferença estatística entre os dois grupos (significância de 5%), com relação ao comprimento do corpo médio ao nascimento ($p=0.0003$). Os filhotes das mães nutridas apresentaram, em média, maior comprimento do corpo. Nos outros três momentos, os filhotes dos dois grupos tiveram o mesmo comportamento. Os filhotes do grupo GD tiveram ganho médio maior ($p = 0.0080$) de comprimento do corpo (Tabela 6).

Comprimento da Cauda

Em todos os instantes de avaliação, a comparação entre o comprimento médio da cauda dos dois grupos foi, estatisticamente não significativa (Tabela 7).

TABELA 6 - COMPRIMENTO DO CORPO DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (cm)

VARIACÃO DO		ESTIMATIVA		
COMPR. DO CORPO	GRUPO	Média	Erro padrão	Valor de p
Comprimento do corpo ao nascimento	N	5.2	0.1	0.0003
	D	4.6	0.1	
Comprimento do corpo aos 7 dias	N	6.3	0.1	0.1133
	D	6.1	0.1	
Comprimento do corpo aos 14 dias	N	7.8	0.1	0.3458
	D	7.6	0.1	
Comprimento do corpo no desmame	N	10.2	0.1	0.5599
	D	10.0	0.1	
Ganho de comprimento (desmame – nascimento)	N	4.9	0.1	0.0080
	D	5.4	0.1	

TABELA 7 - COMPRIMENTO DA CAUDA DOS FILHOTES - GRUPOS N E D NA LACTAÇÃO (cm)

VARIACÃO DO		ESTIMATIVA		
COMPR. DA CAUDA	GRUPO	Média	Erro padrão	Valor de p
Comprimento da cauda aos 7 dias	N	2.6	0.1	0.8454
	D	2.6	0.1	
Comprimento da cauda aos 14 dias	N	4.2	0.2	0.3720
	D	4.0	0.1	
Comprimento da cauda no desmame	N	6.0	0.2	0.6554
	D	5.9	0.2	

4.2.2 Análise no 7º dia de Pós-operatório – Subgrupos N7 e D7

Este estudo estatístico foi realizado em 30 animais, 15 pertencentes ao grupo N e 15 ao grupo D, mortos no sétimo dia de pós-operatório.

TABELA 8 – PESO (g), COMPRIMENTO DO CORPO (cm) E COMPRIMENTO DA CAUDA (cm) DOS SUBGRUPOS N7 E D7

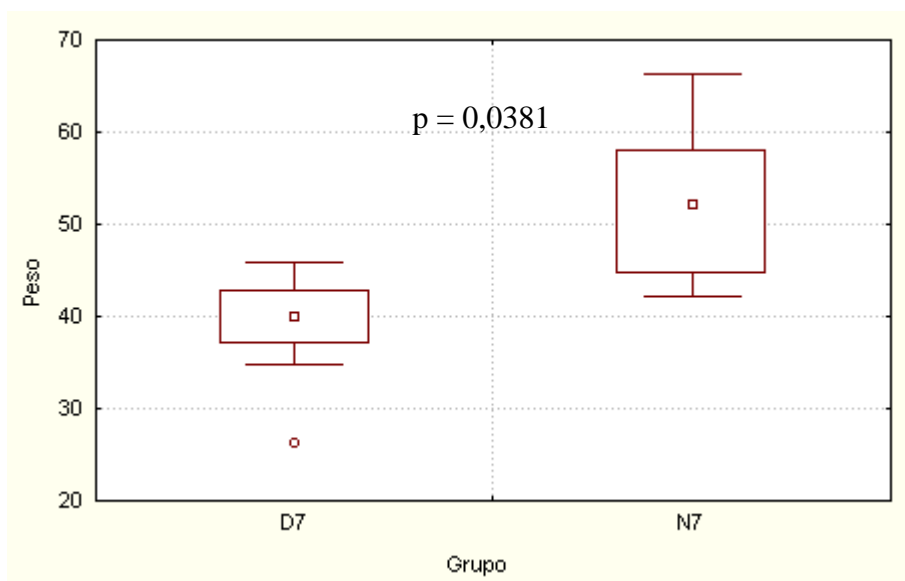
CARACTERÍSTICA	GRUPO	Estimativa		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Peso na	N7	50.9	2.7	0.0381
morte dos animais	D7	39.5	3.0	
Ganho de peso	N7	18.2	2.61	0.1809
(morte– desmame)	D7	12.0	2.94	
Comprimento do corpo	N7	12.04	0.20	0.6506
na morte dos animais	D7	11.90	0.22	
Ganho de Comp. do Corpo	N7	1.85	0.04	0.0410
(morte – desmame)	D7	1.99	0.04	
Comprimento da cauda	N7	7.52	0.15	0.7760
na morte dos animais	D7	7.59	0.17	
Ganho de Comp. da cauda	N7	1.57	0.04	0.0005
(morte – desmame)	D7	1.99	0.04	

4.2.2.1 Variáveis antropométricas

Peso Corporal

O peso mostrou um resultado estatisticamente significativo após sete dias com $p = 0,0381$ (Tabela 8). O ganho de peso observado neste período não diferiu entre os grupos analisados. O desvio padrão dos subgrupos N7 e D7 foi igual a 7,28 e 4,97, respectivamente. A distribuição dos valores do grupo dos N7 estava levemente assimétrica em direção aos valores maiores. Os resultados estão sumarizados no gráfico 3.

GRÁFICO 3 – ANÁLISE DO PESO DOS SUBGRUPOS N7 E D7



Comprimento do corpo

Entre os grupos, não houve diferença em relação ao comprimento do corpo, $p = 0,6506$. Em termos de ganho, o comprimento do corpo do subgrupo D7 apresentou resultado estatisticamente significativo com p igual a 0,0410 (Tabela 8).

O desvio padrão dos subgrupos N7 e D7 foi respectivamente 0,57 e 0,53.

Comprimento da cauda

Como pode ser visto na tabela 8, a comparação entre o comprimento da cauda dos dois grupos não foi significativa. O acréscimo no comprimento da cauda no subgrupo D7 foi significativamente maior, $p = 0,0005$. O desvio padrão dos subgrupos N7 foi 0,45 e D7 igual a 0,43.

4.2.2.2 Mensuração da concentração sérica da albumina

A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi $2,19 \pm 0,14$ g/dl e para o grupo dos nutridos igual a $2,24 \pm 0,15$ g/dl, com erro padrão de 0,04 para os dois grupos e valor do p igual a 0,4166.

4.2.2.3 Variáveis de força e tensão

Os resultados obtidos nos estudos de tração estão sumarizados na tabela 9 e nos gráficos 4, 5 e 6, a seguir. Cada variável será discutida separadamente.

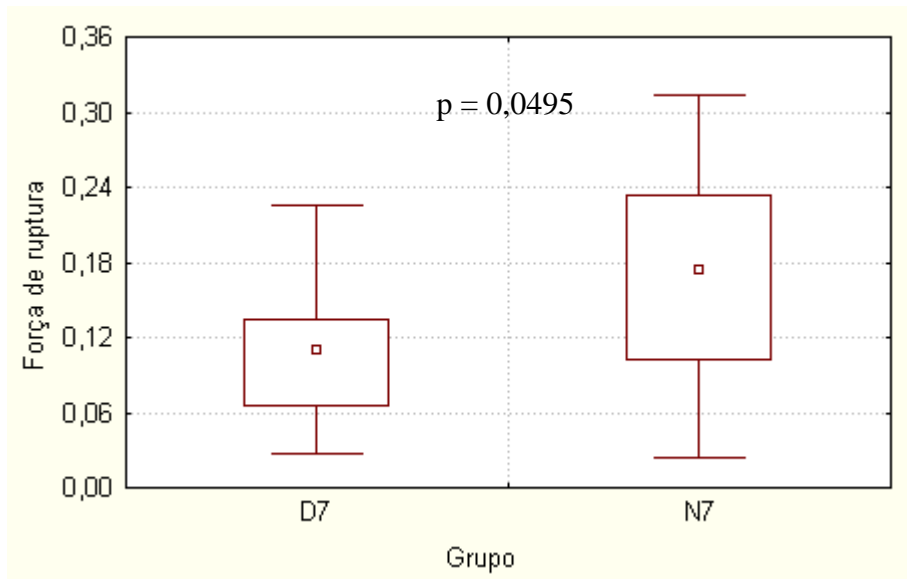
TABELA 9 - VARIÁVEIS DE FORÇA (Kgf) E TENSÃO (Kgf/mm²) DOS SUBGRUPOS N7 E D7

CARACTERÍSTICA	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Tensão	N7	0.024	0.003	0.0503
	D7	0.019	0.002	
Força de Ruptura	N7	0.173	0.006	0.0495
	D7	0.112	0.008	
Força Máxima	N7	0.479	0.031	0.0061
	D7	0.281	0.031	

Força de Ruptura

A força de ruptura média para os nutridos foi maior do que para os filhotes desnutridos intra-útero. A média para o subgrupo N7 igual a $0,173 \pm 0,006$ Kgf e para o subgrupo D7 foi $0,112 \pm 0,008$ Kgf com valor do p igual a 0,0495 (Tabela 9 e Gráfico 4).

GRÁFICO 4 – FORÇA DE RUPTURA DOS SUBGRUPOS N7 E D7

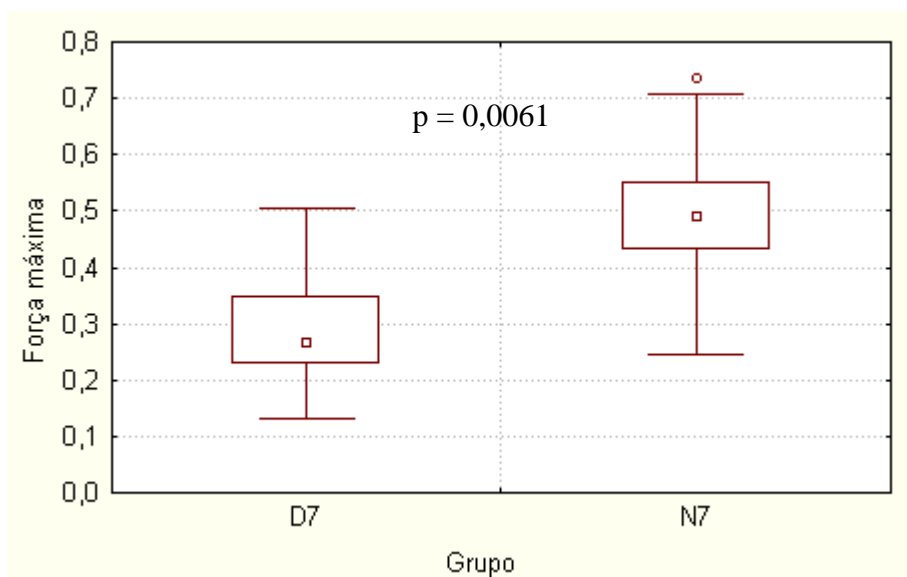


Força Máxima

Pode-se concluir que existe uma diferença significativa ($p = 0,0061$) entre os dois grupos com relação à característica força máxima. A média para o subgrupo D7 foi $0,281 \pm 0,031$ Kgf e para o N7 igual a $0,479 \pm 0,031$ Kgf (Tabela 9).

No grupo D7, a distribuição dos valores foi levemente assimétrica à direita, ou seja, em direção aos valores maiores de força de ruptura (Gráfico 5).

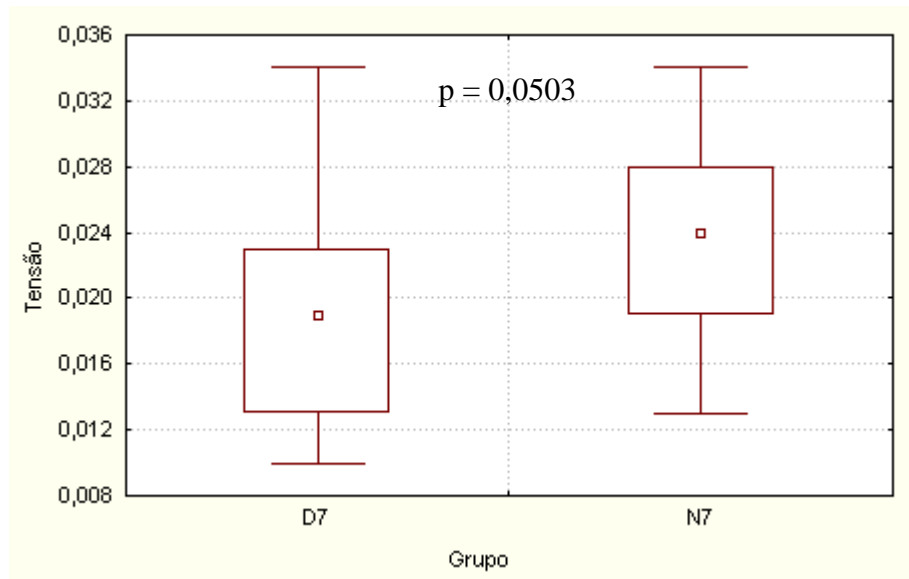
GRÁFICO 5 - FORÇA MÁXIMA DOS SUBGRUPOS N7 E D7



Tensão

A média para o grupo dos nutridos foi maior, $0,024 \pm 0,003 \text{ Kgf/mm}^2$ que para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero, $0,019 \pm 0,002 \text{ Kgf/mm}^2$ (Tabela 9 e Gráfico 6), porém marginalmente significativa com $p = 0,0503$.

GRÁFICO 6 - TENSÃO DOS SUBGRUPOS N7 E D7



4.2.2.4 Variáveis anatomopatológicas

Os valores resultantes da análise das variáveis anatomopatológicas estão resumidos na tabela 10.

TABELA 10 - VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS - SUBGRUPOS N7 E D7

CARACTERÍSTICA	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Muscular – Espessura (cm)	N7	0.601	0.036	0.8543
	D7	0.611	0.037	
Cicatriz – Espessura (cm)	N7	1.105	0.104	0.5537
	D7	1.009	0.109	
Cicatriz –Largura (cm)	N7	0.779	0.086	0.6678
	D7	0.724	0.086	
Monomorfonucleares (nº de células/campo)	N7	49.6	8.4	0.3397
	D7	62.1	8.4	
Polimorfonucleares (nº de células/campo)	N7	4.8	1.9	0.2790
	D7	8.1	1.9	
Colágeno tipo I (%)	N7	48.34	5.98	0.3187
	D7	57.69	5.98	
Colágeno tipo III (%)	N7	51.66	5.98	0.3187
	D7	42.31	5.98	

Espessura da Camada Muscular da Parede Abdominal

A espessura da camada muscular média foi praticamente igual para os dois grupos. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi igual a $0,611 \pm 0,17$ cm e para o grupo dos nutridos igual a $0,601 \pm 0,15$ cm, $p = 0,8543$ (Tabela 10).

Espessura da Cicatriz Cirúrgica da Parede Abdominal

Para a espessura da cicatriz cirúrgica não se pode concluir que exista alguma indicação de diferença entre os dois grupos, apesar de a média ser levemente maior para o grupo N, igual a $1,105 \pm 0,48$ cm. Para o grupo D foi $1,009 \pm 0,36$ cm, com valor de p igual a $0,5537$ (Tabela 10).

Largura da Cicatriz Cirúrgica da Parede Abdominal

A medida transversal da cicatriz cirúrgica média foi praticamente igual para os dois grupos ($p = 0,6678$). Para o grupo D foi de $0,724 \pm 0,34$ cm e para o grupo N igual a $0,779 \pm 0,43$ cm (Tabela 10).

Células Monomorfonucleares

A contagem de células monomorfonucleares média foi maior para o grupo D. Para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi $62,1 \pm 36,8$ células/campo e para os nutridos de $49,6 \pm 30,3$ células /campo, com valor do $p = 0,3397$ (Tabela 10).

Células Polimorfonucleares

A média para os filhotes desnutridos intra-útero foi maior, $8,1 \pm 8,7$ células/campo, que para os nutridos, $4,8 \pm 6,4$ células/campo, porém, sem significância, com $p = 0,2790$ (Tabela 10).

A distribuição dos valores dos grupos N e D estava assimétrica à direita, em direção aos valores maiores de células.

Morfometria do Colágeno

O depósito médio de colágeno tipo I foi maior para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi igual a $57,69 \pm 8,06$ e para o grupo dos nutridos foi igual a $48,34 \pm 6,65$, $p = 0,3187$ (Tabela 10).

A distribuição dos valores do grupo dos nutridos tendeu a uma assimetria à esquerda, isto é, existe uma maior concentração nos valores altos de colágeno tipo I, enquanto no grupo dos filhotes desnutridos intra-útero existe uma assimetria para valores menores de colágeno tipo I.

O colágeno tipo III médio foi maior para o grupo dos nutridos. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi igual a $42,31 \pm 26,85$, e para o grupo dos nutridos foi igual a $51,66 \pm 20,67$, $p = 0,3187$ (Tabela 10).

4.2.3 Análise no 21º dia de pós-operatório – Subgrupos N21 e D21

A análise estatística foi realizada em 30 animais, 15 pertencentes ao grupo N e 15 ao grupo D, mortos no 21º dia de pós-operatório. Os resultados obtidos encontram-se resumidos abaixo (Tabela 11).

TABELA 11 – PESO (g), COMPRIMENTO DO CORPO (cm) E COMPRIMENTO DA CAUDA (cm) DOS GRUPOS N21 E D21

CARACTERÍSTICA	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Peso na morte	N21	106.5	1.6	0.7451
dos animais	D21	107.3	1.6	
Ganho de peso	N21	74.3	1.60	0.7070
(morte – desmame)	D21	75.2	1.60	
Comprimento do corpo	N21	16.13	0.12	0.8232
na morte dos animais	D21	16.17	0.12	
Ganho de Comp. do corpo	N21	5.99	0.16	0.7411
(morte – desmame)	D21	5.91	0.16	
Comprimento da cauda	N21	11.25	0.16	0.0285
na morte dos animais	D21	12.18	0.17	
Ganho de Comp. da cauda	N21	5.29	0.12	0.0335
(morte – desmame)	D21	5.94	0.12	

4.2.3.1 Variáveis antropométricas

Peso corporal

Observando a tabela 11 se conclui, ao nível de significância de 5%, que não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação ao peso mediano aos 21 dias, $p = 0,7451$. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi $107,3 \pm 6,48$ g e para o grupo dos nutridos igual a $106,5 \pm 6,17$ g.

Comprimento do corpo

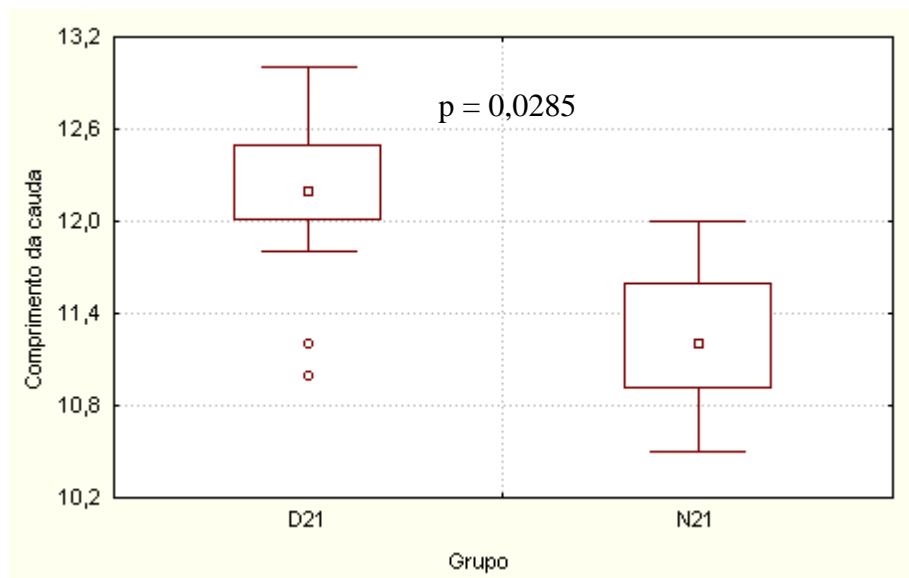
Os testes estatísticos não indicaram diferença para o comprimento do corpo mediano no 21º dia de pós-operatório. A média para os dois grupos foi semelhante

com $p = 0,8232$ (Tabela 11). O desvio padrão dos grupos N e D semelhante 0,44 e 0,49, respectivamente.

Comprimento da cauda

O comprimento da cauda e o respectivo ganho mostraram um resultado estatisticamente significativo na morte dos animais após 21 dias, maior para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero, $p = 0,0335$. A média para os filhotes desnutridos intra-útero foi $12,19 \pm 0,59$ cm e para os nutridos de $11,25 \pm 0,43$ cm, $p = 0,0285$ (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 – ANÁLISE DO COMPRIMENTO DE CAUDA DOS GRUPOS N21 E D21



4.2.3.2 Variáveis de força e tensão

Os resultados obtidos nos estudos de tração estão demonstrados na tabela 12 e nos gráficos a seguir. Cada variável terá seus resultados discutidos isoladamente.

TABELA 12 - VARIÁVEIS DE FORÇA (Kgf) E TENSÃO (Kgf/mm²) DOS GRUPOS N21 E D21

CARACTERÍSTICA	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Tensão	N21	0.058	0.003	0.0577
	D21	0.044	0.003	
F.Ruptura	N21	0.248	0.038	0.7199
	D21	0.269	0.038	
F.Máxima	N21	0.990	0.080	0.5249
	D21	0.907	0.084	

Força de Ruptura

A força de ruptura média para os nutridos foi menor, porém, sem significância, com $p = 0,7199$ (Tabela 12). O desvio padrão dos grupos N21 e D21 foi igual a 0,17 e 0,13.

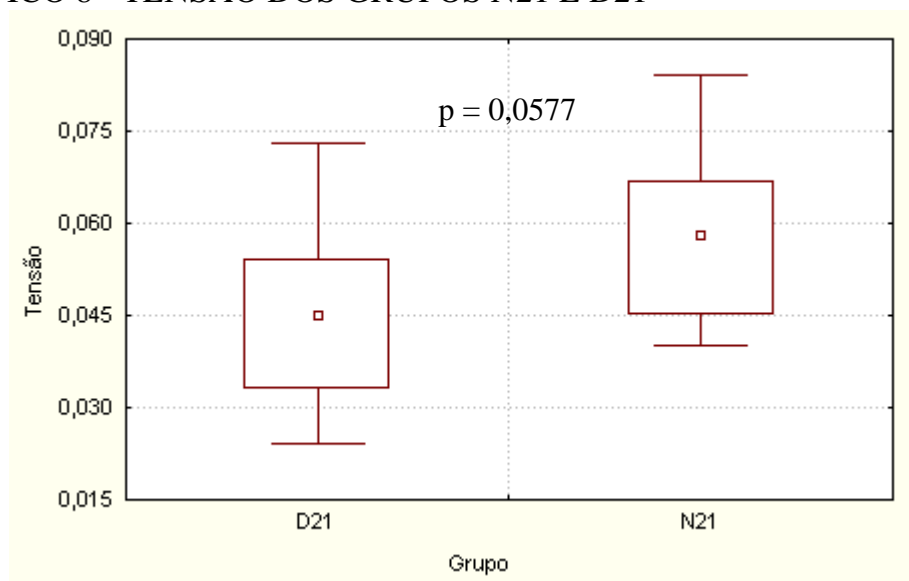
Força Máxima

As médias para os dois grupos foram próximas (Tabela 12), com valor de p igual a 0,5249. O desvio padrão dos grupos N e D foi igual a 0,25 e 0,28.

Tensão

Pode-se concluir que, para a variável tensão, existe indicação de diferença significativa entre os dois grupos, $p = 0,0577$, sendo a tensão média maior para os nutridos, como pode ser visto na tabela 12 e gráfico 8.

GRÁFICO 8 - TENSÃO DOS GRUPOS N21 E D21



4.2.3.3 Variáveis anatomopatológicas

Os resultados obtidos na análise das variáveis anatomopatológicas estão sumarizados na tabela abaixo e serão avaliados separadamente na seqüência do texto.

TABELA 13 - VARIÁVEIS ANATOMOPATOLÓGICAS DOS GRUPOS N21 E D21

CARACTERÍSTICA	GRUPO	ESTIMATIVA		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Muscular –Espessura (cm)	N21	1.002	0.041	0.6456
	D21	0.972	0.041	
Cicatriz – Espessura (cm)	N21	1.145	0.093	0.0570
	D21	0.850	0.094	
Cicatriz – Largura (cm)	N21	0.545	0.094	0.9716
	D21	0.550	0.094	
Monomorfonucleares (nº de células/campo)	N21	31.067	4.380	0.8357
	D21	29.667	4.380	
Polimorfonucleares (nº de células/campo)	N21	1.4	0.7	0.7105
	D21	1,8	0,7	
Colágeno tipo I (%)	N21			0,4212
	D21	80,54	3.73	
Colágeno tipo III (%)	N21	75,63	3.73	0,4212
	D21	19,46	3.73	
Colágeno tipo III (%)	N21	24,37	3.73	0,4212
	D21			

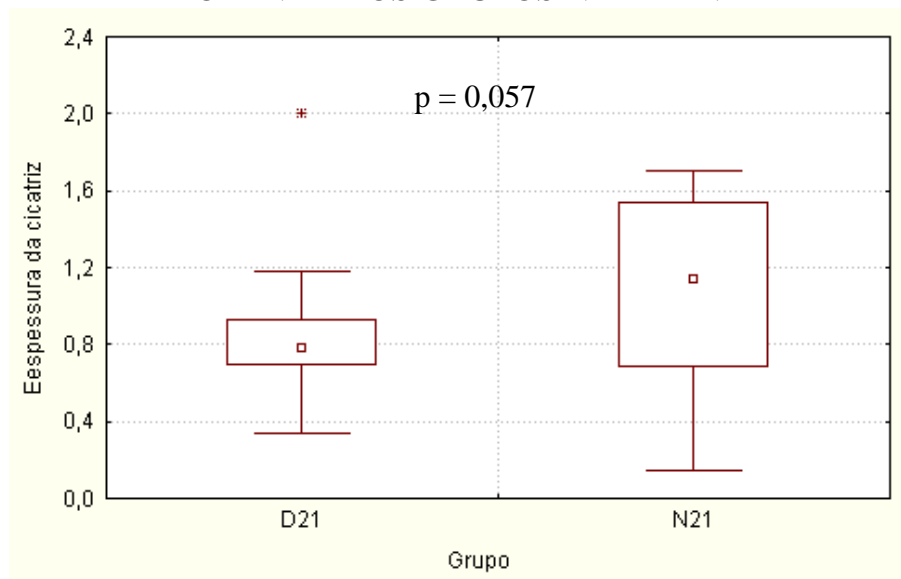
Espessura da Camada Muscular de Parede Abdominal

A espessura da camada muscular média é aproximadamente igual nos dois grupos, um pouco superior para o grupo N ($1,002 \pm 0,13$ cm). A média para o grupo D foi igual a $0,972 \pm 0,29$ cm e o valor do $p = 0,6456$.

Espessura da Cicatriz Cirúrgica de Parede Abdominal

A espessura da cicatriz média foi maior para o grupo dos nutridos, igual a $1,145 \pm 0,45$ cm. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi $0,850 \pm 0,39$ cm, $p = 0,057$ (Tabela 13 e Gráfico 9).

GRÁFICO 9 - ESPESSURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DE PAREDE ABDOMINAL DOS GRUPOS N21 E D N21



Largura da Cicatriz Cirúrgica da Parede Abdominal

A largura média da cicatriz foi aproximadamente igual nos dois grupos, pouco superior no grupo D, igual a $0,70 \pm 0,63$ cm e para o grupo N igual a $0,55 \pm 0,48$ cm, $p = 0,9716$ (Tabela 13).

Células Monomorfonucleares

A contagem média de células monomorfonucleares foi maior para o grupo N. A média para o grupo D foi $29,667 \pm 20,66$ células/campo e para o N foi igual a $31,067 \pm 13,77$ células/campo, $p = 0,8357$ (Tabela 13).

Células Polimorfonucleares

A média das células polimorfonucleares foi superior no grupo dos filhotes desnutridos intra-útero. A média para o grupo D foi igual a $1,80 \pm 3,45$ células/campo e para o grupo N, $1,40 \pm 1,81$ células/campo, valor do $p = 0,7105$ (Tabela 13).

Morfometria do Colágeno

O colágeno tipo I acumulou-se de modo praticamente igual nos dois grupos. A média para o grupo das desnutridos foi igual a $75,6 \pm 7,21$ e para o grupo das nutridos foi igual a $80,0 \pm 9,92$, com valor de $p = 0,4212$ (Tabela 13).

A distribuição dos valores nos dois grupos foi levemente assimétrica à esquerda, com concentração maior dos dados nos valores superiores.

A deposição do colágeno tipo III foi praticamente igual nos dois grupos. A média para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero foi igual a $24,4 \pm 16,8$ e para o grupo dos nutridos foi igual a $19,47 \pm 12,8$, $p = 0,4212$ (Tabela 13)

4.2.4 Comparação de Momentos Consecutivos

Os resultados obtidos nas duas datas de avaliação foram cotejados com intuito de observar evolutivamente as variáveis envolvidas no processo de cicatrização da parede abdominal.

TABELA 14 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO NOS MOMENTOS CONSECUTIVOS

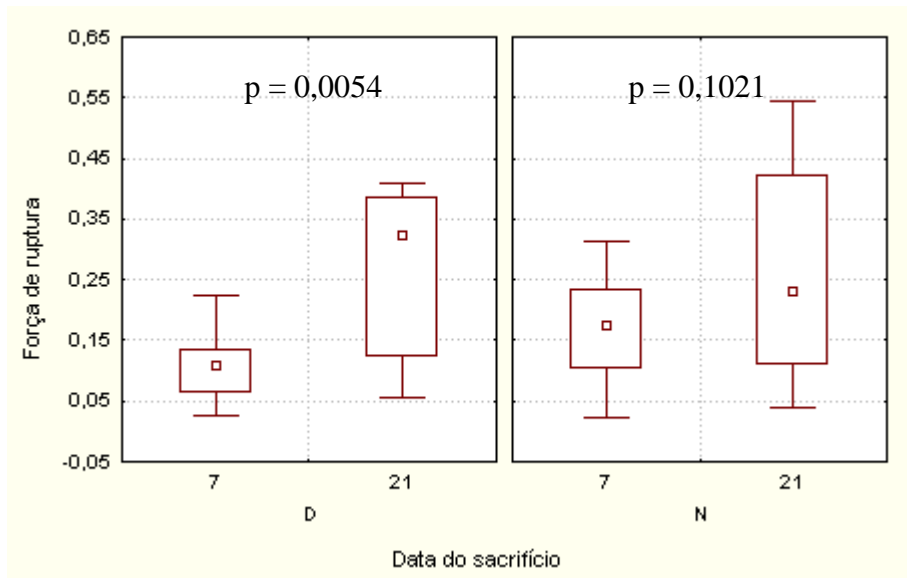
Característica	Variação	Estimativa		
		Média	Erro padrão	Valor de p
Tensão (Kgf/mm ²)	N21 - N7	0.034	0.004	< 0.0001
	D21 - D7	0.025	0.004	0.0002
F.Ruptura (Kgf)	N21 - N7	0.157	0.041	0.1021
	D21 - D7	0.075	0.041	0.0054
F.Máxima (Kgf)	N21 - N7	0.511	0.085	0.0003
	D21 - D7	0.626	0.085	< 0.0001
Colágeno tipo I (%)	N21 - N7	32.20	7.04	0.0018
	D21 - D7	17.94	7.04	0.0344
Colágeno tipo III (%)	N21 - N7	-32.20	7.04	0.0018
	D21 - D7	-17.94	7.04	0.0344

4.2.4.1 Variáveis de força e tensão

Força de Ruptura

A força de ruptura média foi maior significativamente aos 21 dias, para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero ($p = 0,0054$). No entanto, para os nutridos não houve diferença ($p = 0,1021$). Os resultados estão resumidos na tabela 14 e gráfico 10.

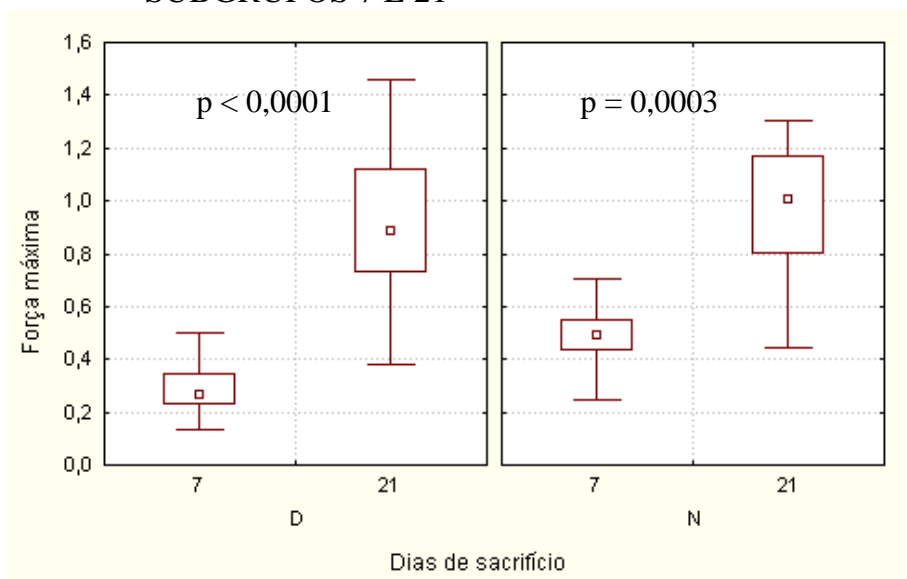
GRÁFICO 10 – COMPARAÇÃO DA FORÇA DE RUPTURA ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Força Máxima

Observou-se força máxima média bem maior aos 21 dias em ambos os grupos. A média de ganho de força máxima foi de $0,511 \pm 0,09$ Kgf para os nutridos e $0,626 \pm 0,08$ Kgf para os filhotes desnutridos intra-útero (Tabela 14 e Gráfico 11)

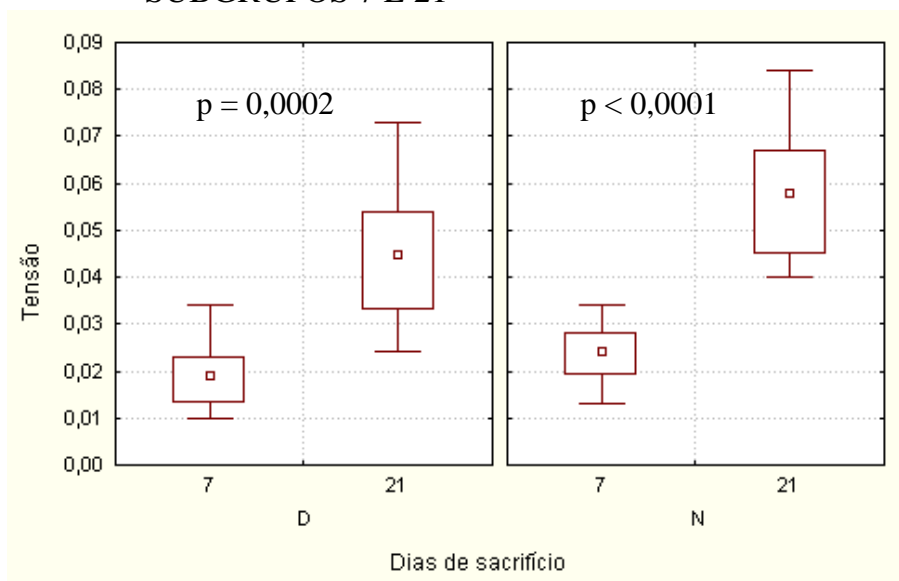
GRÁFICO 11 – COMPARAÇÃO DA FORÇA MÁXIMA ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Tensão

A tensão média para 21 dias foi bem superior aos 7 dias, em ambos os grupos, sendo de $0,034 \pm 0,002$ Kgf/mm² para os nutridos e $0,025 \pm 0,001$ Kgf/mm² para os filhotes desnutridos intra-útero. Para o grupo dos nutridos esta diferença foi ainda mais significativa ($p < 0,0001$). Os resultados estão na tabela 14 e gráfico 12.

GRÁFICO 12 – COMPARAÇÃO DA TENSÃO ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



4.2.4.2 Variáveis anatomopatológicas

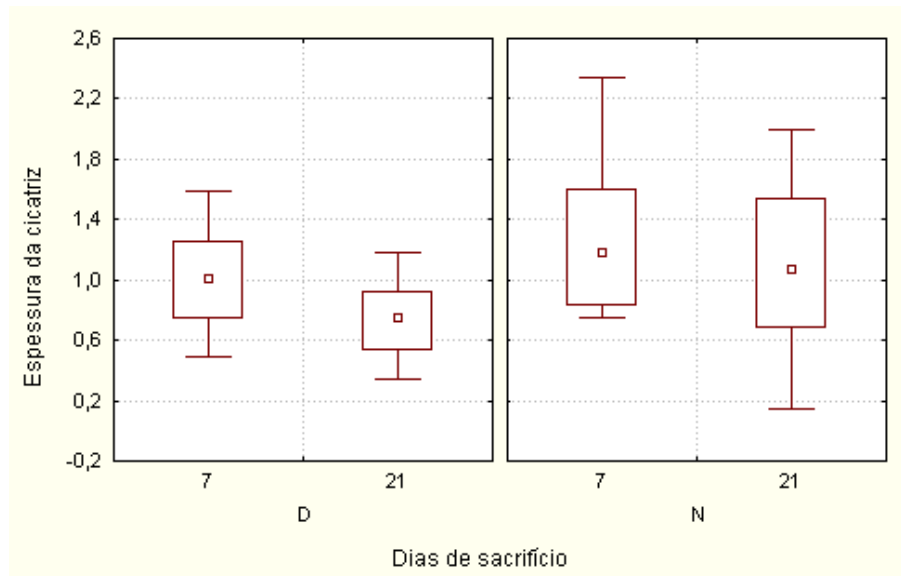
Espessura da Camada Muscular da Parede Abdominal

Nos dois grupos, a camada muscular média foi maior aos 21 dias. A diferença entre 7 e 21 dias foi bastante significativa ($p = 0,0004$), em ambos os grupos.

Espessura da Cicatriz Cirúrgica da Parede Abdominal

Em ambos os grupos, as médias diminuem do 7º para o 21º dia de pós-operatório, aproximadamente na mesma grandeza, $p = 0,0891$ (Gráfico 13).

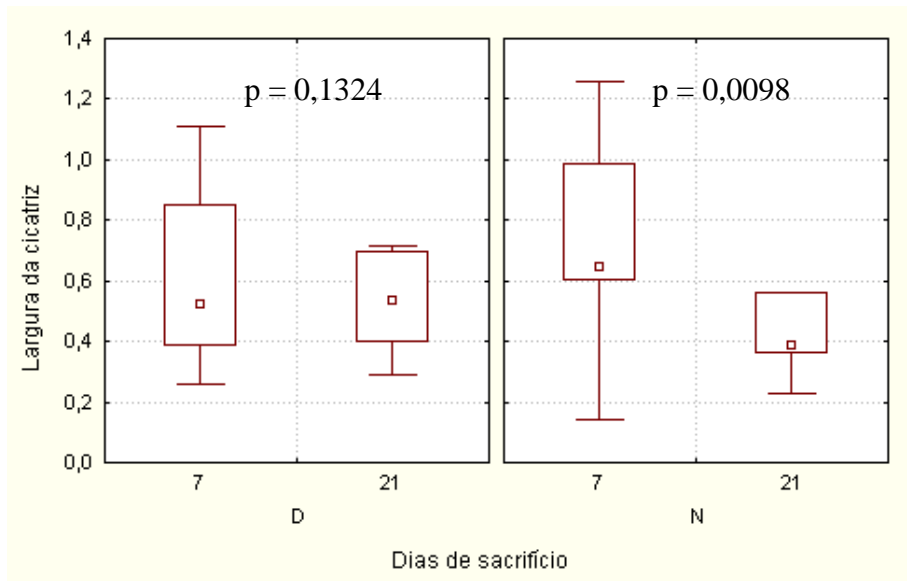
GRÁFICO 13 – COMPARAÇÃO DA ESPESSURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DA PAREDE ABDOMINAL ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Largura da Cicatriz Cirúrgica da Parede Abdominal

Para o grupo dos filhotes desnutridos intra-útero não foram observadas diferenças entre as médias aos 7 e 21 dias ($p = 0,1324$). No grupo dos nutridos houve um decréscimo nas médias do 7º para 21º dia ($p = 0,0098$) (Gráfico 14).

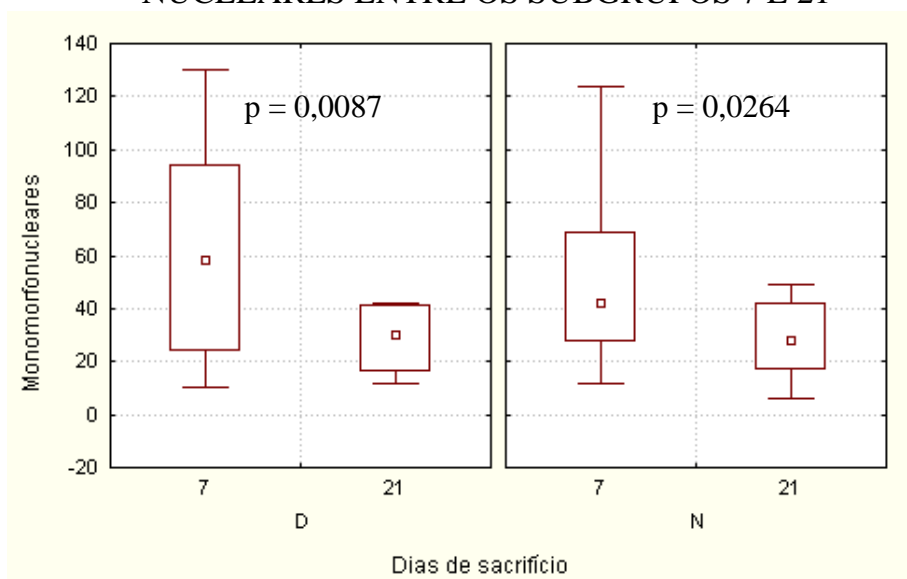
GRÁFICO 14 – COMPARAÇÃO DA LARGURA DA CICATRIZ CIRÚRGICA DA PAREDE ABDOMINAL ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Células Monomorfonucleares

Em ambos os grupos as médias diminuem entre o 7º e o 21º dia. Esta diminuição é mais acentuada no grupo dos filhotes desnutridos intra-útero, com valor do p igual a 0,0087 (Gráfico 15) comparado ao valor de $p = 0,0264$ nos filhotes nutridos.

GRÁFICO 15 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE CÉLULAS MONOMORFONUCLEARES ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Células Polimorfonucleares

Em ambos os grupos as médias decrescem do dia 7 para o dia 21 de forma semelhante.

Morfometria do Colágeno

Para o colágeno do tipo I, as médias aumentam de 7 para 21 dias (Gráfico 16), em ambos os grupos, sendo este aumento mais acentuado nos nutridos ($p = 0,0018$) que nos filhotes desnutridos intra-útero ($p = 0,0344$).

Para o colágeno do tipo III, as médias diminuem de 7 para 21 dias, nos dois grupos, sendo esta redução maior nos nutridos (Gráfico 17).

GRÁFICO 16 – COMPARAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO TIPO I ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21

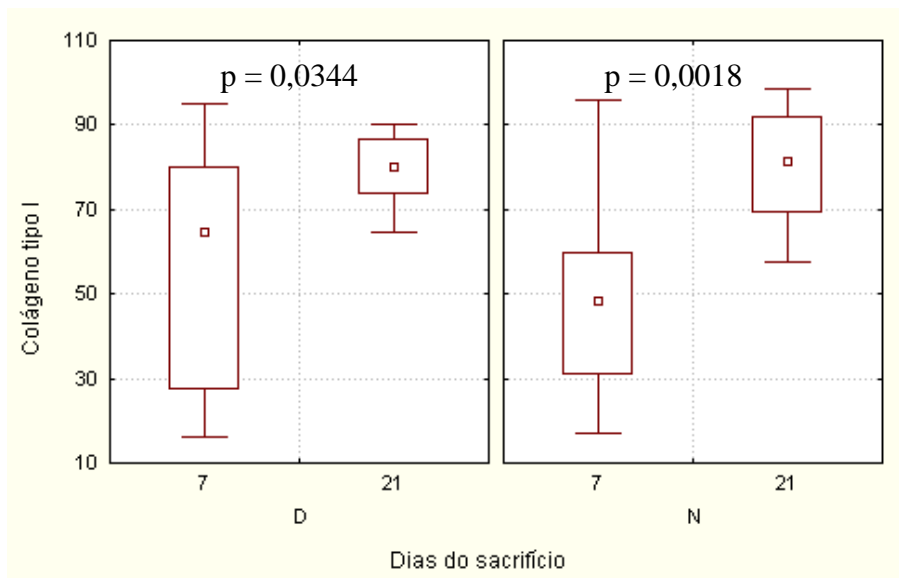
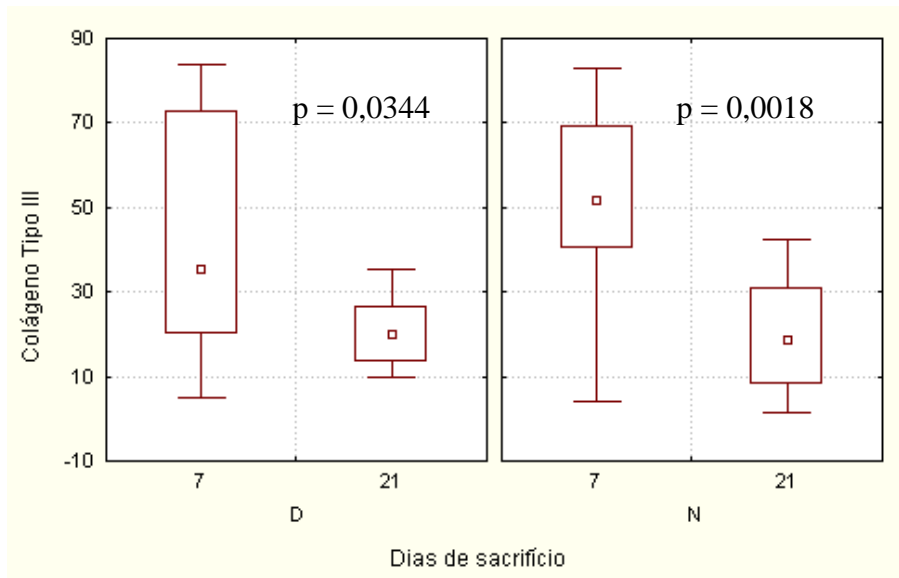


GRÁFICO 17 – COMPARAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO TIPO III ENTRE OS SUBGRUPOS 7 E 21



Índice de Maturação do Colágeno (IMaC)

A média da deposição do colágeno maduro na cicatriz cirúrgica aos 7 dias foi igual a $2,396 \pm 0,56$ para os filhotes desnutridos intra-útero, superior aos nutridos ($0,991 \pm 0,069$), com valor do p significativo, igual a 0,0442.

Aos 21 dias, a deposição do colágeno maduro foi mais acentuada nos filhotes nutridos, porém, sem significância estatística, com valores médios de $10,606 \pm 17,471$ e para os filhotes desnutridos intra-útero, valores médios de $4,690 \pm 2,860$ e p igual 0,2576.

5 DISCUSSÃO

A influência da desnutrição sobre a cicatrização de feridas cirúrgicas em humanos e, especificamente, o estudo da resistência à tração das cicatrizes tem sido uma constante na literatura mundial.

A escolha do rato como animal para a realização deste experimento baseou-se no fato de ser animal de fácil aquisição, manuseio e permitir o controle de inúmeras variáveis como raça, idade, sexo e inclusive data de nascimento. Alguns autores observaram semelhanças anatômicas e fisiológicas entre ratos e humanos. Segundo NISHIHARA e PRUDDEN (1958), a parede abdominal do rato apresenta semelhanças com a anatomia da parede do abdômen humana. LINDSTEDT e SANDBLOM (1976) avaliaram a tensão das cicatrizes em humanos e compararam com a de animais, concluindo que esta é maior em porcos e coelhos e equivalente nos ratos, o que permite que estes animais possam ser utilizados para estudos experimentais e seus resultados transferidos para uso prático em humanos. Também STEPHENS e HUNT (1971), compararam a tensão de cicatrizes dorsais em ratos confinados e livres no pós-operatório e observaram que a presença de movimentos incrementa a força da cicatriz, fato também verificado em humanos.

Foram utilizados nesta pesquisa, animais de ambos os sexos para a avaliação da cicatrização, pelo tempo máximo de 42 dias de vida. Esta escolha foi embasada no estudo antropométrico de HUGHES e TANNER, que em 1970, avaliaram o peso, o comprimento do corpo e da cauda de ratos desde o nascimento até a vida adulta, demonstrando não haver diferenças referentes ao sexo antes de 50 dias, para o peso e comprimento do corpo e 75 dias para a cauda.

Neste estudo, a sutura contínua foi realizada segundo achados de literatura. TRIMBOS *et al.* (1992), compararam suturas contínua e interrompida para o fechamento

da aponeurose em humanos e não encontraram diferença significativa em relação à deiscência superficial e profunda, concluindo, então, que a sutura contínua é mais efetiva porque pode ser realizada rapidamente e produz menor reação de corpo estranho. Em experimentação realizada por SEID *et al.* (1995), avaliando suturas contínuas e interrompidas, a força necessária para a ruptura da aponeurose foi maior nas suturas contínuas, devido à distribuição homogênea da força ao longo de toda a área suturada.

A retirada dos fios de sutura para a avaliação tensiométrica da parede abdominal propiciou a análise somente da resistência desta, sem interferência da força que poderia ser exercida pelos fios. Segundo NELSON e DENNIS (1951), utilizando coelhos, e ADAMSONS e ENQUIST (1963), porcos, as cicatrizes, em que os fios de sutura não são removidos para a avaliação da tensão, apresentam maior resistência à tração. TERA e ABERG (1976) justificam o fato devido ao poder de sustentação dado pela sutura aos tecidos próximos à incisão onde os pontos foram ancorados.

A inspeção das feridas no presente trabalho não demonstrou casos de infecção, afastando-se esta provável variável na interpretação dos resultados. No trabalho de SMITH E ENQUIST (1967), realizado em ratos, objetivando determinar a importância das infecções na cicatrização de laparotomias, foi encontrada menor resistência à ruptura nas feridas infectadas.

5.1 ANÁLISE DAS MÃES

O modelo de desnutrição utilizado neste experimento baseou-se na restrição calórica materna de 50% da ração padrão, sendo mantida a concentração protéica habitual de 23%, somente durante o período gestacional. Durante a lactação, as mães foram alimentadas *ad libitum* para permitir sua recuperação nutricional e dos recém-nascidos amamentados exclusivamente, denominados filhotes recuperados, com o objetivo de

avaliar as conseqüências apenas da desnutrição intra-uterina, independente da alimentação pós-natal. WEAVER *et al.* (1998) e OLIVEIRA *et al.* (1999), analisando o reflexo da desnutrição intra-uterina sobre o peso de nascimento dos conceptos, encontraram peso de nascimento dos animais, submetidos à desnutrição no período gestacional, significativamente menor ao nascimento, com recuperação nutricional total após a lactação.

No presente estudo, o grupo submetido à desnutrição apresentou perda substancial do peso nos dois terços iniciais do período gestacional, com aumento progressivo deste ao final da gestação. Apesar da persistência da desnutrição protéico-calórica, houve ganho de peso global nas ratas prenhas desnutridas, porém, muito inferior ao ganho das ratas nutridas ($91,8 \pm 8,61$ g – GN *vs* $12,1 \pm 3,24$ g – GD, $p < 0,0001$).

LOPEZ *et al.* (1983) e TONETE *et al.* (1983a) estudando a desnutrição intra-uterina encontraram perda de peso progressiva das ratas prenhas severamente desnutridas durante toda a gestação, sem recuperação ao final desta. Em trabalhos posteriores, os mesmos autores (TONETE *et al.*, 1987), observando o balanço nitrogenado de ratas gestantes e não gestantes submetidas à desnutrição, encontraram nas ratas prenhas desnutridas perda de peso na primeira metade da gestação e ganho de peso na metade seguinte, porém, com pequena recuperação final, enquanto as gestantes nutridas ganharam peso progressivamente. Os achados em relação ao ganho de peso materno mostraram resultados semelhantes na publicação de BARBOSA *et al.* (1995), com decréscimo significativo no grupo das desnutridas em relação às nutridas, porém, com ganho de peso ao final da gestação. Este acréscimo de peso na terceira semana de gestação poderia ser justificado por ZAMENHOF, VAN MARTHENS e GRANEL (1971) que sugeriram em seu trabalho que o aumento do peso das gestantes desnutridas na segunda fase da gestação era devido alterações metabólicas próprias deste período,

formação de depósitos pelo organismo materno somados ao crescimento dos conceptos e da placenta a partir do 15º dia de gestação.

Na primeira semana da lactação, quando as mães passaram a receber ração *ad libitum*, houve significativa recuperação do peso nas desnutridas, com acréscimo superior a 20 % sobre o peso do dia do parto. Aumentos menores foram vistos nos dois terços finais da lactação. Já as ratas gestantes com nutrição adequada durante a gestação tiveram ganho de peso inferior às desnutridas na lactação, inclusive sofrendo perda deste na segunda semana. O ganho de peso total no período de lactação foi estatisticamente maior no grupo das desnutridas ($15,1 \pm 2,9$ g – GN vs $68,3 \pm 3,8$ g - GD, $p = 0,0018$) demonstrando a recuperação parcial destas em relação às nutridas.

BOYLE, STOVIEEN e KEESEY (1978) observaram que ratos submetidos à restrição alimentar, com posterior recuperação, ganhavam mais peso que os controles, mesmo ingerindo quantidades iguais de alimento. Acredita-se que, sob esta circunstância, os animais utilizam o alimento com maior eficácia, porque possivelmente permanecem em atividade metabólica reduzida durante o período de recuperação, associada à menor produção de calor pós-prandial, resultando em economia de energia para o organismo. TONETE *et al.* (1987) discutiram que a nutriz, desde que receba oferta adequada, tende a superar a restrição imposta durante a gestação, com o intuito de suprir as necessidades dos recém-nascidos e restaurar seus estoques.

A mensuração da albumina sérica nas ratas prenhas teve como objetivo relacionar a evolução do peso durante o período gestacional com os valores desta dosados ao final da gestação, buscando confirmação da desnutrição materna. A concentração da albumina sérica mensurada neste experimento mostrou-se significativamente elevada no grupo das ratas gestantes nutridas, quando comparada ao grupo das desnutridas ($2,38 \pm 0,05$ g/dl – GN vs $1,96 \pm 0,04$ g/dl - GD, $p < 0,0003$).

LOPEZ *et al.* (1983) comentaram, em seu trabalho, que os autores que têm estudado desnutrição intra-útero experimental fixam-se mais nos aspectos relacionados ao peso médio de nascimento da prole do que os parâmetros maternos para a aceitação da desnutrição neste período, não tendo encontrado referências anteriores na literatura sobre o nível das proteínas no plasma de ratas gestantes desnutridas. Em seu trabalho, os achados referentes às proteínas plasmáticas totais demonstraram valores estatisticamente maiores no grupo controle gestante quando comparado ao grupo de ratas prenhas desnutridas. O estudo atual foi o único a utilizar a dosagem de albumina associada ao controle do peso materno como diagnóstico da desnutrição no período gestacional.

5.2 ANÁLISE DOS FILHOTES

5.2.1 Variáveis Antropométricas – Análise do Período de Lactação e dos Subgrupos 7 e 21

No presente estudo, o peso ao nascimento ($p = 0,0003$) e aos sete dias de vida ($p = 0,0313$) dos ratos desnutridos intra-útero foi estatisticamente menor do que o peso dos filhotes de matrizes adequadamente nutridas. O aleitamento por nutrizes recuperadas do ponto de vista nutricional permitiu a equivalência de peso nos dois grupos aos 14 dias de vida ($p = 0,9217$), fato que se manteve ao final da lactação ($p = 0,605$). Portanto, a evolução ponderal dos ratos desnutridos intra-útero e posteriormente recuperados mostrou-se satisfatória ao final da lactação.

HARRIS *et al.* (1987) analisaram nutrizes, não encontrando diferença estatística na concentração protéico-calórica do leite das desnutridas quando comparadas ao grupo das nutrizes adequadamente nutridas, sugerindo que os filhotes receberiam igual suporte nutricional, permitindo crescimento adequado destes, independente do estado nutricional materno. RUDGE *et al.* (1999) analisaram filhotes de ratas submetidas à restrição de 75% da dieta padrão e evidenciaram perda de peso significativa ao nascimento ($p < 0,001$)

em relação aos controles. OLIVEIRA *et al.* (1999), em estudo das alterações músculo-esqueléticas causadas pela desnutrição intra-uterina, observaram evolução ponderal adequada nos ratos recuperados durante a lactação. Resultados discordantes foram encontrados por WEAVER *et al.* (1998) ao pesquisar desnutrição na gestação e lactação, obtendo menor peso de nascimento em filhotes de ratas desnutridas. Aos 21 dias, após o desmame, os filhotes nutridos e recuperados pesaram mais que os oriundos de mães desnutridas na gestação e lactação ou apenas nesta, tendo o mesmo comportamento aos 42 dias de vida ($p < 0.001$) e com um ano de idade ($p < 0,01$), demonstrando que a lactação por nutrizes sem alimentação adequada prejudicaria a evolução ponderal dos filhotes. Ainda, LOPEZ *et al.* (1983) mostraram que ao nascimento, o déficit ponderal dos ratos desnutridos foi estatisticamente maior (37%) e que mesmo com a recuperação pela lactação, esta deficiência persistiu (16%) e assim se manteve até 90 dias. TONETE *et al.* (1983b) realizaram estudo do peso e mortalidade de ratos submetidos à desnutrição intra-uterina, demonstrando que a restrição alimentar reduziu significativamente o peso ao nascer e que a recuperação dos ratos desnutridos, alimentados por nutrizes eutróficas, alcançou resultados em 71% do grupo ao final da lactação e 67,3% aos 90 dias, quando são considerados adultos.

No experimento atual, o comprimento do corpo foi diferente de modo significativo apenas nos ratos recém-nascidos, sendo superior nos nutridos ($p = 0,0003$), tornando-se equivalente nas outras datas avaliadas. Conseqüentemente, o ganho de comprimento total foi maior para os ratos desnutridos intra-útero ($p = 0,008$). O comprimento da cauda não diferiu entre os dois grupos, em nenhum dos momentos em análise no período da lactação.

Em relação ao comprimento do corpo e cauda, encontraram-se poucas referências na literatura pesquisada (HUGHES e TANNER, 1970). Apesar da escassa literatura a este respeito, acredita-se que o predomínio no acréscimo do comprimento dos desnutridos

seja, ainda, provável efeito da recuperação nutricional destes animais restringidos intra-útero.

Analisando os ratos nutridos que morreram no 7º dia de pós-operatório, estes apresentaram peso significativamente superior aos desnutridos intra-útero ($p = 0,0381$), demonstrando uma maior dificuldade, neste grupo, de ganhar peso no pós-operatório precoce. Aos 21 dias, o peso e seu acréscimo neste período em ambos os grupos não apresentaram diferença ($p = 0,7451$).

Contraditoriamente, ZAIZEN *et al* (1999a e 1999b), comparando o ganho de peso no pós-operatório precoce (sexto e 14º dia) de ratas adultas submetidas à laparotomia, encontraram ganho de peso mais acentuado ($p < 0,001$) nos animais desnutridos intra-útero. É possível que o fato dos animais do presente estudo, desnutridos intra-útero e posteriormente recuperados, estarem em fase de crescimento possa ter interferido no comportamento ponderal após o trauma cirúrgico. Também, o ganho acelerado de peso e comprimento do corpo e cauda destes animais durante a lactação, equivalendo-se no final desta aos animais nutridos adequadamente, não tenha suprido as reservas nutricionais levando a resposta retardada ao trauma cirúrgico em relação ao peso. Há ainda que se considerar a mudança da dieta após a cirurgia, que passou de aleitamento materno exclusivo à alimentação com ração padrão balanceada *ad libitum*, o que poderia levar à alteração da absorção alimentar.

Em relação aos ratos avaliados aos sete dias de pós-operatório encontrou-se ganho significativo do comprimento do corpo e da cauda nos ratos desnutridos intra-útero (respectivamente $p = 0,0410$ e $p = 0,0005$). No mesmo grupo, o ganho de comprimento da cauda ($p = 0,0335$) somado ao comprimento final desta ($p = 0,0285$) mantiveram-se maior estatisticamente no 21º dia de pós-operatório.

Estes achados aventam a possibilidade de redirecionamento do crescimento pós-operatório para o comprimento de corpo e cauda, em prejuízo do peso, no grupo dos desnutridos intra-útero. Não foram encontrados trabalhos na literatura pesquisada que relacionassem crescimento do animal e trauma cirúrgico.

5.2.2 Concentração Sérica da Albumina – Análise do Subgrupo 7

A concentração sérica da albumina no dia do desmame e cirurgia encontrada nesta pesquisa não diferiu entre os dois grupos ($p = 0,4166$) em concordância com os achados antropométricos, sugerindo completa recuperação nutricional. Diferindo destes achados, HARRIS *et al.* (1987), ao analisarem três grupos de ratos, agrupados de acordo com a dieta materna em nutridos, desnutridos e recuperados (onde a restrição foi apenas na gestação), encontraram ao final da lactação, concentração da albumina plasmática maior nos animais nutridos em relação aos recuperados ($p < 0,05$) e desnutridos ($p < 0,0001$), havendo também diferença entre os dois últimos ($p < 0,05$). ZAIZEN *et al.* (1990a) mensuraram a pré-albumina e albumina de ratos adultos desnutridos por oito semanas, no pré-operatório imediato e no 6º dia de pós-operatório e encontraram significativa redução de ambas as proteínas antes da cirurgia e recuperação da albumina aos seis dias, após os animais terem recebido dieta padrão à vontade, mantendo-se a pré-albumina baixa ($p < 0,05$), sugerindo rápida recuperação da albumina em ratos.

5.2.3 Variáveis de Força e Tensão - Análise dos Subgrupos 7 e 21

O primeiro estudo definitivo sobre a tensão em cicatrização de feridas cirúrgicas foi realizado por HOWES, SOOY e HARVEY (1929). Em 1987, NARESSE *et al.* construíram, no Brasil, aparelho com o objetivo de medir a intensidade da força que romperia as anastomoses intestinais em ratos. A partir do equipamento inicial, surgiram outros que possibilitaram medir a força de ruptura tecidual em diversos tecidos.

Atualmente, com o desenvolvimento de máquina de tração computadorizada, é possível avaliar com precisão a força de ruptura, força máxima e tensão tecidual. Porém, a comparação entre os dados encontrados neste estudo e a literatura foi dificultada pelas diferentes técnicas empregadas para a medida das variáveis de força e tensão encontradas nos trabalhos analisados.

No atual experimento, a força de ruptura das cicatrizes músculo-aponeuróticas aos sete dias de pós-operatório apresentou significância marginal, com predominância dos nutridos quando cotejados aos desnutridos intra-útero ($p = 0,0495$). A comparação dos dois momentos estudados demonstrou ganho de força significativo entre o 7º e 21º dia de pós-operatório apenas nos filhotes desnutridos intra-útero ($p < 0,0054$), demonstrando recuperação deste grupo até o 21º dia de pós-operatório, quando a análise da força de ruptura não diferiu entre este grupo e os filhotes nutridos ($p = 0,7199$).

Em concordância com estes dados, IRVIN (1978), ao desnutrir ratos adultos por oito semanas e realizar laparotomia mediana, obteve redução significativa de 85% da força de ruptura da fásia no sétimo dia de pós-operatório, quando comparada a ratos nutridos como controle.

A comparação da força máxima entre os dois grupos avaliados (ratos nutridos e desnutridos intra-útero) demonstrou ser significativamente maior nos ratos nutridos aos sete dias ($p = 0,0061$), sendo 58,7% maior. Aos 21 dias, as forças máximas tornaram-se semelhantes ($p = 0,5249$). Ao se comparar à força máxima obtida nas cicatrizes nos dois momentos avaliados, percebeu-se que a cicatriz, em ambos os grupos, suportou estatisticamente menos força aos 7 dias de pós-operatório quando comparada ao 21º dia. ZAIKEN *et al.* (1990a) analisaram ratos adultos nutridos e desnutridos por oito semanas quanto à força de explosão após laparotomia mediana. A força de explosão foi medida no terceiro, sexto e 14º dia de pós-operatório. Somente seis dias após a cirurgia houve

diferença estatística entre os dois grupos, com predomínio dos ratos nutridos ($p < 0,001$). ATKINSON *et al.* (1992), comparando força de explosão testada no sexto dia de pós-operatório em ratos adultos desnutridos durante oito semanas e ratos nutridos, encontraram como resultado índices maiores nos nutridos ($p < 0,001$).

Os resultados relacionados à tensão, obtidos neste experimento, demonstraram que as cicatrizes de parede abdominal dos ratos nutridos apresentaram maior resistência em comparação com os filhotes desnutridos intra-útero, com diferença significativa da tensão aos 7 dias ($p = 0,0503$) e 21 dias ($p = 0,477$) de pós-operatório. A sugestão de significância entre as médias se atribuiu em parte ao tipo de teste estatístico utilizado que possibilitou apenas pequeno número de repetições, ou seja, mesmo nas situações onde se esperava encontrar diferença estatística entre os dois grupos, esta poderia não estar presente, tendo somente a sugestão da sua existência. O ganho de tensão observado na análise, apresentou diferenças bastantes significativas ($p < 0,0001$ para os nutridos e $p = 0,0002$ para os desnutridos intra-útero) entre o 7º e 21º dia de pós-operatório.

Estes dados demonstram que a desnutrição intra-útero leva a queda da resistência à tração das cicatrizes abdominais no pós-operatório inicial (7º dia), mesmo nos animais recuperados pela lactação, que apresentaram compensação do crescimento. Tardiamente, as cicatrizes dos ratos nutridos e desnutridos intra-útero suportaram forças semelhantes, porém, mantendo ainda, diferenças quanto à tensão suportada.

KOBAK *et al.* (1974) estudando a relação entre a deficiência de proteínas e a tensão das cicatrizes abdominais em ratos adultos, concluíram que ratos desnutridos necessitavam no 5º dia de pós-operatório, de uma força três vezes menor para a ruptura da parede abdominal quando comparados a ratos com ingesta adequada. Após esta data, a força de ruptura manteve uma curva ascendente semelhante nos dois grupos. Em contrapartida, EMERY e SANDERSON, em 1995, pesquisaram em ratos adultos os efeitos da restrição dietética, 58% da dieta do grupo controle, na cicatrização de

laparotomias medianas. No 7º dia de pós-operatório os animais foram avaliados quanto à síntese protéica e tensão do sítio cirúrgico. Não houve diferença na síntese protéica da ferida (aos dois e sete dias) e na tensão aos sete dias, ou seja, o processo cicatrizante não foi afetado pela desnutrição moderada.

5.2.4 Variáveis Anatomopatológicas – Análise dos Subgrupos 7 e 21

VAN WINKLE (1969) definiu tensão como a quantidade de força suportada por unidade de área de secção, podendo permanecer constante para o mesmo tecido com as mesmas dimensões ou decrescer, devido somente às mudanças na espessura do tecido.

A análise da espessura da parede muscular buscou observar diferenças entre o estado nutricional dos dois grupos em estudo e corroborar os resultados encontrados para a tensão, sabendo-se que esta é variável de acordo com o tecido avaliado. Os resultados da comparação da espessura da parede muscular não demonstraram diferenças estatísticas no 7º ($p = 0,8543$) e 21º ($p = 0,6456$) dias de pós-operatório. A comparação entre as duas datas em estudo demonstrou diferença significativa aos 21 dias, compatível com o crescimento do animal no período.

A mensuração da espessura e largura das cicatrizes de parede abdominal, procurando diferenças que expressassem alterações em fases da cicatrização dos ratos nutridos e desnutridos intra-útero, foi semelhante aos sete dias, havendo apenas a indicação de significância marginal ($p < 0,0670$), aos 21 dias de pós-operatório, para a espessura da cicatriz dos animais nutridos. Ao se comparar à espessura da cicatriz no 7º e 21º dias de pós-operatório, encontrou-se redução das médias em ambos os grupos, com aproximadamente a mesma intensidade. Este fenômeno mostrou-se interessante, pois esta mensuração foi realizada no mesmo sentido daquela da espessura da camada muscular, porém, com resultados opostos, sugerindo contração da cicatriz de modo equivalente nos dois grupos, nutridos e desnutridos intra-útero. A largura das cicatrizes decresceu apenas

no grupo dos nutridos entre os 7º e 21º dias do estudo. Este achado sugere a presença de contração cicatricial mais intensa no grupo dos nutridos.

WITTE e BARBUL (1997), em seu capítulo sobre a cicatrização, descrevem a contração da cicatriz como a quarta fase do processo cicatricial, onde os miofibroblastos presentes a partir do 6º dia e com progressivo aumento no transcorrer dos próximos 15 dias atuam como células musculares, promovendo a redução da ferida. Esta ação dos fibroblastos foi igualmente discutida por COHEN, DIEGELMANN e CROSSLAND (1999).

A contagem das células monomorfonucleares e polimorfonucleares, realizada aos sete dias nesta análise, foi superior no grupo dos desnutridos intra-útero em relação aos animais nutridos, porém, sem significância (respectivamente $p = 0,3397$ e $p = 0,2790$). Aos 21 dias, houve semelhança dos resultados encontrados. A avaliação consecutiva mostrou redução no número de células de ambas as variáveis, sendo mais acentuada nas células monomorfonucleares do grupo desnutrido intra-útero.

VILJANTO e RAEKALLIO (1976) implantaram Cellstic® em crianças submetidas à laparotomia. Encontraram, no segundo dia, neutrófilos em concentração máxima, macrófagos mais presentes, aparecimento de linfócitos e alterações degenerativas nos neutrófilos e células vermelhas. Após três dias surgiram fibroblastos. Aumento no número de fibroblastos e transformação destes estavam presentes no quarto dia, assim como decréscimo nos neutrófilos. No sétimo dia, numerosos centros germinativos de fibroblastos, macrófagos e linfócitos foram vistos. ADZICK *et al* (1985) compararam a cicatrização em fetos, recém-nascidos e adultos. Os recém-nascidos apresentavam poucas células até o sétimo dia, com posterior surgimento de macrófagos, neutrófilos e poucos fibroblastos. Em comparação aos adultos, mostravam maior número de células com menor presença de polimorfonucleares.

5.2.5 Variáveis Morfometria do Colágeno e Índice de Maturação do Colágeno – Análise dos Subgrupos 7 e 21

A derme intacta é formada pelo colágeno tipo I (85%) e tipo III (15%). No tecido de granulação, a quantidade de colágeno tipo III aumenta, inicialmente em torno de 30%, na fase inflamatória, constituindo, em conjunto com a fibronectina, a matriz inicial. Após o 4º dia de pós-operatório decresce rapidamente, não contribuindo muito para a resistência da ferida (EHRLICH; KRUMMEL, 1996). Já o colágeno tipo I aparece após 24 horas da ferida estabelecida e aumenta progressivamente, em ritmo semelhante ao ganho de força de ruptura da cicatriz, permitindo a maturação da cicatriz. GRECA *et al* (2002), estudando retalhos de submucosa de intestino delgado para ampliação vesical, demonstraram que aos 30 dias de pós-operatório havia deposição predominante de colágeno tipo I (média de 70,7%) na cicatriz. A síntese de colágeno mantém-se por no mínimo 4 a 5 semanas após o ferimento (WHITE; BARBUL, 1997).

Neste experimento, o colágeno tipo I foi depositado de forma semelhante nos dois grupos aos 7 e 21 dias. Ao se cotejar os momentos consecutivos, encontra-se aumento significativo da deposição deste colágeno entre 7 e 21 dias. O colágeno tipo III apresentou deposição semelhante aos 7 e 21 dias nos dois grupos em estudo, porém, com decréscimo desta deposição entre os dois momentos estudados.

O cálculo do índice de maturação do colágeno demonstrou predomínio da deposição do colágeno tipo I no grupo dos desnutridos intra-útero, na fase inicial da cicatrização, sem significância ($p = 0,0942$). Este achado não corresponde aos dados relativos às forças e à tensão encontrados aos 7 dias, que foram estatisticamente superiores nos nutridos. A ferida, por ser prioridade biológica, parece manter a deposição do colágeno, a despeito da desnutrição intra-uterina. Apesar da deposição maior do colágeno nos desnutridos intra-útero, esta não interferiu na resistência à tração na fase

inicial da cicatrização, sugerindo que outros fatores, que não o colágeno tipo I, poderiam atuar nesta fase. Estes fatores, como a fibronectina, a trombospondina A e a proteína ácida secretada rica em cisteína e os colágenos tipo II e IV, não avaliados no atual estudo, poderiam estar mais relacionados à desnutrição e apresentar resposta semelhante às forças e à tensão (LONGAKER *et al.*, 1989 / MALONE, 1994). Ainda, a deposição mais precoce do colágeno tipo I, talvez compensatória, poderia estar buscando alcançar força final da cicatriz equivalente à encontrada nos ratos nutridos. A menor deposição do colágeno tipo III, nesta fase, poderia sugerir matriz inflamatória menos efetiva nos ratos desnutridos intra-útero. Os valores do índice para análise aos 21 dias não demonstraram diferenças sugerindo recuperação completa nesta data.

ADZICK ET (1985) compararam a síntese do colágeno em coelhos no período fetal, recém-nascidos e adultos e mostraram que esta foi semelhante nos três grupos no 4º dia de pós-operatório e mais rápida nos fetos aos 7 e 9 dias ($p < 0,005$). Os recém-nascidos apresentaram síntese superior aos adultos aos 9 dias ($p < 0,005$). LONGAKER *et al.* (1990) cotejaram a deposição do colágeno em fetos de ovelhas durante o segundo e terceiro “trimestres” gestacionais e adultos. O aparecimento das fibras de colágeno nos animais adultos ocorreu em 7 dias e havia cicatriz típica aos 14 dias. BIONDO-SIMÕES *et al.* (2001) compararam ratos adultos submetidos à anemia aguda e hemodiluição com o grupo controle, no intuito de verificar os efeitos sobre a cicatrização músculo-aponeurótica, quanto à tensão e morfometria do colágeno aos 7 e 14 dias de pós-operatório. Os resultados obtidos foram que aos 14 dias a deposição do colágeno tipo I foi maior no grupo controle que nos outros em estudo. Em contrapartida, MISTRY *et al.* (1994) analisaram a tensão e o colágeno em ratos adultos submetidos à desnutrição protéica e encontraram decréscimo do acúmulo do colágeno nos dias 7 e 21, sendo este igual ao grupo controle no 14º dia, quando comparados ao grupo controle. Os autores justificaram a redução do colágeno depositado aos sete dias devido ao direcionamento dos aminoácidos para a produção das proteínas de fase aguda. Já na semana seguinte, os

aminoácidos e nutrientes migraram para a área de cicatrização mantendo a deposição do colágeno e reduzindo dos níveis de albumina. Após 21 dias, a desnutrição prolongada espoliou a ferida cirúrgica e fígado. Não houve diferença quanto à tensão nas datas estudadas.

6 CONCLUSÕES

A desnutrição intra-uterina influi na cicatrização abdominal de filhotes submetidos a ela, quando o procedimento cirúrgico é realizado logo após o desmame:

1. reduzindo significativamente a força de ruptura, a força máxima e a tensão na fase inicial da cicatrização (7 dias). Na fase tardia da cicatrização (21 dias), apenas a tensão mantém-se alterada.
2. não atuando de modo significativo sobre as variáveis anatomopatológicas.
3. promovendo deposição do colágeno de forma semelhante aos filhotes nutridos adequadamente, nas fases inicial (7 dias) e tardia (21 dias) do processo de cicatrização.

REFERÊNCIAS

ADAMSONS, R.J.; ENQUIST, I.F. The relative importance of sutures to the strength of healing wounds under normal and abnormal conditions. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.117, p.396-401, 1963.

ADZICK, N.S.; HARRISON, M.R.; GLICK, P.L. *et al.* Comparison of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme histochemical, and hydroxiprolin determination. **J. Pediatr. Surg.**, v.20, p.315-319, 1985.

AKMAN, P.C. A study of five hundred incisional hernias. **J. Int. Coll. Surg.**, v.37, p.125-142, 1962.

ANTONOV, A.N. Children born during the siege of Leningrad in 1942. **J. Pediatr.**, v.30, p.250-259, 1947.

ATKINSON J.B.; KOSI, M.; SRIKANTH, M.S. *et al.* Growth hormone reverses impaired wound healing in protein-malnourished rats treated with corticosteroids. **J. Pediatr. Surg.**, v.27, p.1026-1028, 1992.

BARBOSA, A.D.M.; KOPELMAN, B.I.; AMANCIO, O.M.S. *et al.* Alterações de peso tecidual e histológicas em ratas gestantes submetidas à desnutrição e ao estresse crônico de nicotina, e em seus recém-nascidos. **J. Pediatr.**, v.71, p.145-150, 1995.

BARBUL, A.; REGAN, M.C. Biology of Wound Healing. In: FISCHER, J.E. **Surgical Basic Science**. St. Louis: Mosby-Yearbook, 1993, p.67-89.

BARKER, D.J.P. *In utero* programming of chronic disease. **Clin. Sci.**, v.95, p.115-128, 1998.

BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; SECH, M.; SUFREDINI, G.C. *et al.* Influenza dell'anemia acuta e della emodiluizione sul processo di cicatrizzazione. **Minerva Chir.**, v.56, p.61-68, 2001.

BOYLE, P.C.; STOVIEN, L.H.; KEESEY, R.E. Increased efficiency of food utilization following weight loss. **Physiol. Behav.**, v.21, p.261-264, 1978.

BUCHMULLER-ROUILLER Y.; MAUEL J. Macrophage activation for intracellular killing as induced by calcium ionophore: Correlation with biologic and biochemical events. **J. Immunol**, v.146, p.217-223, 1991.

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. **Estatística Básica**. 5. ed. São Paulo: Saraiva, 2002.

CAMPOS, A. C. L.; MEGUID, M.M.; COELHO, J.C.U. Factors influencing outcome in patients with gastrointestinal fistula. **Surg. Clin. N. Am.**, v.76, p.1191-1198, 1996

CARLSON, M.A. Wound acute failure. **Surg. Clin. N. Am.**, v.77, p.603-631, 1997.

CHERNOFF, E.A.; ROBERTSON, S. Epidermal growth factor and the onset of epithelial epidermal wound healing. **Tissue Cell**, v.22, p.123-135, 1990.

COELHO, I.C.M.M. **Estudo comparativo da tensão entre as cicatrizes das laparotomias paramedianas e das laparotomias transversas em ratos jovens.** Curitiba, 1999. 56 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica). Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

COHEN, I.K.; DIEGELMANN, R.F.; CROSSLAND, M.C. Wound Care and Wound Healing. In: SCHWARTZ, S. **Principles of Surgery.** New York: McGraw-Hill, 1999, p.279-303.

CORREIA, M.I.T.D. Avaliação Nutricional de Pacientes Cirúrgicos. In: CAMPOS, A.C.L. **Nutrição em Cirurgia.** São Paulo: Atheneu, 2001, p.1-13.

DIEGELMANN, R.F.; ROTHKOPF, L.C.; COHEN, I.K. Measurement of collagen biosynthesis during wound healing. **J. Surg. Res.**, v.19, p.239-243, 1975.

EHRlich H.P.; KRUMMEL, T.M. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. **Wound Repair Regen.**, v.4, p.203-206, 1996

EMERY P.W.; SANDERSON, P. Effect of dietary restriction on protein synthesis and wound healing after surgery in the rat. **Clin. Sci.**, v.89, p.383-388, 1995.

FERNANDEZ, P.M. **Estudo comparativo da resistência à tração das cicatrizes nas laparotomias longitudinais e transversas em ratos.** São Paulo, 1993. 54 f. Dissertação (Mestrado em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal do Estado de São Paulo.

FLEISCHMAJER, R.; PERLISH JS, BURGESSON, R.E. *et al.* Type I and Type III collagen interactions during fibrillogenesis. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.580, p.161-175, 1990.

FORREST, L. Current concepts in soft connective tissue wound healing [review]. **Br. J. Surg.**, v.70, p.133-142, 1983.

GARLICK, P.J.; MCMURLAN, M.A.; PREEDY, V.R. A rapid and convenient technique for measuring the rate of protein synthesis in tissue by injection of ³H-phenylalanine **Biochem. J.**, v.192, p.719-723, 1980.

GOODSON, W.H.; HUNT, T.K. Developments of a new miniature method for the study of wound healing in human subjects. **J. Surg. Res.**, v. 33, p.394-401, 1982.

GRECA, F.H.; BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; SANTOS, E.A.A. *et al.* Retalho de submucosa de intestino delgado autólogo para aumento da capacidade da bexiga: estudo experimental em cães. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 29, p.294-299, 2002.

HARRIS, M. C.; DOUGLAS, S.D.; LEE, J.C. *et al.* Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence and chemotaxis following protein-calorie malnutrition in newborn rats. **Pediatr. Res.**, v. 21, p. 542-546, 1987.

HERTLE, M.D.; ADAMS, J.C.; WATT F.M. Integrin expression during human epidermal development *in vivo* and *in vitro*. **Development**, v.112, p.193-206, 1991.

HOLM-PEDERSEN, P.; VIIDIK, A. Tensile properties and morphology of healing wounds in young and old rats. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, v.6, p.24-35, 1972.

HOWES, E.L.; SOOY, J.W.; HARVEY, S.C. The healing of wounds as determined by their tensile strength. **JAMA**, V. 92, P. 42-48, 1929.

HUGHES, P.C.R.; TANNER, J.M. A longitudinal study of the growth of the black-hooded rat: methods of measurement and rates of growth for skull, limbs, pelvis, nose-rump and tail lengths. **J. Anat.**, v. 106, p. 349-370, 1970.

IRVIN, T.T. Effect of malnutrition and hyperalimentation on wound healing. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 146, p. 33-39, 1978.

JELLIFE, D.B. The assessment of the nutritional status of the community. **World Health Organization**, Geneva, 1966.

JULIA, M.V.; ALBERT, A.; MORALES, L. *et al.* Wound healing in the fetal period: The resistance of the scar to rupture. **J. Pediatr. Surg.**, v.28, p.1458-1462, 1993.

JUNQUEIRA, L.C.U.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R.R. Differential staining of collagen type I,II and III by sirius red and polarization microscopy. **Arch. Histol. JPN.**, v.41, p.267-274, 1978.

KNOLMAYER, T.J.; CORNELL, K.M.; BOWYER, M.W. *et al.* Imbrication versus excision for fascial healing. **Am. J. Surg.**, v.172, p.506-511, 1996.

KOBAK, M.W.; BENDITT, E.P.; WISSLER, R.W. *et al.* The relation of protein deficiency to experimental wound healing. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.85, p.751-756, 1974.

KRUMMEL, T.M.; NELSON, J.M.; DIEGELMANN, R.F. *et al.* Wound healing in fetal and neonatal rabbit. **Surg. Forum**, v.37, p.595-596, 1986.

LANGER, J.C.; HARRISON, M.R.; SCHIMDT, K.G. *et al.* Fetal hydrops and death in sacroccygeal teratoma: rationale for fetal surgery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.160, p.1145-1150, 1989.

LEVENSON, S.M.; GEEVER, E.V.; CROWLEY, L.V. *et al.* The healing of rat skin wounds. **Ann. Surg.**, v.161, p.293-298, 1965.

LINDSTEDT, E; SANDBLOM, P. Wound healing in man: tensile strength of healing wounds in some patients groups. **Ann. Surg.**, v.181, p.842-846, 1975.

LONGAKER, M.T.; WHITBY, D.J.; FERGUNSON, M.W.J. *et al.* Studies in fetal wound healing :III Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. **J.Pediatr. Surg.**, v.24, p.799-805, 1989.

LONGAKER, M.T.; WHITBY, D.J.; ADZICK, N.S. *et al.* Studies in fetal wound healing, VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. **J. Pediatr. Surg.**, v.25, p.63-69, 1990.

LOPEZ, F.A.; NÓBREGA, F.J.; SARTOR, M.E.A. *et al.* Repercussões da desnutrição da gestante no comportamento das proteínas plasmáticas e do cálcio, fósforo e magnésio plasmáticos e ósseos. **Rev. Paul. Med.**, v.1, p. 52-63,1983.

MALONE, P.S.J. Wound healing in newborn. In: FREEMAN, N.V.; BURGE, D.M.; GRIFFITHS, M. **Surgery of The Newborn**. New York: McGraw-Hill, 1994. p.15-22.

MAST, B.A. Healing in other tissues. **Surg. Clin. N. Am.**, v.77, p.529-548, 1997.

MISTRY, D; ANDRASSY, R.J.; PIZZINI, R *et al.* Quantitative analysis of collagen accumulation during protein malnutrition. **J. Pediatr. Surg.**, v.29, p.863-865, 1994.

NARESSE, L.E.; MENDES, E.F.; CURI, P.R. *et al.* Aparelho para medida da força de ruptura das anastomoses intestinais. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, v.42, p.204-208, 1987.

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

NELSON, C.A.; DENNIS, C. Technical factors in gain of strength in sutured abdominal wall wounds in rabbits. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.93, p.461-467, 1951.

NISHIHARA, G; PRUDDEN, J.F. A quantitative relationship of wound tensile strength to length. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.107, p.305-310, 1958.

OLIVEIRA, F.L.C.; OLIVEIRA, A.S.B.; SCHMIDT, B *et al.* Desnutrição energética intra-uterina em ratos: alterações músculo-esqueléticas na 1ª e 2ª gerações. **J. Pediatr.**, v.75, p.350-356, 1999.

PEACOCK, E.E. Effects of dietary proline and hidroxiprolina on tensile strength of healing wounds. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.105, p.380, 1960.

RADENBUSH, S.W.; BRYK, A.S. **Hierarchical linear models: applications and data analysis methods**. 2.ed. Thousand Oaks: Sage Publications, 2002.

REED, M.J.; PUOLAKKAINEN, P.; LANE, T. F. *et al.* Differential expression of SPARC and thrombospondin 1 in wound repair: Immunolocalization and in situ hybridization. **J. Histochem. Cytochem.**, v.41, p.1467, 1993.

RIOU, J.P.A.; COHEN, J.R.; JOHNSON JR, H. Factors Influencing Wound Dehiscence. **Am. J. Surg.**, v. 163, p. 324-330, 1992.

RUDGE, M.V.C.; GOMES, C. M. M.; CALDERON, I.M.P. *et al.* Study of the evolution of the placenta and fetal pancreas in the pathophysiology of growth intrauterine retardation due to restricted maternal diet. **São Paulo Med. J.**, v.117, p.49-56, 1999.

SCHARFFETTER, K; KULOZIK, M.; STOLZ, W. *et al.* Localization of collagen alpha 1(I) gene expression during wound healing by in situ hybridization. **J. Invest. Dermatol.**, v.93, p.405-409, 1989.

SEID, M.; MCDANIEL-OWENS, M.; POOLE JR, G.V. *et al.* A randomized trial of abdominal incision suture technique and wound strength in rats. **Arch. Surg.**, v.130, p.394-397, 1995.

SMITH, C.A. Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). **J. Pediatr.**, v.30, p.229-243, 1947.

SMITH, M.; ENQUIST, I.F. A Quantitative study of impaired healing resulting from infection. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.125, p.965-75, 1967.

SOMASUNDARAM, K.; PRATHAP, K. Intra-uterine healing of skin wounds in rabbit foetuses. **J. Pathol.**, v.100, p.81-86, 1970.

STEPHENS, F.O.; HUNT, T.K. Study of traditional methods of care on the tensile strength of skin wounds in rats. **Am. J. Surg.**, v.122, p.78-80, 1971.

STUDLEY, H.O. Percentage of weight loss: A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. **JAMA**, v.106, p.458-460, 1936.

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

TIRAPEGUI, J.O.; De ANGELIS, R.C. Effects of protein deficiency and rehabilitation on growth and tissue composition in growing rats. **Arq. Gastroenterol.**, v.22, p.141-147, 1985.

THORNTON, F.J.; BARBUL, A. Healing in the gastrointestinal tract. **Surg. Clin. N. Am.**, v.77, p.549-573, 1997.

TONETE, S.S.Q.; NÓBREGA, F.J.; CURI, P.R. *et al.* . Desnutrição intra-uterina em ratos: I. Repercussões no ganho de peso, tempo de gestação e no número de recém-nascidos. **Arch. Latinoamer. Nutr.**, v.33, p.96-108, 1983a.

TONETE, S.S.Q.; NÓBREGA, F.J.; SARTOR, M. E. A. *et al.* Desnutrição intra-uterina em ratos: II Estudo do peso e mortalidade do produto de concepção. **Arch. Latinoamer. Nutr.**, v.33, p.109-125, 1983b.

TONETE, S. S. Q.; MOURA, E.C.V.; SARTOR, M. E. A. *et al.* Balanço nitrogenado de ratas gestantes e não gestantes submetidas a diferentes períodos de desnutrição protéico-calórica. **J. Pediatr.**, v.63, p.235-246, 1987.

TRIMBOS, J.B.; SMIT, I.B.; HOLM J.P., *et al.* A randomized clinical trial comparing two methods of fascia closure following midline laparotomy. **Arch. Surg.**, v.127, p.1232-1234, 1992.

TYRONE, J.W.; MARCUS, J.R.; BONOMO, S.R. *et al.* Transforming growth factor β_3 promotes fascial wound healing in a new animal model. **Arch. Surg.**, v.135, p.1154-1159, 2000.

VAN WINKLE, W. The tensile strength of wounds and factors that influence it. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.129, p.819-842, 1969.

VILJANTO, J.; RAEKALLIO, J. Wound healing in children as assessed by the CELLSTIC method. **J. Pediatr. Surg.**, v. 11, p. 43-49, 1976.

WAHL, L.M.; WAHL, S.M. Inflammation. In _____. **Wound Healing, Biochemical and Clinical Aspects**. Philadelphia: WBSaunders, 1992, p. 40-51.

WALDHAUSEN, J.H.T.; DAVIES, L. Pediatric Abdominal Wound Dehiscence: Transverse Versus Vertical Incisions. **J. Am. Coll. Surg.**, v.190, p.688-691, 2000.

WEAVER, L.T.; DESAI, M.; AUSTIN, S. *et al.* Effects of protein restriction in early life on growth and function of gastrointestinal tract of the rat.

J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., v. 27, p. 553-559, 1998.

WIDDOWSON, E.M. Harmony of growth. **Lancet**, v.1, p.901-905, 1970.

WITTE, M.B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surg. Clin. N. Am.**, v.77, p.509-527, 1997.

ZAIZEN, Y; FORD, E.G.; COSTIN, G. *et al.* The effect of perioperative exogenous growth hormone on wound bursting strength in normal and malnourished rats. **J. Pediatr. Surg.**, v.25, p.70-74, 1990a.

ZAIZEN, Y; FORD, E.G.; COSTIN, G. *et al.* Stimulation of wound bursting strength during protein malnutrition. **J. Surg. Res.**, v.49, p.333-336, 1990b.

ZAMENHOF, S.; VAN MARTHENS, E.; GRANEL,L. DNA (cell number) and protein neonatal rat brain: alteration by timing of maternal dietary protein restriction. **J. Nutr.**, v.101, p.1265-1270, 1971.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - VALORES DO COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO PARA CADA ANIMAL ESTUDADO, DIVIDIDOS ENTRE GRUPOS N E D E SEUS SUBGRUPOS, 7 E 21

TABELA 1 – ÍNDICE DE MATURAÇÃO DO COLÁGENO ISOLADO POR FILHOTE – SUBGRUPO N7

NÚMERO	MÃE	FILHOTE	COLÁGENO TIPO I	COLÁGENO TIPO III	ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO
1	GN8	1	95,8134	4,1866	22,886
2	GN8	2	43,1435	56,8565	0,759
3	GN8	3	47,4152	52,5848	0,902
4	GN8	4	30,5876	69,4124	0,441
5	GN2	1	63,0848	36,9152	1,709
6	GN2	2	50,8348	49,1652	1,034
7	GN2	3	24,1553	75,8447	0,318
8	GN2	4	50,0763	49,9237	1,003
9	GN2	5	56,4759	43,5241	1,298
10	GN2	6	20,5499	79,4501	0,259
11	GN12	1	17,0352	82,9648	0,205
12	GN12	2	73,0784	26,9216	2,714
13	GN12	3	44,5692	62,3538	0,804
14	GN9	1	48,4476	51,5524	0,940
15	GN9	2	59,7806	49,2194	1,486

TABELA 2 – ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO MADURO ISOLADO POR FILHOTE – SUBGRUPO D7

NÚMERO	MÃE	FILHOTE	COLÁGENO TIPO I	COLÁGENO TIPO III	ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO
1	GD1	1	42,0426	57,9574	0,725
2	GD1	2	75,0235	24,9765	3,004
3	GD1	3	85,6673	14,3327	5,977
4	GD1	4	27,1421	72,8579	0,372
5	GD1	5	25,6793	74,3207	0,345
6	GD1	6	38,3459	61,6541	0,622
7	GD1	7	16,0515	83,9485	0,191
8	GD12	1	80,1026	19,8974	4,026
9	GD12	2	78,2568	21,7432	3,599
10	GD12	3	72,7615	27,2385	2,671
11	GD12	4	26,5366	73,4634	0,361
12	GD37	1	95,0532	4,9468	19,215
13	GD37	2	64,7411	35,2589	1,836
14	GD37	3	48,1204	51,8796	0,927
15	GD37	4	89,8850	10,115	8,886

TABELA 3 – ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO MADURO ISOLADO POR FILHOTE – SUBGRUPO N21

NÚMERO	MÃE	FILHOTE	COLÁGENO TIPO I	COLÁGENO TIPO III	ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO
1	GN12	4	79,9448	20,0552	3,9862
2	GN12	5	98,601	1,399	70,4796
3	GN12	6	91,8477	8,1523	11,2665
4	GN12	7	57,7644	42,2356	1,3677
5	GN12	8	93,2442	6,7558	13,8021
6	GN12	9	80,4791	19,5209	4,1227
7	GN12	10	69,1136	30,8864	2,2377
8	GN12	11	95,6329	4,3671	21,8985
9	GN9	3	87,4595	12,5405	6,9742
10	GN9	4	61,0186	38,9814	1,5653
11	GN9	5	87,3938	12,6062	6,9326
12	GN9	6	62,5429	37,4571	1,6697
13	GN9	7	81,7999	18,2001	4,4945
14	GN2	7	81,4401	18,5599	4,3880
15	GN2	8	79,6121	20,3879	3,9049

TABELA 4 – ÍNDICE DE DEPOSIÇÃO DO COLÁGENO MADURO ISOLADO POR FILHOTE – SUBGRUPO D21

NÚMERO	MÃE	FILHOTE	COLÁGENO TIPO I	COLÁGENO TIPO III	ÍNDICE DE MATURAÇÃO
1	GD19	1	89,9976	10,0024	8,9976
2	GD19	2	82,8165	17,1835	4,8195
3	GD19	3	79,6538	20,3462	3,9149
4	GD19	4	47,6018	52,3982	0,9085
5	GD19	5	79,773	20,227	3,9439
6	GD19	6	73,8659	26,1341	2,8264
7	GD19	7	88,0432	11,9568	7,3634
8	GD33	1	87,8814	12,1186	7,2518
9	GD33	2	86,5632	13,4368	6,4422
10	GD33	3	85,7211	14,2789	6,0033
11	GD33	4	73,4311	26,5689	2,7638
12	GD33	5	29,5996	70,4004	0,4204
13	GD33	6	84,6913	15,3087	5,5322
14	GD33	7	80,0458	19,9542	4,0115
15	GD33	8	64,7517	35,2483	1,8370