

ANÁLISE CRÍTICA DE MODELO EXPERIMENTAL PARA ESTUDO DAS ADERÊNCIAS APÓS HÉRNIAS INCISIONAIS INDUZIDAS EM RATOS E REPARO DA PAREDE ABDOMINAL COM DIFERENTES BIOMATERIAIS

Critical analysis of experimental model for study of adhesions after incisional hernias induced in rats' and repair of abdominal wall with different biomaterials

Leonardo Carvalho SERIGIOLLE Renato Lamounier BARBIERI, Helbert Minuncio Pereira GOMES, Daren Athiê Boy RODRIGUES, Sarah do Valle STUDART, Pedro Luiz Squilacci LEME

7UDEDOKR UHDOLJDGR QD
 de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO – Após a implantação de biomateriais na cavidade abdominal são estudadas basicamente com o reparo primário de diferentes defeitos produzidos na parede abdominal ou com a correção de hérnias incisionais realizadas com diferentes próteses. **Objetivo:** Descrever as aderências que ocorrem após o desenvolvimento de hérnias incisionais, antes do implante de biomateriais. **Métodos:** Foram realizadas hérnias incisionais em 10 ratos, com orifícios e eversão das bordas do defeito. Após 10 dias foram evidenciadas aderências de estruturas abdominais quando as hérnias foram reparadas com diferentes próteses. **Resultados:** Foi observado aderências de alças do intestino delgado além do omento, e em cinco animais, dos quais dois também apresentaram aderências de alças do intestino delgado além do omento, e em dois outros animais, apresentaram aderências de alças do intestino delgado além do omento, e em um animal, apresentaram aderências de alças do intestino delgado além do omento. **Conclusão:** A opção por modelo experimental de reparo de hérnia incisional previamente induzida, embora mimetize a situação clínica real, implica em aderências importantes, com possível repercussão na avaliação da segunda operação, quando são utilizados diferentes implantes de material sintético.

DESCRITORES: Experimental/cirurgia. Parede abdominal. Hérnia incisional. Aderências teciduais/cirurgia. Telas cirúrgicas/efeitos adversos.

Correspondência:
 Pedro Luiz Squilacci Leme
 e-mail: gorableme@uol.com.br

)RQWH GH ÀQDQFLDPHQWR
 &RQÁLWR GH LQWHUHVHVHV

Recebido para publicação: 19/01/2015
 Aceito para publicação: 05/05/2015

HEADINGS - Experimental/surgery. Abdominal wall. Ventral hernia. Tissue adhesions/surgery. Surgical mesh/adverse effects..

ABSTRACT –Background : Adhesions induced by biomaterials experimentally implanted in the abdominal cavity are basically studied by primary repair of different abdominal wall defects or with different meshes. **Aim :** To describe the adhesions which occur after the development of incisional hernias, before the prosthesis implantation, in an experimental model to study the changes induced by different meshes. **Methods :** Incisional hernias were performed in 10 rats, with the edges of the defect everted. Ten days after the procedure adhesions of abdominal structures were found when hernias were repaired with different meshes. **Results :** Adhesions of small bowel loops besides the omentum, and another two showed liver adhesions besides the omentum, and in two other animals, adhesions of small bowel loops besides the omentum, and in one animal, adhesions of small bowel loops besides the omentum. **Conclusion :** Although it reproduces the real clinical situation, the choice of experimental model of incisional hernia repair previously induced implies important adhesions, with possible repercussions in the evaluation of the second operation, when different implants of synthetic materials are used.

INTRODUÇÃO

As aderências intraperitoneais podem ser induzidas experimentalmente por diferentes métodos^{2,14,20,27,28}. Os implantes de biomateriais na parede abdominal permitiram o desenvolvimento de modelos experimentais clássicos para o estudo de sua biocompatibilidade, os quais podem ser divididos basicamente naqueles onde é realizada uma incisão com tamanho padronizado na linha alba e seu reparo com diferentes próteses na primeira operação^{1,19,21}; nos que ressecam fragmentos com vários formatos da parede^{9,22,23,30} e também realizam o reparo primário^{1,10,29}, ou ainda modelo que se aproxima da condição clínica habitual, produzindo inicialmente uma hérnia incisional e posteriormente sua correção⁴. O foco destes estudos é avaliar a consequência dos implantes sintéticos diretamente em contato com as vísceras abdominais, tema que ganhou importância com o desenvolvimento da opção de tratamento das hérnias ventrais por videolaparoscopia^{3,5,16,18,25}. Do ponto de vista experimental, muitos autores não corrigidos no primeiro ato operatório^{6,25,29,30}.

abdome, ocorrendo principalmente em tabagistas, obesos ou após infecção da ferida operatória^{5,13,26} e sua correção habitualmente é realizada com próteses sintéticas. Os biomateriais empregados FRP HVWD ÀQDOLGDGH GHYHP VHU L GHVHQFDGHU SHTXHQD UHVS RVWD foram implantados, para que sejam integrados adequadamente aos tecidos^{22,23}. O reparo com técnica convencional emprega com frequência o polipropileno, devido à fácil manipulação e EDL[R FXVWR PDV HVWH PDWHULDO o conteúdo abdominal, pela formação de aderências e pelo risco de ocorrer obstrução intestinal ou fístulas entéricas^{6,18,25}. As próteses compatíveis com a cavidade abdominal foram desenvolvidas para o tratamento convencional de grandes hérnias e para a videolaparoscopia^{3,16}, mas possuem custo elevado e, embora minimizem, não evitam completamente as aderências, implicando na utilização de várias táticas para a correção desta afecção. As hérnias incisionais volumosas também representam problemas complexos e de difícil resolução⁵, mesmo com os modernos biomateriais disponíveis para esta ÀQDOLGDGH D SXEOLFDomR GH YiULRV HVWXGRV H[SHULPHQWRDVREUH

ser aperfeiçoados. Embora alguns autores não individualizem adequadamente os experimentos que ressecam parcialmente ou que produzem defeitos de diferentes formatos na parede abdominal de animais com correção primária, estudos que se aproximam clinicamente GDV UHFRQVWUXo}HV DSYV UHVVFH o}HV GD SPURGH DFCRGLDOD SDUD o tratamento de tumores ou mesmo a realização de retalhos FRP RXWUDV ÀQDOLGDGHV WUDQVSRVILQMR GH UHWDOGRV GPVFXOR UHWR FRP AR GH SROLJODFWLQD

incisional propriamente dita (tardia) apresentam comportamento GLIHUHQWH H GHÀQLo}HV LQDGHTX DGDV FROIXOGHP SUREOH PDV distintos^{6,9,19,24,25,29,30}. O objetivo deste estudo foi demonstrar que os modelos experimentais para avaliação das aderências após correção de hérnia incisional previamente induzida, podem ser prejudicados pelo desenvolvimento de aderências de várias estruturas abdominais, antes mesmo do implante de próteses na reoperação.

MÉTODOS

(VWH H[SHULPHQWR IRL UHDOL]DG Julho, São Paulo, após autorização da Comissão de Ética no 8VR GH \$QLPDLV SURWRFROR \$1 pesquisa experimental no Laboratório de Habilidades Cirúrgicas Avançadas da Instituição são rigorosamente supervisionadas e respeitam os preceitos atuais de "uso racional dos animais de experimentação"²¹⁷. Todos os animais receberam indução anestésica antes dos procedimentos operatórios e antes da morte, assim como os cuidados gerais e analgesia padronizados para o período pós-operatório.

Apresenta-se inicialmente os resultados dos 10 primeiros animais, de um estudo previsto para 25 ratos (*Rattus Norvegicus, var. Albinus, Rodentia Mammalia*) da linhagem Wistar, distribuídos aleatoriamente em grupos com cinco animais, que antes das RSHUDo}HV SHUPDQHFDUDP HP JDLR O água e ração padronizada ad libitum, mantidos em temperatura GH ž & IRWRSHUtRGR GH K 2V D de 339 g, foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de quetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg), sendo realizada incisão mediana com 4 cm de extensão, abertura da cavidade abdominal na linha alba medindo 3,5 cm e foi confeccionado um ponto de sutura no terço médio de cada lado da incisão, evertendo as bordas do músculo reto abdominal, sem englobar o peritônio, criando assim um defeito com 3,5x1,5 cm. O experimento terminava com sutura GH ÀR GH QILORQ DSHQDV GR FRXUR GRV QDQVSDUDVREUH período curto de observação

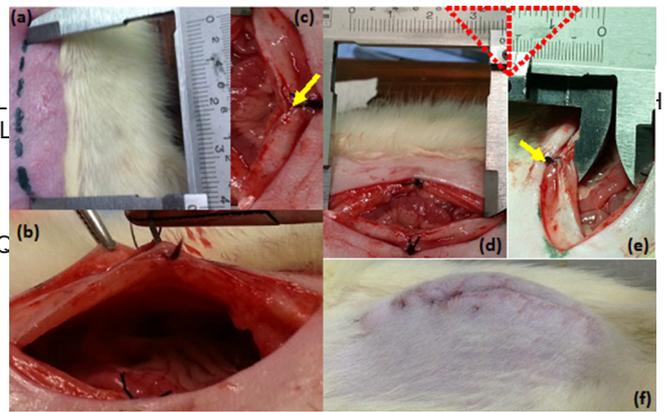


FIGURA 1- a) Incisão mediana com 4 cm; b, c) pontos evertentes não englobando o peritônio; d, e) defeito da parede abdominal com 3,5x1,5 cm; f) hérnia incisional resultante após 10 dias de observação

1R GpFLPR GLD DSYV D RSHUDomR LQ reoperados para avaliar as hérnias incisionais e as aderências formadas inicialmente. Os valores obtidos nesta primeira fase do estudo foram submetidos à análise estatística com o teste t de Student.

Em cada animal, após serem desfeitas eventuais aderências, foram implantadas próteses sintéticas, que foram doadas para HYLWDU SPURGH DFCRGLDOD SDUD o tratamento de tumores ou mesmo a realização de retalhos FRP RXWUDV ÀQDOLGDGHV WUDQVSRVILQMR GH UHWDOGRV GPVFXOR UHWR FRP AR GH SROLJODFWLQD

Após mais 10 dias, os animais foram reoperados para retirada das paredes abdominais anteriores em bloco, com eventuais estruturas aderidas às próteses, permitindo a avaliação PDFURVfySLFD \$V SHoDV REWLGDV IRUDF por 24 h e depois em álcool 70% para posterior processamento histológico de rotina e imunoistoquímico.

RESULTADOS

Todos os ratos operados apresentaram hérnias incisionais)LJXUD I FRP JUDQGHV RULItFLRV H VDFRV já no décimo dia após a primeira operação (Figura 2). Dos 10 DQLPDLV HVWXGDGRV RFLQFR DSUHVHQWD omento maior à hérnia previamente induzida (Figura 5). Destes, dois tinham além do omento, o intestino delgado aderido ao orifício herniário (Figura 3); outros dois apresentavam aderência também do fígado, sendo que em um deles, grande porção do yUJmR HQFRQWUDYD VH ÀUPHPHQWH DGHULG \$ DQiOLVH HVWDWtVWLFD FRP R WHVWI VLJQLÀFkQLD HVWDWtVWLFD S 7DEF

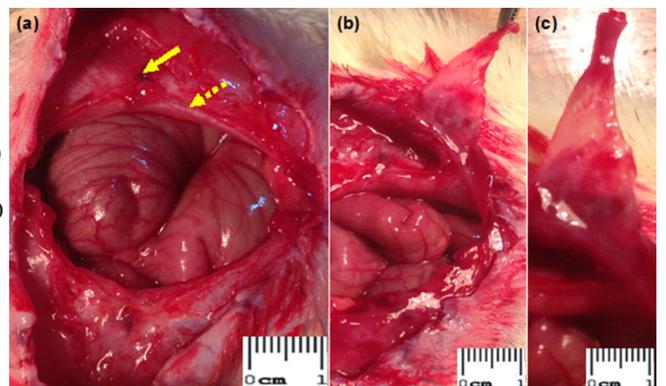


FIGURA 2- a) Aspecto do defeito herniário resultante no décimo dia do pós-operatório, com ponto evertente (seta) e peritônio evertido (seta tracejada); b, c) saco KHUQLiULR EHP GHÀQLGR HYLGHQ período curto de observação

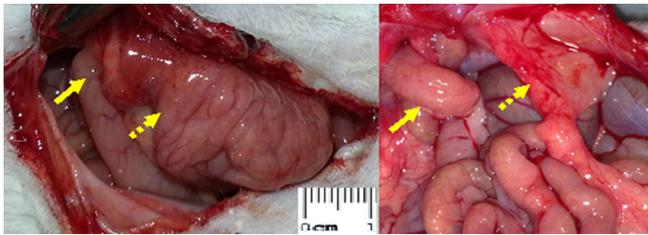


FIGURA 3- Aderências do intestino delgado (setas) e omento maior (setas tracejadas), que ocorreram em dois dos 10 animais estudados (p<0,05)

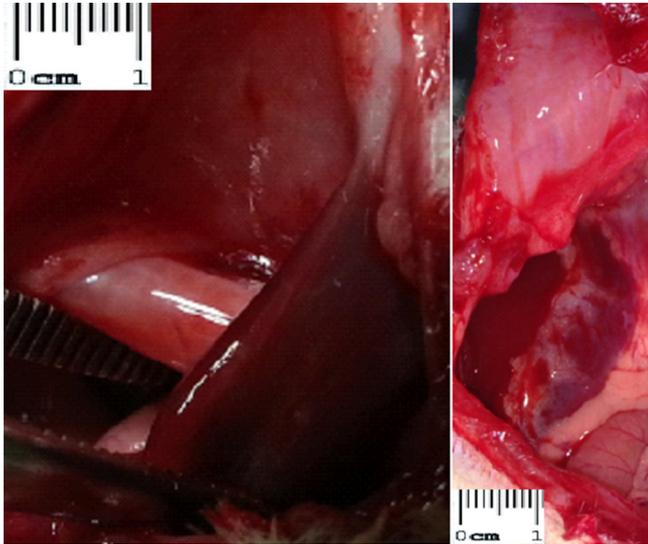


FIGURA 4- Aderências do fígado que ocorreram em dois dos 10 animais estudados (p<0,05)

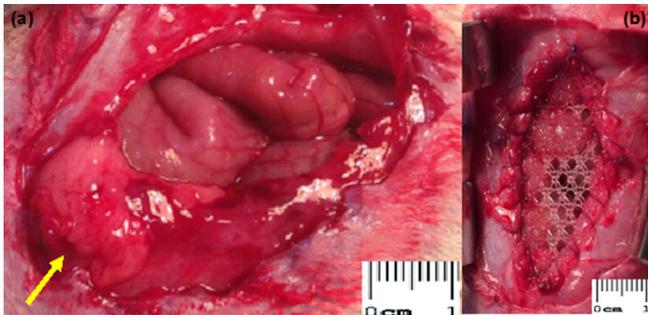


FIGURA 5- a) Aderências do omento maior (seta) que ocorreram em cinco dos 10 animais estudados (p<0,05); b) DVSHFWR À QDO GD SUyWHVH 3,5x1,5 cm suturada às bordas do orifício herniário

TABELA 1- Aderências encontradas e estruturas abdominais aderidas ao saco herniário 10 dias após a realização de hérnias incisionais

Aderências / número total de animais	10	
Sem aderências	5	
Omento maior (número total)	5	p <0,005
Omento maior e intestino delgado	2	p <0,005
Omento maior e fígado	2	p <0,005
Omento maior	1	

DISCUSSÃO

As hérnias da parede abdominal são frequentes e DSUHVH QWDP JUDQGH LPSRUWKQFLD do tema na linha de pesquisa sobre "Mecanismos celulares,

PROHXODUHV H WHFLGXDLV GD DomR GH G não farmacológicas sobre lesão e reparação", desenvolvida QD 8QLYHUVLGDGH 1RYH GH -XOKR HP 6 das hérnias propicia vasto campo de pesquisa sobre os PHFDQLVPRV FHOXODUHV PXWDo}HV H FDS do tecido colágeno; assim como dos fatores ambientais e DOWHUDo}HV JHQpWLFDV GHVWD UHJXODom para a cicatrização pós-operatória adequada. A diminuição SURJUHVVLYD GR FROIJHQR FRP D LGDGH sua ultra-estrutura, a maior degradação e aumento das proteínas de matriz que acompanham o envelhecimento também são bastante estudados, mas vários aspectos ainda QmR HOXFLGDGRV FRPSOHWDPHQW}H6 MXVWLÀ Uma vertente importante destes estudos está relacionada às tecnologias que envolvem a biofotônica, com emprego do ODVHUDFSLQKÁMF DWWLFRQ}D}VWHGURDGR D WLRQ opção cada vez mais utilizada²⁰. O desdobramento deste estudo preliminar será a avaliação dos efeitos do laser na UHVSRVWD LQÁDPDWyULD GHVHQFDGHDGD SR implantados em defeitos da parede abdominal do rato, e os UHVXOWDGRV GHVWD REVHUYDomR LQLFL do primeiro plano desta pesquisa, para evitar a repercussão das aderências desencadeadas na operação realizada para se criar a hérnia incisional.

As aderências pós-operatórias representam problema complexo após a manipulação da cavidade abdominal^{3,10,14,28} ou VLWXDo}HV TXH VH DFRPS}Dores de risco HULWRQ como o tabagismo, fatores inerentes ao doente como a obesidade H DVSHFWRV JHQpWLFRV DVVLP FRPR DV F incisão, com infecção da ferida operatória, são importantes para o aparecimento das hérnias incisionais^{3,15,26}. Artigos publicados VREUH DV YiULDV RSo}HV GH SUyWHVHV VL reparo destas hérnias^{1,3,9,18,19,22,23,29} mostram que, mesmo os materiais de última geração desenvolvidos para contato direto com a cavidade abdominal, embora reduzam, não conseguem impedir completamente a formação de aderências sobre estas próteses^{4,22,23,25}. Isto mostra que estes materiais precisam ser aperfeiçoados, com vários estudos experimentais descrevendo WiWLFDV SDUD PLQLPL]DU DV FRPSOLF aderências^{2,14,20,27} e aos biomateriais implantados^{3,6,16} 2 So}HV engenhosas como a proteção da prótese com o omento maior⁶, evitando a aderência do intestino ou do fígado, e mesmo o implante prévio na parede para que o material sintético seja HQJOREDGR SRU 2VH}Dores de risco Utilizá-lo no reparo dos defeitos, nem sempre podem ser aplicadas na prática clínica.

O estudo das aderências emprega vários modelos H[SHULPHQWDLV HVFDULÁFDomR GH FHF sigmóide^{20,27}; excisão de fragmento do peritônio parietal juntamente FRP HVWD HVF; Avaliação dos efeitos de drogas como o próximo²⁰ GHVROXo}HV FRP DomR FRORLGRVP absorvível⁷; de fosfatidilcolina e ativador do plasminogênio (protease)¹⁴; de diferentes polipeptídeos²; e a aplicação de barreiras como as membranas de carboximetilcelulose^{4,25} no abdome - todos representando exemplos onde não é criado um defeito na parede abdominal.

Alguns pesquisadores utilizam o reparo de defeitos produzidos na parede do abdome para avaliar a biocompatibilidade dos materiais sintéticos, realizando a abertura da linha alba, LPSODQWH GR ELRPDWHULDO ÀD}DomR GH G peritônio e sutura^{11,18} ou não dos planos musculares^{1,3,16,19,24}. Outra opção seria ressecar fragmentos da parede abdominal com vários formatos: retangulares^{1,6,23}, triangulares⁹, quadrados¹⁶, elipsóides^{24,30}, ou ainda realizar defeitos lateralmente à linha média^{9,22,28}. Quanto ao reparo do defeito, pode ser feito com o fragmento da prótese no interior da cavidade^{3,9,6,11,19,21,30} ou suturado às bordas do orifício resultante em forma de "ponte"^{1,6,16,22,23,24} tática que estes autores utilizam.

Montes et al.²¹ empregaram em um mesmo estudo GXDV RSo}HV GH DEHUWXUD GD FDYLGDG

4. Aramayo ALG, Lopes-Filho GJ, Barbosa CA, Amaral VF, Costa LA. Abdominal wall healing in incisional hernia using different biomaterials in rabbits. *Acta Cir Bras* 2013;28(4):307-16.

5. Araujo LMG, Serigiolle LC, Gomes HMP, Rodrigues DAB, Lopes CM, Leme PLS. Volume calculation of rats' organs and its application in the validation of the volume relation between the abdominal cavity and the hernial sac in incisional hernias with "loss of abdominal domain". *Arq Bras Cir Dig* 2014;27(2):177-81.

6. et al. Prevention of adhesions by omentoplasty: an incisional hernia model in rats. *Turk J Med Sci* 2007;37(2):93-7.

7. Aydos RD, Silveira IS, Magalhães AM, Goldenberg S. Um modelo de hérnia incisional em coelhos. *Acta Cir Bras* 1997;12(3):189-92.

8. Barbuto RC, Duval-Araujo I, Barral SM, Rocha RG, Bechara CS, Barbosa AJA. Uso de telas inorgânicas em feridas abdominais de ratos com peritonite induzida. *Arq Bras Cir Dig* 2014;27(1):26-9.

9. de defeitos produzidos na parede abdominal de coelhos. *Arq Gastroenterol* 2008;45(4):323-9.

10. Claudio RHA, Diogo-Filho A, Mamede-Filho DO. Peritoneostomy with latex coated polypropylene: experimental study in rats. *Acta Cir Bras* 2006;21(6):402-8.

11. Costa RG, Lontra MB, Scalco P, Cavazzola LT, Gurski RR. Polylactic peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras* 2009;24(2):128-35.

12. Diogo-Filho A, Lazarini BCM, Vieira-Junyor F, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos a peritoniotomia com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. *Arq Gastroenterol* 2004;41(4):245-9.

13. Donahue TR, Hiatt JR, Busuttill RW. Collagenase and surgical disease. *Hernia* 2006;10(6):478-85.

14. postsurgical adhesions in a rat model: a comparative study. *Clinics* 2009;64(2):143-8.

15. Jansen PL, Klinge U, Mertens PR. Hernia disease and collagen regulation: are there clues for intervention? *Hernia* 2006;10(6):486-91.

16. Jenkins ED, Melman L, Desai S, Deeken CR, Greco SC, Frisella MM, et al. Histologic evaluation of absorbable and non-absorbable barrier Zealand white rabbit model. *Hernia* 2011;15(6):1-13.

17. Kinshoku MR, Rodriguez CAL, Fidalgo RS, Duran CCG, Leme PLS, Duarte IS. Uso racional de modelos animais para pesquisa e ensino de microcirurgia. *Rev Col Bras Cir* 2012;39(5):414-417.

18. Kist C, Manna BB, Montes JHM, Bigolin AV, Grossi JVM, Cavazzola LT. Estudo comparativo de aderências intraperitoneais associadas ao uso das telas de polipropileno e de malha leve de polipropileno revestida com ácido graxo ômega-3. *Rev Col Bras Cir* 2012;39(3):201-6.

19. Lamber B, Grossi JVM, Manna BB, Montes JHM, Bigolin AV, Cavazzola LT. Pode a tela de poliéster coberta com colágeno diminuir as taxas aderências intraperitoneais na correção de hérnia incisional? *Arq Bras Cir Dig* 2013;26(1):13-7.

20. Maghsoudi H, Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14(4):198-201.

21. CR, Dietz UA, Marinho-Júnior CH, Sucharski EE. Comparative study in the repair of defects produced in abdominal wall of rats. *Acta Cir Bras* 2012;27(7):454-9.

22. Dietz UA, Marinho-Júnior CH, Sucharski EE. Estudo comparativo de polipropileno/poliglicaprone e de polipropileno/polidioxanona/celulose oxidada regenerada na cicatrização de defeito produzido na parede abdominal de ratos. *Arq Bras Cir Dig* 2010;23(2):94-9.

23. Ricciardi BF, Chequim LH, Gama RR, Hasegawa L. Correção de ratos Wistar. *Rev Col Bras Cir* 2012;39(3):195-200.

24. Pavao R, Biel MQ, Wirtz-Stevenin DJ, Bóris E, Marquetti RL, Steyerberg EW, Jeekel J, et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg* 2003;237(1):123-8.

25. Sørensen LT. Effect of lifestyle, gender and age on collagen formation and degradation. *Hernia* 2006;10(6): 456-81.

26. Tejerina A, Malaquias J, Branco R, Braga T, Coutinho J, Bicha-Castelo H. Experimental adhesion prevention studies: a comparative study in rabbits. *Int J Surg* 2011;9(1):17-20.

27. Ulrich D, Edwards SL, White JF, Supit T, Ramshaw JAM, Lo C et al. A preclinical evaluation of alternative synthetic biomaterials for polypropylene mesh implantation for abdominal wall hernia repair in rats. *Acta Cir Bras* 2009;24(1):19-25.