

**PAULO ROBERTO KECHELE**

**ANÁLISE FUNCIONAL DA COAPTAÇÃO DO NERVO  
MEDIANO. ESTUDO EM RATOS WISTAR.**

**Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de Santa Catarina como requisito  
parcial para obtenção do Título de Mestre  
em Ciências Médicas**

**Coordenador do Curso: Prof. Dra. Márcia Menezes Pizzichini  
Orientador: Prof. Dr. Armando José d'Acampora  
Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Bins Ely**

**FLORIANÓPOLIS  
2005**

*Aos meus pais Hans e Joaquina, exemplos de dignidade, compreensão, dedicação, honestidade e meus primeiros educadores, o meu amor e respeito.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Armando José d'Acampora da disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, (TOCE) pela paciência, pelas constantes análises críticas e pelo burilamento que emprestou a este projeto durante o período da sua construção intelectual, realização prática e redação final, além de seu espírito científico inesgotável.

Ao Professor Dr. Jorge Bins Ely, Chefe da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental (TOCE), pela demonstração de confiança no desenrolar dos eventos e pelo apoio irrestrito manifestado no transcurso deste estudo.

Ao Dr. Geraldo Jorge Severgnini Bernardes, que me guiou e orientou pelos tortuosos meandros da pesquisa, além da disponibilidade fraterna e amigável nas incontáveis noites dispendidas em minha orientação, bem como da orientação aos protocolos dos procedimentos anestésicos e eutanásia dos animais da pesquisa.

Aos professores do Curso de Mestrado em Ciências Médicas por sua dedicação constante e envidando o espriar do conhecimento.

Ao Dr. Erico Alberto Buhlmann pela preciosa atuação no desenvolvimento da análise estatística deste estudo.

Ao Professor Dr. Newton Macuco Capella, Chefe do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFSC, pela amizade, e pela autorização do uso das dependências e instalações do laboratório para a realização desta tese.

Ao incomensurável amigo Luiz Henrique Prazeres, companheiro de todas as horas e um verdadeiro pai, nos momentos de dificuldades que passei, e que sem o apoio recebido, não teria sido possível a realização desta tese.

Ao excepcional, paciente, competente e iluminado amigo Daniel Goulart Bernardes que do alto da sua juventude me surpreende com a sua sabedoria e amizade, a cada dia que passa, e sem o qual, esta tese estaria na gaveta.

À Leila Goulart Bernardes, por sua paciência, amizade, tolerância e constante apoio.

Aos amigos Charles Veiga, Jaimar Gonçalves da Silva, Carlos Alberto Joaquim e Maico Buss, funcionários do laboratório da TOCE, pelo apoio constante, alegria e companheirismo inesgotáveis.

À Doutora Karina Midori Sato pela generosa amabilidade em solver pendências relativas ao uso dos animais do experimento e pelo efetivo caráter de pesquisadora .

Ao amigo Ivo Dedicácio Soares, secretário do Curso de Mestrado em Ciências Médicas, pelo seu irrestrito apoio em todos os instantes.

À Simoni Júlia Nunes Correa, pelas colaboração amiga e constante nas diversas etapas de elaboração desta tese.

A todos os colegas do Mestrado em Ciências Médicas, pelo incondicional apoio.

À Eneida e Luiz Augusto, muito mais do que irmãos, por seu carinho e amparo.

À **DEUS**, fonte e razão de nossas existências sem o qual não estaríamos aqui, em cumprimento de nossas tarefas.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>V</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>VI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>18</b>
<b>3. MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>8. NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>74</b>

## RESUMO

**Introdução:** As lesões de nervos periféricos constituem um grande desafio para uma quantidade significativa de pacientes e médicos. Não foi encontrada ainda a forma perfeita de reparo destas lesões. O padrão preconizado de tratamento, a sutura término-terminal nem sempre é possível de ser realizada. Necessita-se deste modo de algum material interpondo os cotos seccionados, necessitando-se sacrificar nervos doadores. Assim, a entubulização de nervos surgiu como provável alternativa para o uso de enxertos nervosos.

**Objetivo:** Avaliar a força de preensão máxima do membro torácico do rato Wistar utilizando-se a reconstrução do nervo mediano via sutura monofilamentar de nylon 10-0 e a entubulização de nervos mantendo-se a distância entre os cotos em 5 e 10 milímetros.

**Métodos:** 60 ratos Wistar machos, foram divididos em 4 grupos, escolhidos aleatoriamente, grupo sham, 15 animais, nervo mediano normal, grupo T5, 15 animais, entubulização do nervo mediano com distância entre os cotos de 5 milímetros, grupo T10, 15 animais, entubulização do nervo mediano com distância entre os cotos de 10 milímetros, e grupo S, 15 animais com sutura dos cotos com fio de nylon monofilamentar 10-0.

**Resultados:** Grupo sham- O grau de preensão máxima deste grupo foi estatisticamente superior aos demais. Grupo T5 – Os animais deste grupo apresentaram recuperação funcional muito inferior ao grupo sham.

Grupo T10 – Somente 2 dos 15 animais obtiveram alguma força de preensão mensurável após o período de recuperação esperado.

Grupo S- Todos os animais recuperaram a força de preensão, mas a níveis inferiores ao grupo sham.

**Conclusões:** De acordo com esta pesquisa, a entubulização de nervos não é uma alternativa viável à sutura término-terminal na recuperação funcional de nervos medianos em ratos Wistar.

## SUMMARY

**Introduction:** Peripheral nerve injuries are a challenging issue for many patients and physicians.

There is a quest for the ideal method of reconstruction.

The gold standard, end-to-end suture, is not always feasible. In many situations there is a need for interpositional tissue in order to improve recovery, meaning sacrifice of donor nerves, with the maladies forthcoming this demand.

Therefore the entubulization of nerves could be a alternative for donor nerve sparing.

**Purpose:** Evaluate the maximal prehension strength in the thoracic limb of the Wistar rat, utilizing the reconstructed median nerve by means of suture with 10-0 monofilament nylon, and entubulization of the median nerve with a gap in between the nerve ends of 5 and 10 millimeters.

**Methods:** 60 male Wistar rats were grouped in 4 different settings, chosen randomly, group sham, 15 animals, normal median nerve, group T5, 15 animals, entubulization of the median nerve with a 5 millimeter gap, group T 10, 15 animals, entubulization of the median nerve with a 10 millimeter gap, and group S, 15 animals, monofilament suture with 10-0 nylon.

**Results: Group sham:** The maximal prehension strength from this setting was statistically superior compared to the other groups.

**Group T5 :** The results of this setting was far beyond compared to the sham group, nevertheless all animals recovered function.

**Group T 10 :** Only 2 animals demonstrated some capability of exerting some prehension strength out of the 15.

**Group S :** All animals of this setting recovered the prehension strength, despite to a level inferior in regards to the sham group.

**Conclusions:** In this research, the nerve entubulization technique is not a viable alternative to the end-to-end suture in median nerve injuries in the Wistar rat.

# 1. INTRODUÇÃO

As lesões de nervos periféricos, especialmente as que acometem os membros superiores, situam-se entre as mais incapacitantes em termos de qualidade de vida, atividade social e aptidão laborativa do ser humano. Devido à abrangência alcançada, figuram entre as de maior incidência na rotina dos serviços de trauma.<sup>1,2,3,4</sup>

A frequência de acometimento dos membros, especialmente das mãos, em acidentes de trabalho ou fora deles, é, de acordo com publicações internacionais, da ordem de 2 milhões de casos novos, ao ano, com perdas econômicas elevadas, entre remanejamento laboral, perdas funcionais, compensações trabalhistas e indenizações securitárias.<sup>2,4,5</sup>

Na Suécia, lesões de mãos sem comprometimento de nervos periféricos, utilizando análises regressivas múltiplas, demonstraram o custo de 15.600 euros em cada paciente, ao ano, em perdas econômicas globais.

Este valor é acrescido de 63% de custos com cifras de 27.000 euros, ao ano, quando ocorrem lesões de nervos periféricos associadas.

Adicione-se a este valor 5 a 7 % dos custos com tratamentos fisioterapêuticos.<sup>5</sup>

As mãos podem ser consideradas uma extensão do cérebro e a habilidade de realizar atividades sensoriais e motoras é baseada numa adequada interação na atuação dos sistemas nervoso central e periférico, desde as mais simples às mais complexas.

Constituem-se num instrumento socializante e de interação do ser humano, abrangendo extensa área na configuração córtico-cerebral, participando, também da linguagem corporal.<sup>6,7</sup>

Existe uma longa curva de recuperação a ser desenvolvida por pacientes que sofrem lesões de nervos periféricos como demonstram estudos recentes.<sup>7,8,9</sup>

As imperfeições decorrentes de lesões de nervos periféricos, especialmente nos membros superiores, podem provocar substanciais efeitos danosos sobre a atividade laboral e funcional do indivíduo, além dos agravantes danos psico-sociais envolvidos.<sup>7,8,9</sup>

O trauma ocasionado por este tipo de lesão difere dos outros, pois não é influenciado somente por fatores locais, mas também por uma série de eventos multisistêmicos simultâneos.<sup>10-16</sup>

Apesar do progresso ocorrido nos últimos 25 anos, calcado em informações clínicas, experimentais, e na própria evolução de conceitos neuro-científicos, as lesões de nervos periféricos ainda figuram entre as mais desafiadoras e difíceis situações de reconstrução cirúrgica e recuperação funcional efetiva dos pacientes acometidos.<sup>17</sup>

No Brasil, não há dados estatísticos referentes ao acometimento de traumas de nervos periféricos, mas, em São Paulo, o DATASUS demonstrou a ocorrência de 119.000 casos novos, relativos ao ano de 1998.<sup>18</sup>

O resultado final dos reparos das lesões de nervos periféricos depende dos protocolos utilizados para a aferição clínica dos mesmos, mas a regra é de que não haja restituição funcional sensitivo-motora a níveis prévios ao trauma, mesmo ao utilizar-se as mais refinadas técnicas cirúrgicas disponíveis.<sup>1,3,4,13,14,17,19-28</sup>

## **1.1 ANATOMIA DOS NERVOS PERIFÉRICOS**

O sistema nervoso periférico contém todos os elementos que se localizam na parte externa do encéfalo e medula espinal, incluídos os neurônios sensitivos com seus receptores, os axônios dos neurônios motores inferiores, que vão do tronco cerebral e da medula espinal até os músculos estriados e os componentes periféricos do sistema anatômico ou visceral.

Cada nervo é composto pela união da raiz sensitiva posterior e motora anterior quando de origem na medula espinal.<sup>4</sup>

As fibras nervosas individuais do sistema nervoso periférico têm bainhas formadas pelas células de Schwann. Nas fibras mielinizadas, uma célula de Schwann envolve-se em torno do axônio, formando uma bainha de mielina, e nas fibras

amielinizadas, uma célula de Schwann reveste diversos axônios. Os nervos periféricos apresentam três revestimentos, o epineuro, o perineuro e o endoneuro.<sup>3,4,29,30</sup>

A membrana basal que os envolve, o endoneuro, é um prolongamento do espaço subaracnóideo, e formada por colágeno, onde agrupam-se os elementos neurais formando os fascículos nervosos. Por sua vez os fascículos são envolvidos por um prolongamento da aracnóide, com células planas em envoltórios concêntricos, favorecendo proteção a danos e infecções.<sup>16</sup>

O endoneuro é um conjunto frouxo de elementos de tecido conjuntivo, de fibroblastos, fibras colágenas, e pequenos vasos sanguíneos, que apresentam um sistema intrínseco e extrínseco de irrigação. Este sistema permite que o nervo seja nutrido por uma distância variável, mesmo na ausência do mecanismo extrínseco, o que permite um certo grau de liberdade quando da dissecação das estruturas nervosas.<sup>4,7,11,15,22</sup>

Ao conjunto composto por pelo neurônio e fibras musculares de seu território de inervação denomina-se unidade motora.<sup>28,29,30</sup>

## **1.2 MECANISMO DE LESÃO NERVOSA**

Em oposição às células de outros sistemas orgânicos, o trauma provoca uma lesão irreversível às células nervosas. Os neurônios não conseguem proliferar, e quando ocorre uma lesão, há uma degeneração de todo o neurônio, e num efeito coordenado, há uma resposta visando a sobrevivência e restauração de sua função. Algumas ações iniciam imediatamente, podendo ocorrer dias ou semanas ou ainda meses após o evento causal. Ocorre cromatólise do núcleo da célula.<sup>16,28,29,30</sup>

Se um neurônio deixa de estabelecer uma reconexão adequada, sofre degeneração. Além da transmissão sináptica, os neurônios comunicam-se entre si por meio de sinais bioquímicos, podendo “sentir” a qualidade e integridade dos contatos

sinápticos e o estado funcional dos outros neurônios adjacentes. Quando de uma transecção, as extremidades axotomizadas retraem-se imediatamente por vários milímetros. A membrana axonal funde-se na superfície do corte isolando o axoplasma do material extracelular circunjacente. O fluxo axoplasmático nas duas direções persiste por algum tempo, causando o edema das extremidades seccionadas. A bainha de mielina separa-se do axônio, que sofre entumescimento e as células de Schwann fagocitam os detritos, que vem a ser a degeneração walleriana.<sup>29,30,31</sup>

Seddon, em 1942, na tentativa de classificar as lesões de nervos periféricos, considerando o aspecto funcional, dividiu as lesões em neuropraxis, axonotmesis, e neurotmesis.<sup>32</sup>

A neurotmesis é a lesão de pior prognóstico, total, com afecção de todos os componentes do nervo.

Na axonotmesis há lesão funcional da estrutura do axônio, comprometimento parcial da função.

Na neuropraxis, ocorre a lesão da bainha de mielina não obstante manutenção da estrutura anatômica nervosa.

Sunderland, em 1951, desenvolveu uma classificação para lesões de nervos periféricos em cinco graus:

Grau I ocorre lesão da bainha de mielina, com bloqueio da condução nervosa temporário, mantendo a integridade da estrutura nervosa;

Grau II com lesão axonal parcial, degeneração walleriana, porém com integridade da membrana basal;

Grau III com lesão axonal parcial e fragmentação da lâmina basal;

Grau IV com lesão de endoneuro, perineuro e lâmina basal;

Grau V com lesão axonal completa do tronco nervoso;<sup>4</sup>

### 1.3 MECANISMO DE REGENERAÇÃO NERVOSA

A matriz do tecido conjuntivo do nervo periférico lesado permanece intacta, e desde que os resíduos do axônio roto de sua bainha de mielina tenham sido removidos, as células de Schwann se conservam no local para servirem de guia ao axônio em regeneração.<sup>1,3,4,7,11,15,16,17</sup>

Quando um axônio em regeneração restabelece suas conexões funcionais o processo estimula células da glia que enviam prolongamentos para as fendas sinápticas e dendritos proximais, estimulando a secreção de grande quantidade de fatores de crescimentos neuronais, como o NGF (*neuronal growth factor*), BDNF(*brain derived neuronal growth factor*), TNF(*tumoral necrosis factor*), IGF-1(*insuline like growth factor*), CNTF(*cilliary neurotrophic factor*), MMMps(*metalloprotease secretion*), IL-1(*interleukin factor 1*), ADAMTS-1(*disintegrin metalloprotease thrombospondin type 1 motifs*), TACE(*tumoral necrosis factor converting enzyme*), FERTILIN, MELTRIN, TENASCIN, PROSPONDIM, NT-3(*neurotrophin 3*), NT-4(*neurotrophin 4*), LIF(*leukemia inhibitory factor*), ao mesmo tempo que estimula a formação de bandas de Bügner, que induzem o crescimento de brotos nervosos, revestindo os canais internos da matriz do tronco do nervo periférico, guiados pelas células de Schwann, caracterizando a regeneração walleriana.<sup>26,31,33</sup>

Na extremidade distal das bandas de Bügner aloja-se o cone de crescimento, que orienta o crescimento nervoso, segregando laminina e fibronectina.<sup>11,15,16</sup>

A velocidade de regeneração pode variar de 1 a 3 milímetros ao dia, dependendo do modelo animal utilizado, mas o que importa em última análise é a quantidade de neurônios que sobrevivem, a capacidade de regeneração dos axônios, a qualidade do leito tecidual onde se fará o reparo e a permanência da viabilidade da placa mioneural.<sup>16,28,29,30,34</sup>

Diversos fatores influenciam a direção e especificidade de crescimento de axônios em regeneração, proporcionado por estruturas polarizadas ou células de superfície ou ainda interfaces entre camadas de tecidos.<sup>26,31,33,34,35</sup>

Cajal, em 1928 foi o precursor do conceito de neurotropismo, onde um segmento nervoso distal degenerado exerce forte atração nas fibras nervosas em regeneração.<sup>36</sup>

As linhas de tensão criadas no coágulo de fibrina que se forma nos extremos de nervos seccionados, se fisiológica, causa um crescimento longitudinal direto dos axônios em regeneração, portanto é fundamental que ocorra tensão na linha de sutura quando da reconstrução de nervos periféricos.<sup>16,37,41,43</sup>

A transecção nervosa tem implicações em toda a extensão do neurônio, ou seja em todo o trajeto do corpo celular na medula espinal, ou no gânglio da raiz dorsal até os órgão alvo e o processo de reparação envolve proliferação de neuritos através de distância muito.<sup>37-41,45-58.</sup>

Simultaneamente ocorre uma readaptação cortical cerebral no intuito de remapear sítios motores e sensitivos.<sup>7,8,16,40,41</sup>

Estudos em animais e em seres humanos demonstraram que após lesões de nervos periféricos, como em transecções ou amputações, o córtex somatosensitivo responde às regiões corporais deafferentadas tornando-as responsivas aos estímulos da vizinhança.<sup>7,8,41,42</sup>

## **1.4 TÉCNICAS DE RECONSTRUÇÃO NERVOSA**

No percurso que os nervos periféricos desenvolvem ao sentido crâneo-caudal, ocorre alteração importante no sítio do trajeto das fibras sensitivo-motoras, algumas vezes em forma de espiral, o que atalha a capacidade de coaptação e afrontamento preciso dos cotos axotomizados.<sup>1,3,4,11,15,17,23,34,37,41,43,44</sup>

Outra questão que surge é a que distância do sítio de axotomia encontram-se bordos livres de fibrose que facultem a ideal coaptação, necessitando de dissecções cirúrgicas extensas.<sup>1,3,4,17,41,44</sup>

Trabalhos científicos expressam índices de regeneração nervosa favoráveis ao evitar-se dissecções amplas, no afrontamento de cotos nervosos, minimizando o trauma local, e propiciando mais ampla funcionalidade dos nervos acometidos.<sup>27,44,45</sup>

A oferta de novos biomateriais e medicamentos surgidos em decorrência de recentes pesquisas, bem como a evolução das técnicas microcirúrgicas têm possibilitado implementar a qualidade dos resultados finais dos reparos e acurar os índices de recuperação de traumas de nervos periféricos.<sup>1,3,7,11,13,15,17,21,22,24,26,33, 37,41,43,44,46,47,48</sup>

Existe uma seqüência de eventos que restringem o tempo hábil para efetiva regeneração de nervos periféricos independentemente da técnica cirúrgica utilizada.

Estudos demonstraram que fatores favoráveis à regeneração de nervos periféricos ocorrem após 10 minutos de axotomia, alcançando o ápice entre 3 a 6 horas pós-trauma.<sup>11,15,22,28,34,37,47,49,50</sup>

O órgão-alvo final da regeneração de nervos periféricos é a placa mio-neural e o tempo que ela permanece apta ao fluxo de neuro-transmissores varia de 11 a 36 meses nos mamíferos, ao término dos quais cessam quaisquer possibilidades de sucesso terapêutico.<sup>15,50-58</sup>

Portanto, a maneira ideal de tratar-se as transecções nervosas seria a reconexão precoce dos cotos axotomizados, visando reestabelecer a continuidade anatômica entre os mesmos.<sup>1,3,4,12,19,20,21,22</sup>

Considera-se padrão-ouro para o tratamento de lesões de nervos periféricos a aproximação dos cotos axotomizados, nas suas modalidades de suturas microcirúrgicas epineural, epiperineural, e intrafascicular, hoje indicada a ser realizada o mais precocemente possível.<sup>1,3,4,12,14,15,19,20,21,22,23,37,38,43,48</sup>

Quando existe um espaço que não possa ser preenchido pela sutura direta, a opção mais adequada é a enxertia interfascicular.<sup>1,3,22,23,41,42,43,44,59</sup>

Nesta, há necessidade de utilizar-se área doadora de enxerto, com a morbidade inerente ao ato, e as seqüelas remanescentes da mesma, além da regeneração nervosa ultrapassar uma dupla linha de sutura, com resultados desfavoráveis, pelo excesso de fibrose decorrente da cicatrização tecidual.<sup>1,3,4,9,11,14,16,22,23,24,34,37,38,43,50,59-66</sup>

Gulati, em 1996, utilizando nervos fibulares de ratos, comparou a regeneração em períodos de 6 semanas, 3 meses, 6 meses e 12 meses. Até 3 meses houve regeneração franca do sítio axotomizado.

Aos 12 meses, o nervo foi substituído por extensas áreas de fibrose, favorecendo a hipótese de necessidade precocidade do reparo nervoso.<sup>67</sup>

Porém existem casos onde a sutura imediata é impossível de ser realizada, seja por ausência de materiais específicos, como fios de sutura especiais, microscópio cirúrgico, e pessoal treinado na utilização desta técnica.

O fato mais distinto na evolução das recuperações de lesões de nervos periféricos deu-se graças ao trabalho de Millesi *et al.*, popularizando o uso da técnica da enxertia neural interfascicular utilizando nervos sural e cutâneo antebraquial para o tratamento destas lesões.<sup>59</sup>

Houve recuperação motora em lesões de nervo mediano em 82% dos casos, e 63 % de recuperação motora quando o nervo envolvido foi o nervo ulnar.<sup>59</sup>

Bins- Ely *et al.*, em 1985 demonstrou a viabilidade de utilização da técnica do envelope venoso nas lesões de nervos periféricos, em cães beagle, comparando-se vários tipos de sutura microcirúrgicas, favorecendo o resultado ao grupo do reparo nervoso com este método.<sup>68</sup>

Bertelli *et al.*, em 2004, demonstrou em modelo animal que enxertias grandes tendem a degradar com o passar do tempo, com resultados inconsistentes, após seguimento de longo prazo.<sup>14</sup>

A sutura término-lateral foi tentada com sucesso limitado, por diversos experimentadores, e reintroduzida por Viterbo *et al.* em 1992, mas com resultados pouco convincentes.<sup>69,70,71</sup>

Lundborg utilizou entubulização de nervos periféricos, há aproximadamente 25 anos, sugerindo uma melhor e mais efetiva regeneração nervosa, baseada em uma menor dissecação cirúrgica, mantendo espaço residual de 10 milímetros entre os cotos axotomizados, e possibilitando a atuação de fatores neurotróficos e neurotróficos locais.<sup>72</sup>

Este sistema fechado favoreceria a localização e acúmulo destes mesmos fatores no sítio de axotomia, no momento do trauma ,e principalmente não necessitar do enxerto nervoso, com os déficits inerentes à utilização do nervo utilizado como enxerto.

A utilização de tubos de silicone para unir perdas de substância de 10 milímetros em ratos,utilizando-se o nervo ciático, resultou em uma neoformação espontânea de uma nova estrutura neural com aparência similar à nervosa, em um período de 4 semanas.

A qualidade e a natureza da estrutura nervosa neoformada, estava diretamente relacionada ao espaço entre os cotos axotomizados, e a seqüência dos eventos da regeneração é a de fibras não-mielinizadas, pequenas fibras mielinizadas, e o retorno da sensibilidade tátil e térmica.

Posteriormente fibras mielinizadas grandes regeneram,possibilitando o retorno da mobilidade e sensibilidade tátil discriminatória.<sup>73</sup>

Subseqüentes estudos demonstraram regeneração nervosa parcial ou nula, quando o espaço entre os cotos axotomizados foi de 15 milímetros ou mais, em diversos modelos animais.<sup>22,74,75,76,77</sup>

O conceito de reparo de nervos periféricos via entubulização, é muito atraente, pois não necessitaria de materiais especiais, treinamento específico,e poderia ser realizado na rotina de serviços de trauma, com a possibilidade de melhor retorno funcional do membro acometido.

Os modelos animais que são utilizados para a demonstração de regeneração nervosa são variados e cada espécie apresenta suas peculiaridades.<sup>29,31,45,78,79,81,82,89-107</sup>

O rato Wistar foi escolhido pela similaridade com a estrutura e disposição anatômica dos nervos periféricos quando comparado aos seres humanos, como demonstrado por Bertelli.<sup>80,127</sup>

Neste mesmo estudo foi evidenciado que a função de preensão dos dedos do rato Wistar dá-se totalmente às expensas do nervo mediano, ao contrário do que ocorre nos seres humanos, onde o nervo ulnar apresenta papel importante nesta função.<sup>81,82</sup>

Deste modo, decidiu-se realizar este trabalho comparando-se a coaptação dos cotos nervosos empregando-se a sutura microcirúrgica e a entubulização nervosa, com tubos de polietileno, impermeáveis, e desprovidos de fatores de crescimento neurais exógenos.

A avaliação funcional foi realizada através do grasping test, que mostrou-se reprodutível, e confiável em trabalhos prévios.<sup>81,82</sup>

A distância entre os cotos de 5 e 10 milímetros foi escolhida dentro dos parâmetros utilizados como suscetíveis de ocorrer regeneração, conforme diversos estudos preconizam.<sup>13,16,17,22,25,26,27,42,83-107</sup>

## **2. OBJETIVO**

Estudar a função motora do membro torácico de Ratos Wistar após secção e coaptação do nervo mediano, utilizando-se a entubulização com distâncias entre os cotos axotomizados em 5 e 10 milímetros, e comparando com a sutura epiperineural.

### 3. MÉTODOS

Este experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Catarina cadastrado sob número 301/ CEUA e 23080.014955/2004-94-UFSC. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Santa Catarina.

#### 3.1 AMOSTRA

Foram utilizados 60 (n= 60) ratos, machos, da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*) com idade aproximada de 180 dias e pesos variando entre 250 a 300 gramas, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina.

Todos os animais permaneceram em adaptação, por um período de 7 dias, no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Santa Catarina, onde foi realizado o experimento. Receberam alimentação e água *ad libitum*, foram mantidos à luz natural, em gaiolas de plástico de 40x32x16 centímetros, respeitando o ciclo dia e noite, em condições adequadas de ruído e temperatura.

Os animais foram pesados em balança digital de precisão. Cada gaiola continha um animal, constando a data da operação, o peso corporal em gramas, o lado do membro operado, o grupo correspondente ao tipo de procedimento realizado e o peso máximo, em gramas, que o animal conseguiu sustentar com o membro correspondente previamente à cirurgia.

Dentre os animais, 5 foram submetidos à dissecação do membro torácico a fim de verificar as estruturas anatômicas relativas ao estudo.

Utilizou-se neste experimento microscópio cirúrgico, balança de precisão, instrumental microcirúrgico, instrumental cirúrgico básico, esparadrapo, caneta de tinta indelével, balança de precisão, recipiente plástico e haste de madeira para confecção da barra de prensão, barbante, sulfato de atropina, Cloridrato de Cetamina, Cloridrato de

Tiazina, , fios de nylon monofilamentar 5-0, fios de ácido poliglicólico 7-0, fios de nylon monofilamentar 10-0 , fios de polipropileno 7-0, gazes, soro fisiológico, tubos de polietileno

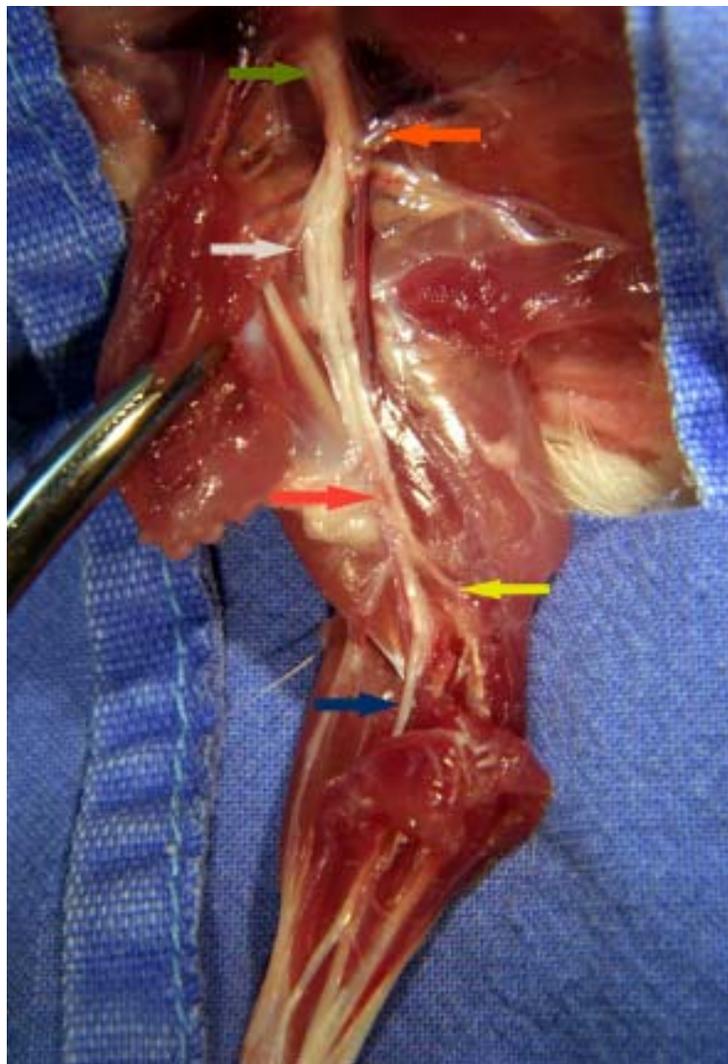


Figura 1 – Dissecção do membro torácico do rato Wistar.  
Seta verde: plexo braquial com raízes com raízes correspondentes.  
Seta alaranjada: artéria braquial;  
Seta Cinza: nervo cutâneo braquial medial  
Seta vermelha: divisão da artéria braquial em radial e ulnar;  
Seta amarela: nervo ulnar;  
Seta azul: nervo mediano no antebraço proximal inervando musculatura flexora correspondente;



Figura 2 – Demonstração do dispositivo de aferição da preensão máxima, com balança de precisão.

## **3.2 PROCEDIMENTOS**

### **Procedimento Anestésico**

Os animais, já identificados e pesados, e após sorteio para escolha do lado do membro a ser submetido ao procedimento cirúrgico, foram medicados com sulfato de atropina a 0,2 %, na dose de 0,044 mg/kg, via intramuscular, na face interna da coxa do membro pélvico esquerdo.

Após 10 minutos, foi injetada, solução de Cloridrato de Cetamina, quimicamente designado com 2-(O - clorofenil)-2-(Metil-Amina) Ciclo Hexanona, na dose de 16 mg/kg e solução aquosa a 2% de cloridrato de 2-(2,6-xilidino)-5-6-diidro-4H-1,3-tiazina, na dose de 8 mg/kg, por via intramuscular, na face interna da coxa do membro pélvico direito.

O animal foi considerado anestesiado quando perdeu o reflexo córneo-palpebral, não exibiu movimentos de pêlos faciais e não apresentou qualquer tipo de reação motora, tendo sido testado através de pinçamento do coxim adiposo do membro pélvico direito.

### **Procedimento Cirúrgico**

Após o procedimento anestésico inicial, os animais foram posicionados em uma placa de madeira plana, de 30 x 35 centímetros, através da fixação de material elástico em cada um dos membros torácicos e pélvicos.

Epilação, da face ventral do membro torácico a ser submetido ao procedimento selecionado e assepsia com solução de iodopovidona tópica. Colocação de campos cirúrgicos com área de exposição do membro de, aproximadamente, 16 centímetros quadrados. Instalação e posicionamento do microscópio cirúrgico.

Cada grupo cirúrgico foi assim delineado:

### **Grupo Sham:(n=15)**

Demarcação prévia com caneta de tinta indelével, nas gaiolas de cada animal, dos dados dos procedimentos a serem executados e sorteio do lado do membro torácico a ser submetido ao tratamento operatório relativo ao grupo.

Após a anestesia, posicionamento do animal na placa de madeira, assepsia e colocação de campos cirúrgicos, instalação e posicionamento do microscópio cirúrgico no campo operatório, com ótica de 6 aumentos, incisão de, aproximadamente, 25 milímetros abrangendo a face médio ventral do membro torácico sorteado, com lâmina de bisturi número 15, cabo de bisturi número 4.

Dissecção do tecido celular subcutâneo com tesoura microcirúrgica curva e pinças anatômicas microcirúrgicas, afastamento das bordas da incisão com fios de reparo mononylon 5-0 e pinças Halstead reparando os cotos dos fios, visando facilitar a exposição do campo operatório.

Hemostasia com eletrocautério, compressas de gazes e localização do ramo do nervo cutâneo braquial medial, cruzando sobre o músculo bíceps braquial e músculo braquial, referência anatômica para localizar a artéria braquial, situada abaixo e medialmente ao nervo cutâneo braquial medial.

Irrigação dos tecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, para evitar ressecamento dos mesmos durante o ato operatório.

Localização proximal do músculo peitoral maior, dos nervos mediano e ulnar e da artéria braquial. Dissecção dos nervos e artéria braquial até sua divisão em artérias ulnar e radial, no cotovelo do animal, com ótica de 16 aumentos.

Sutura da pele com fio de ácido poliglicólico trançado, 7-0, agulha cortante curva, em pontos separados.

Remoção imediata do animal da placa de madeira para a sua respectiva gaiola, visando à recuperação total do ato operatório.

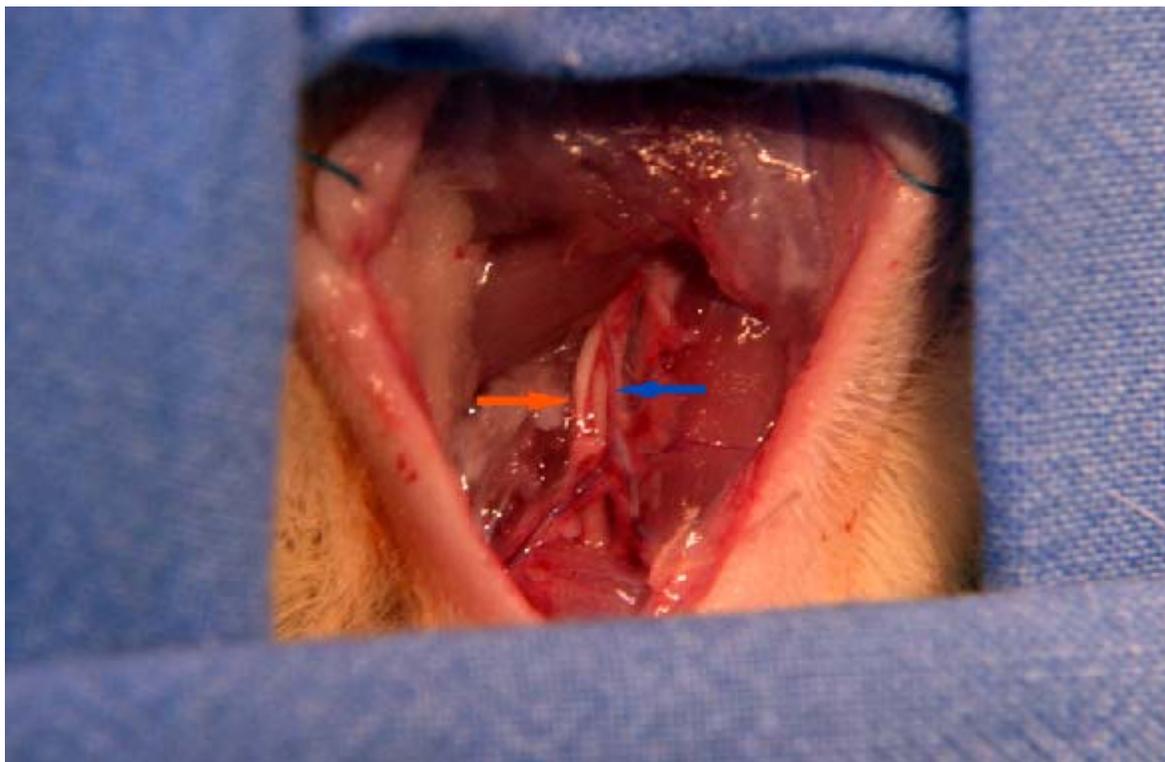


Figura 3 - Procedimento cirúrgico do grupo Sham.  
Seta azul: artéria braquial.  
Seta alaranjada: nervo mediano à esquerda e nervo ulnar à direita da artéria braquial.

## **Grupo T5:(n=15)**

### **Entubulização do nervo mediano com espaço residual entre os cotos axotomizados de 5 milímetros .**

Demarcação prévia com caneta de tinta indelével, nas gaiolas de cada animal, dos dados dos procedimentos a serem executados e sorteio do lado do membro torácico a ser submetido ao tratamento operatório relativo ao grupo.

Após a anestesia, posicionamento do animal na placa de madeira, assepsia e colocação de campos cirúrgicos, instalação e posicionamento do microscópio cirúrgico no campo operatório, com ótica de 6 aumentos, incisão de, aproximadamente, 25 milímetros abrangendo a face médio ventral do membro torácico sorteado, com lâmina de bisturi número 15, cabo de bisturi número 4.

Dissecção do tecido celular subcutâneo com tesoura microcirúrgica curva e pinças anatômicas microcirúrgicas, afastamento das bordas da incisão com fios de reparo mononylon 5-0 e pinças Halstead reparando os cotos dos fios, visando facilitar a exposição do campo operatório.

Hemostasia com eletrocautério, compressas de gazes e localização do ramo do nervo cutâneo braquial medial, cruzando sobre o músculo bíceps braquial e músculo braquial, referência anatômica para localizar a artéria braquial, situada abaixo e medialmente ao nervo cutâneo braquial medial.

Irrigação dos tecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, para evitar ressecamento dos mesmos durante o ato operatório.

Localização proximal do músculo peitoral maior e dos nervos mediano e ulnar e da artéria braquial. Dissecção dos nervos e artéria braquial até sua divisão em artérias ulnar e radial, no cotovelo do animal, com ótica de 16 aumentos.

Transecção completa do nervo mediano correspondente, a 5 milímetros da borda inferior do músculo peitoral maior, com tesoura reta de microcirurgia e excisão de segmento de 5 milímetros do nervo mediano, com auxílio de ótica de 16 aumentos. Inserção dos cotos proximal e distal do nervo mediano, com mobilização retrógrada e anterógrada dos cotos, usando fios de polipropileno 7-0 dentro de tubo de polietileno, com diâmetro externo de 1,5 milímetros e diâmetro interno de 1,0 milímetros..Mantêm-se afastamento aferido dos cotos, entre si, de 5 milímetros dentro do tubo de polietileno.

Suturas proximal e distal dos cotos nas paredes do tubo de polietileno com fios de polipropileno 7-0, usando porta-agulhas microcirúrgico..Sutura da pele com fio de ácido poliglicólico trançado 7-0, agulha cortante curva, em pontos separados..Remoção imediata do animal da placa de madeira para a sua respectiva gaiola, visando a recuperação total do ato operatório.

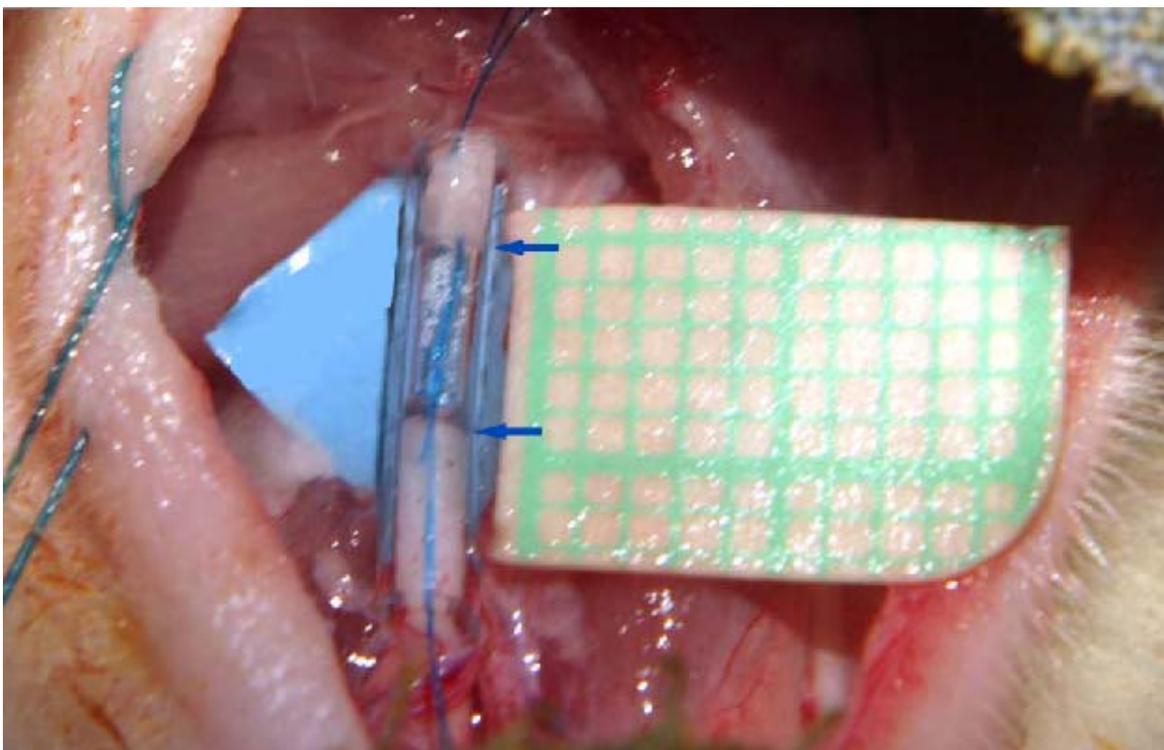


Figura 4 - Procedimento cirúrgico do grupo T 5.

Setas azuis: Nervo mediano axotomizado com distância entre os cotos de 5mm. Notar fio de polipropileno utilizado como guia e ancoragem;

## **Grupo T10:(n=15)**

### **Entubulização do nervo mediano com espaço residual entre os cotos axotomizados de 10 milímetros.**

Demarcação prévia com caneta de tinta indelével, nas gaiolas de cada animal, dos dados dos procedimentos a serem executados e sorteio do lado do membro torácico a ser submetido ao tratamento operatório relativo ao grupo.

Após a anestesia, posicionamento do animal na placa de madeira, assepsia e colocação de campos cirúrgicos, instalação e posicionamento do microscópio cirúrgico no campo operatório, com ótica de 6 aumentos, incisão de, aproximadamente, 25 milímetros abrangendo a face médio ventral do membro torácico sorteado, com lâmina de bisturi número 15, cabo de bisturi número 4.

Dissecção do tecido celular subcutâneo com tesoura microcirúrgica curva e pinças anatômicas microcirúrgicas, afastamento das bordas da incisão com fios de reparo mononylon 5-0 e pinças Halstead reparando os cotos dos fios, visando facilitar a exposição do campo operatório.

Hemostasia com eletrocautério, compressas de gazes e localização do ramo do nervo cutâneo braquial medial, cruzando sobre o músculo bíceps braquial e músculo braquial, referência anatômica para localizar a artéria braquial, situada abaixo e medialmente ao nervo cutâneo braquial medial.

Irrigação dos tecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, para evitar ressecamento dos mesmos durante o ato operatório.

Localização proximal do músculo peitoral maior e dos nervos mediano e ulnar e da artéria braquial. Dissecção dos nervos e artéria braquial até sua divisão em artérias ulnar e radial, no cotovelo do animal, com ótica de 16 aumentos.

Transecção completa do nervo mediano correspondente, a 5 milímetros da borda inferior do músculo peitoral maior, com tesoura reta de microcirurgia e excisão de

segmento de 5 milímetros do nervo mediano, com auxílio de ótica de 16 aumentos. Inserção dos cotos proximal e distal do nervo mediano, com mobilização retrógrada e anterógrada dos cotos, usando fios de polipropileno 7-0, dentro de tubo de polietileno, com diâmetro externo de 1,5 milímetros e diâmetro interno de 1,0 milímetros, mantendo-se afastamento aferido dos cotos de 10 milímetros, entre si, dentro do tubo de polietileno. Suturas proximal e distal dos cotos nas paredes do tubo de polietileno com fios de polipropileno 7-0, usando porta-agulhas microcirúrgico. Sutura da pele com fio de ácido poliglicólico trançado 7-0, agulha cortante curva, em pontos separados. Remoção imediata do animal da placa de madeira para a sua respectiva gaiola, visando a recuperação total do ato operatório.

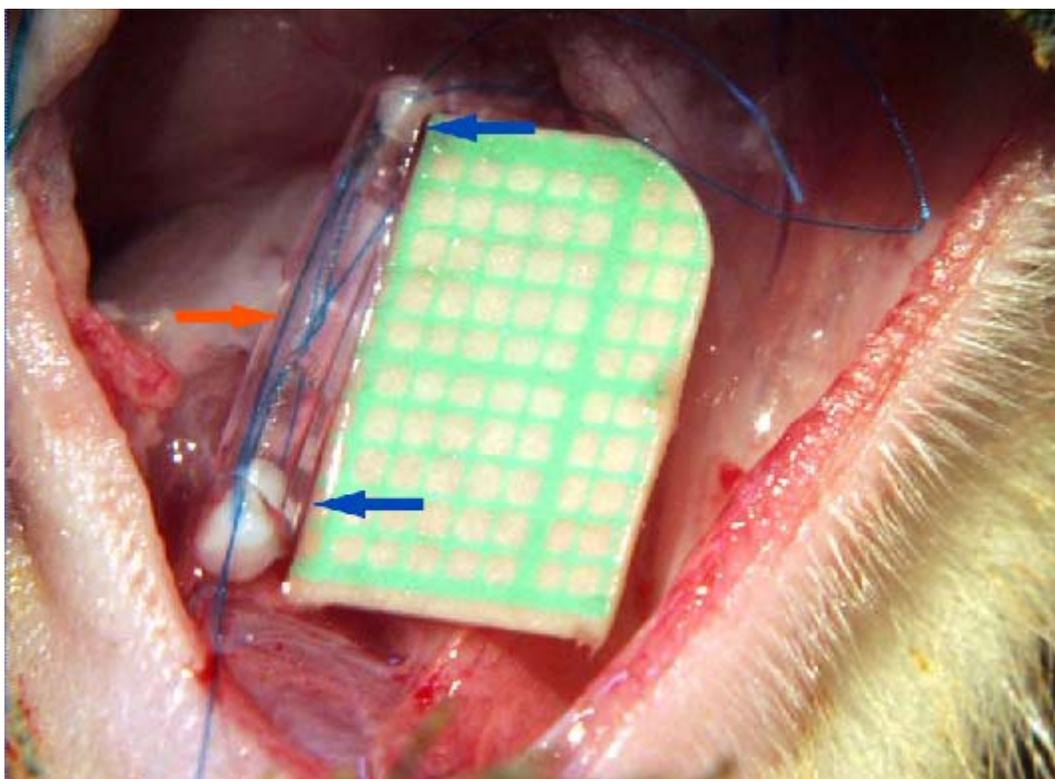


Figura 5 - Figura 4 - Procedimento cirúrgico do grupo T 10.

Setas azuis: Setas azuis: Nervo mediano axotomizado com distância entre os cotos de 10mm;

Seta alaranjada: Fio monofilamentar de polipropileno 7-0 utilizado para orientação e passagem retrógrada e anterógrada dos cotos nervosos.

## **Grupo S:(n=15)**

### **Sutura microcirúrgica epiperineural com fio monofilamentar de nylon 10-0.**

Demarcação prévia com caneta de tinta indelével, nas gaiolas de cada animal, dos dados dos procedimentos a serem executados e sorteio do lado do membro torácico a ser submetido ao tratamento operatório relativo ao grupo.

Após a anestesia, posicionamento do animal na placa de madeira, assepsia e colocação de campos cirúrgicos, instalação e posicionamento do microscópio cirúrgico no campo operatório, com ótica de 6 aumentos, incisão de, aproximadamente, 25 milímetros abrangendo a face médio ventral do membro torácico sorteado, com lâmina de bisturi número 15, cabo de bisturi número 4.

Dissecção do tecido celular subcutâneo com tesoura microcirúrgica curva e pinças anatômicas microcirúrgicas, afastamento das bordas da incisão com fios de reparo mononylon 5-0 e pinças Halstead reparando os cotos dos fios, visando facilitar a exposição do campo operatório.

Hemostasia com eletrocautério, compressas de gazes e localização do ramo do nervo cutâneo braquial medial, cruzando sobre o músculo bíceps braquial e músculo braquial, referência anatômica para localizar a artéria braquial, situada abaixo e medialmente ao nervo cutâneo braquial medial.

Irrigação dos tecidos com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, para evitar ressecamento dos mesmos durante o ato operatório.

Localização proximal do músculo peitoral maior e dos nervos mediano e ulnar e da artéria braquial. Dissecção dos nervos e artéria braquial até sua divisão em artérias ulnar e radial, no cotovelo do animal, com ótica de 16 aumentos.

Transecção completa do nervo mediano 5 milímetros distalmente ao músculo peitoral maior e imediata sutura dos cotos seccionados com fio de mononylon 10-0, em número de 3 pontos epiperineurais, simples, utilizando-se agulha BV-130, curva, com porta-agulhas

microcirúrgico, ótica de 25 aumentos. Sutura da pele com fio de ácido poliglicólico trançado 7-0, agulha cortante curva, em pontos separados. Abertura do membro torácico contralateral utilizando a mesma técnica operatória descrita para o procedimento inicial e ressecção de segmento de 5 milímetros do nervo mediano correspondente. Fechamento cirúrgico similar ao grupos previamente operados. Remoção imediata do animal da placa de madeira para a sua respectiva gaiola visando a recuperação total do ato operatório.

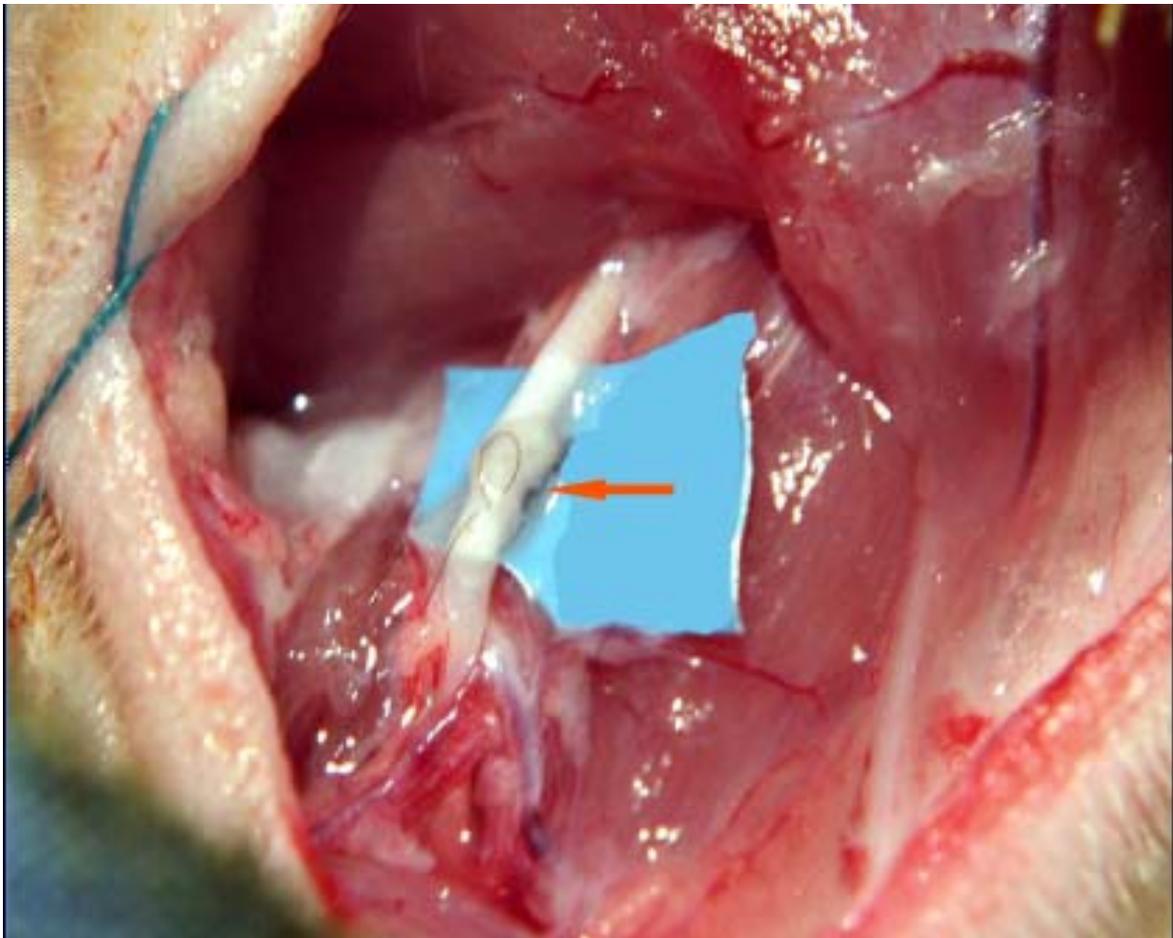


Figura 6 - Procedimento cirúrgico do grupo S.

Seta alaranjada: Sutura epiperineural com fio de nylon monofilamentar 10-0.

### **3.3           TESTE DE PREENSÃO - AVALIAÇÃO FUNCIONAL**

Todos os animais foram submetidos ao teste de preensão máxima pré-operatória, em cada um dos membros torácicos, da seguinte forma: o animal era, gentilmente, suspenso pela cauda, até que os membros pélvicos fossem afastados do plano horizontal, desencadeando o reflexo de preensão dos membros torácicos.

A média dos resultados das tentativas de preensão foi registrada em cada caixa em que o animal se encontrava, com tinta indelével.

Os animais foram avaliados, diariamente, com o teste de preensão máxima, desde o primeiro dia de pós-operatório, até o aparecimento da flexão das articulações metacarpofalangeanas do membro operado, que era registrada de acordo com o grupo a que pertencia o animal. O membro torácico contralateral ao procedimento cirúrgico foi imobilizado com esparadrapo de maneira que não interferisse na tentativa de preensão do mesmo, no momento de aferição.

A partir daí, foi realizada avaliação funcional de preensão máxima, semanalmente, até que o animal conseguisse apreender um peso inicial de 50 gramas.

O dispositivo de aferição recebia um acréscimo de 50 gramas até o máximo que o animal pudesse suportar com elevação mínima de 10 cm e com tempo mínimo de 3 segundos.

O teste foi realizado através da aferição de valores de pesos diversos, sobre uma balança de precisão em microgramas, de duas decimais, usando um recipiente plástico que

foi preenchido com água para os valores aferidos de acordo com o peso estipulado, de 50 gramas, 100 gramas, 150 gramas, 200 gramas, 250 gramas e 300 gramas, até o máximo de peso que o animal pudesse suportar utilizando somente um dos membros torácicos. A cada aferição subsequente retomava-se o teste com o valor alcançado na última aferição. Após o término do prazo estipulado para a avaliação do experimento, que foi de 180 dias todos os animais dos diversos grupos foram submetidos a aferição final com novo teste de preensão máxima.

Posteriormente, foi realizada a eutanásia dos animais com anestesia prévia dos mesmos, já descrita.

Os membros submetidos ao procedimento cirúrgico eram novamente operados e os condutos de polietileno incisados longitudinalmente, de maneira a não romper o conteúdo interno.

Eram então submetidos à análise visual e fotografados.

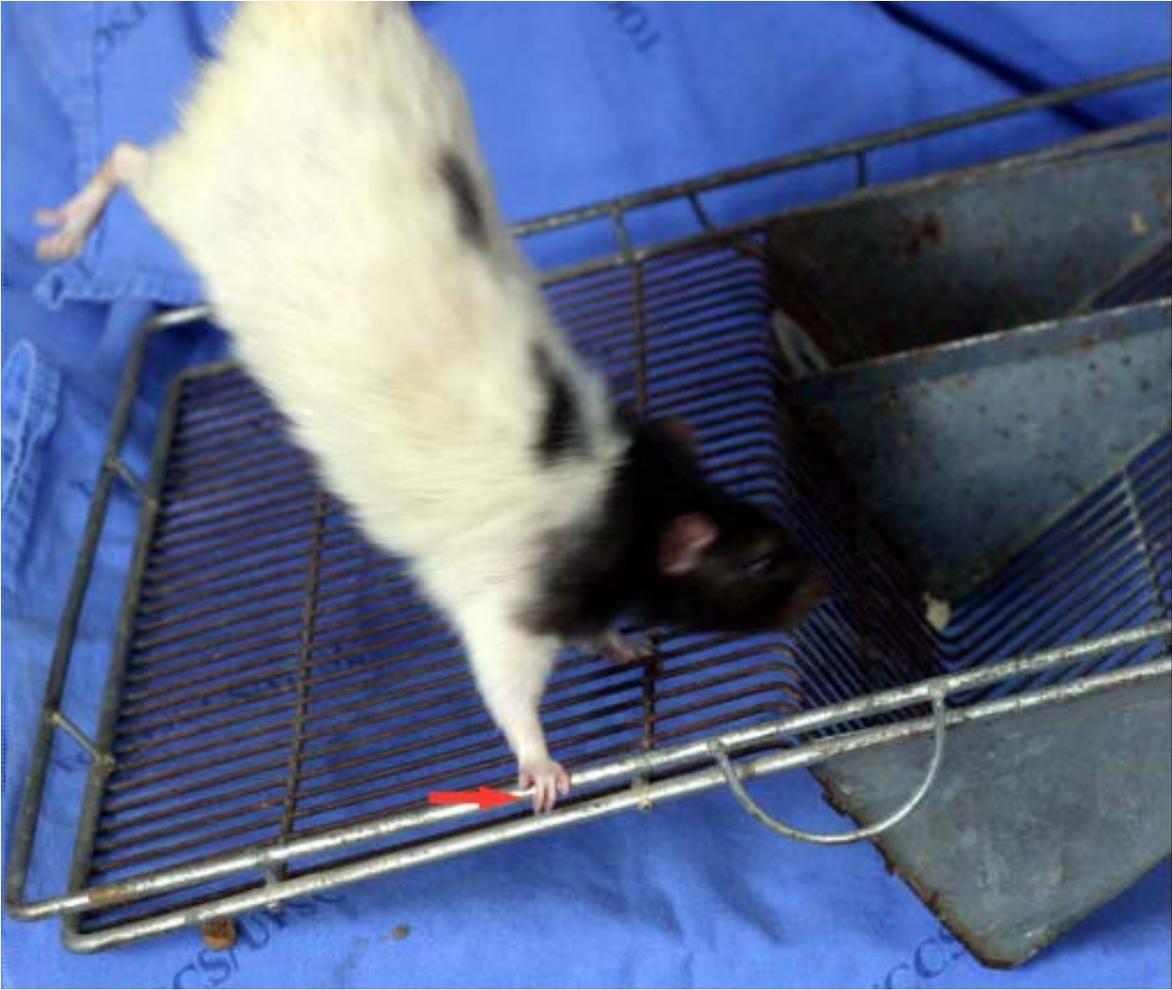


Figura 7 - Demonstração da capacidade de preensão do membro torácico do rato Wistar.  
Seta vermelha: Presença da flexão das articulações das falanges quando da integridade funcional do nervo mediano.



Figura 8 - Demonstração da preensão do membro torácico do rato Wistar.  
Seta vermelha: Ausência de flexão das articulações das falanges após denervação do nervo mediano.

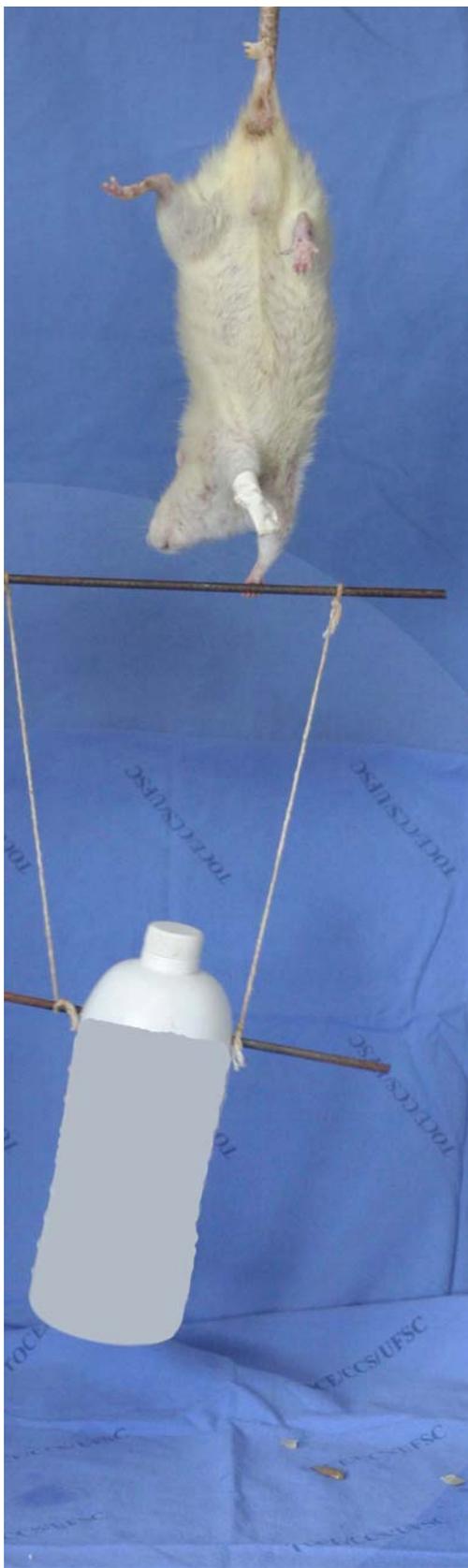


Figura 9 – Realização do teste de preensão máxima com o uso do dispositivo de aferição.

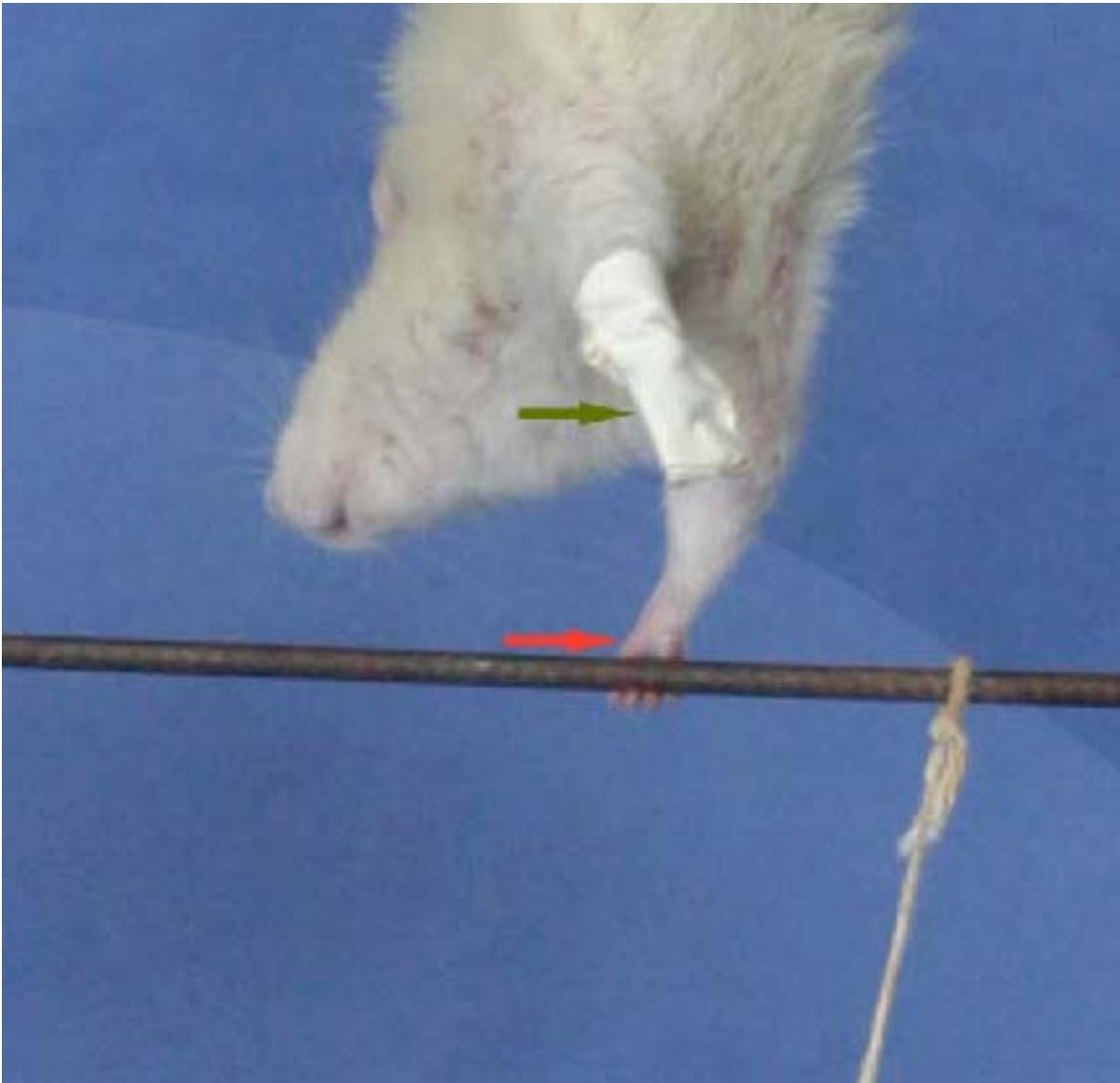


Figura 10 - Teste de preensão máxima.  
Seta vermelha: Flexão das falanges positiva;  
Seta verde: Imobilização do membro torácico contralateral, maximizando o efeito de preensão no membro torácico avaliado.

### 3.4

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na avaliação entre as possíveis diferenças das alterações decorrentes dos reparos cirúrgicos dos nervos medianos dos ratos utilizou-se um nível de significância para a rejeição da hipótese de nulidade, em um valor menor ou igual a 0,05(5%). Foram aplicados os testes de Kruskal - Wallis, e comparações múltiplas de Dunn, e no pareamento de cada grupo, utilizou-se o teste de Mann – Whitney.

O software utilizado foi o InStat 3.0 da GraphPad Softwares Inc., CA, USA, Microsoft Excel para Windows, Microsoft Corporation, Washington, SA, USA.

Quando a estatística calculada apresentou um valor significativo, usou-se um asterisco (\*) para caracterizá-la.

## 4. RESULTADOS

**TABELA 1** - Comparação dos valores de prensão máxima dos grupos S e Pré-

Teste de prensão máxima em gramas	Grupo S	Grupo Pré-operatório
Valor médio	200,00	300,00
Valor máximo	250,00	350,00
Valor mínimo	200,00	300,00
Desvio-Padrão	24,39	12,91
Média	216,66	303,33
Erro-Padrão	6,29	3,33

ANOVA p calculado = 38,66 p < 0,05 \*  
 Comparação Múltipla de Dunn sutura X pré-operatório  
 Diferença p crítico encontrado = -24,20 \* p < 0,05 \*  
 Teste de Mann-Whitney para grupo sutura X grupo pré-operatório=  
 Considerado extremamente significante com valor de p < 0,0001 \*\*\*

**TABELA 2** - Comparação dos valores de prensão máxima dos grupos Sham e Pré-operatório

Teste de prensão máxima em gramas	Grupo Sham	Grupo Pré - operatório
Valor médio	300,00	300,00
Valor máximo	300,00	350,00
Valor mínimo	250,00	300,00
Desvio-Padrão	22,88	12,91
Média	286,66	303,33
Erro- Padrão	5,90	3,33

ANOVA p calculado = 57,46 p > 0,05  
 Comparação Múltipla de Dunn sham X pré - operatório  
 Diferença p crítico encontrado = 5,40 ns p > 0,05  
 Teste de Mann-Whitney para grupo sham X grupo pré-operatório=  
 Considerado não significante p=0,1314

**TABELA 3** - Comparação dos valores de prensão máxima dos grupos T5 e Pré-operatório

Teste de prensão máxima em gramas	Grupo T5	Grupo Pré-operatório
Valor médio	140,00	300,00
Valor máximo	150,00	350,00
Valor mínimo	100,00	300,00
Desvio-Padrão	20,70	12,91
Média	140,00	303,33
Erro- Padrão	5,34	3,33

ANOVA p calculado = 23,00 p < 0.05 \*

Comparação múltipla de Dunn grupo tubo 5mm X pré operatório

Diferença p crítico encontrado = 39,86 p < 0,001 \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo tubo 5mm X grupo pré-operatório=

Considerado extremamente significante valor de p < 0,0001 \*\*\*

**TABELA 4** - Comparação dos valores de prensão máxima dos grupos T10 e Pré-operatório

Teste de prensão máxima em gramas	Grupo T10	Grupo Pré-operatório
Valor médio	0,00	300,00
Valor máximo	50,00	350,00
Valor mínimo	0,00	300,00
Desvio-Padrão	17,59	12,91
Média	6,66	303,33
Erro – Padrão	4,54	3,33

ANOVA p calculado = 8,00 p < 0,001\*\*\*

Comparação múltipla de Dunn grupo tubo 10 mm X grupo pré-operatório

Diferença p crítico encontrado = 54,86 p < 0,001 \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo tubo 10 mm X grupo pré-operatório=

Considerado extremamente significante valor de p < 0,0001 \*\*\*

**TABELA 5** - Comparação dos valores de preensão máxima entre os diferentes grupos

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo Pré-operatório	Grupo Sham	Grupo S	Grupo T5	Grupo T10
Valor médio	300,00	300,00	200,00	140,00	0,00
Valor máximo	350,00	300,00	250,00	150,00	50,00
Valor mínimo	300,00	250,00	200,00	100,00	0,00
Desvio- Padrão	12,91	22,88	24,39	20,70	17,59
Média	303,33	286,66	216,66	140,00	6,66
Erro-Padrão	3,33	5,90	6,29	5,34	4,54

**TABELA 6** - Comparação dos valores de preensão máxima dos grupos Sham e S

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo Sham	Grupo S
Valor médio	300,00	200,00
Valor máximo	300,00	250,00
Valor mínimo	250,00	200,00
Desvio-Padrão	22,88	24,39
Média	286,66	216,66
Erro- Padrão	5,90	6,29

ANOVA p calculado = 37,96  $p > 0,05$  \*

Comparação múltipla de Dunn grupo sham X grupo sutura

Diferença p crítico encontrado = - 18,80  $p > 0,05$  \*

Teste de Mann-Whitney para grupo sham X grupo sutura=

Considerado extremamente significante com valor de  $p < 0,0001$  \*\*\*

**TABELA 7** - Comparação dos valores de preensão máxima dos grupos Sham e T5

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo Sham	Grupo T5
Valor médio	300,00	140,00
Valor máximo	300,00	150,00
Valor mínimo	250,00	100,00
Desvio-Padrão	22,88	20,70
Média	286,66	140,00
Erro-Padrão	5,90	5,34

ANOVA p calculado = 34,46 \* p < 0,05

Comparação múltipla de Dunn grupo sham X grupo tubo 5 mm

Diferença p crítico encontrado= 23,00p < 0,001 \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo sham X grupo tubo 5 mm=

Considerado extremamente significativo com valor de p < 0,0001 \*\*\*

**TABELA 8** - Comparação dos valores de preensão máxima dos grupos Sham e T10

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo Sham	Grupo T10
Valor médio	300,00	0,00
Valor máximo	300,00	50,00
Valor mínimo	250,00	0,00
Desvio-Padrão	22,88	17,59
Média	286,66	6,66
Erro-Padrão	5,90	4,54

ANOVA p calculado = 62,86 p < 0,001 \*\*\*

Comparação múltipla de Dunn grupo sham X grupo tubo de 10 mm

Diferença p crítico encontrado = 49,46 p < 0,001 \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo sham X grupo tubo de 10 mm=

Considerado extremamente significativo com valor de p < 0,0001 \*\*\*

**TABELA 9** - Comparação dos valores de preensão máxima dos grupos T5 e T10

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo T5	Grupo T10
Valor médio	140,00	0,00
Valor máximo	150,00	50,00
Valor mínimo	100,00	0,00
Desvio- Padrão	20,70	17,59
Média	140,00	6,66
Erro- Padrão	5,34	4,54

ANOVA  $p$  calculado = 22,00  $p < 0,05$  \*

Comparação Múltipla de Dunn grupo tubo de 5 mm X grupo tubo de 10 mm

Diferença  $p$  crítico encontrado = 15,00  $p < 0,05$  \*

Teste de Mann-Whitney para grupo tubo 5 mm X grupo tubo 10 mm =

Considerado extremamente significativo com  $p < 0,0001$  \*\*\*

**TABELA 10** - Comparação dos valores de preensão máxima dos grupos S e T5

Teste de preensão máxima em gramas	Grupo S	Grupo T5
Valor médio	200,00	140,00
Valor máximo	250,00	150,00
Valor mínimo	200,00	100,00
Desvio- Padrão	24,39	20,70
Média	216,66	140,00
Erro- Padrão	6,29	5,34

ANOVA  $p$  calculado = 33,55  $p < 0,001$ \*\*\*

Comparação Múltipla de Dunn grupo sutura X grupo tubo de 5 mm

Diferença  $p$  crítico encontrado = 15,66  $p < 0,001$ \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo sutura X grupo tubo de 5 mm =

Considerado extremamente significativo com  $p < 0,0001$ \*\*\*

**TABELA 11** - Comparação dos valores de prensão máxima dos grupos S e T10

Teste de prensão máxima em gramas	Grupo S	Grupo T10
Valor médio	200,00	0,00
Valor máximo	250,00	50,00
Valor mínimo	200,00	0,00
Desvio-Padrão	24,39	17,59
Média	216,66	6,66
Erro-Padrão	6,29	4,54

ANOVA p calculado = 47,45  $p < 0,001$ \*\*\*

Comparação Múltipla de Dunn grupo sutura grupo tubo 10 mm

Diferença p crítico encontrado = 30,66  $p < 0,001$ \*\*\*

Teste de Mann-Whitney para grupo sutura X grupo tubo 10 mm==

Considerado extremamente significativo com valor de ( $p < 0,0001$ )\*\*\*

PREENSÃO MÁXIMA DOS MEMBROS TORÁVICOS, EM GRAMAS

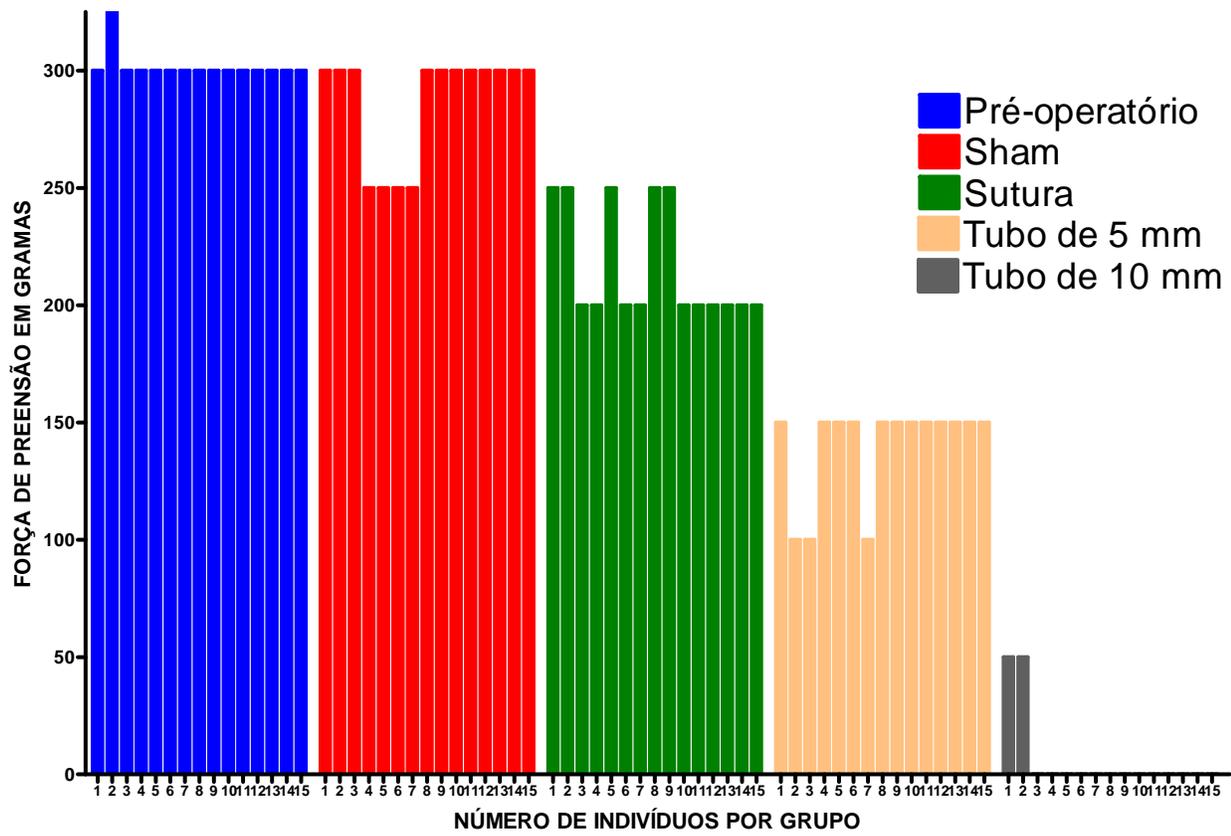


Gráfico 1 - Força de preensão máxima em gramas distribuída por grupos.

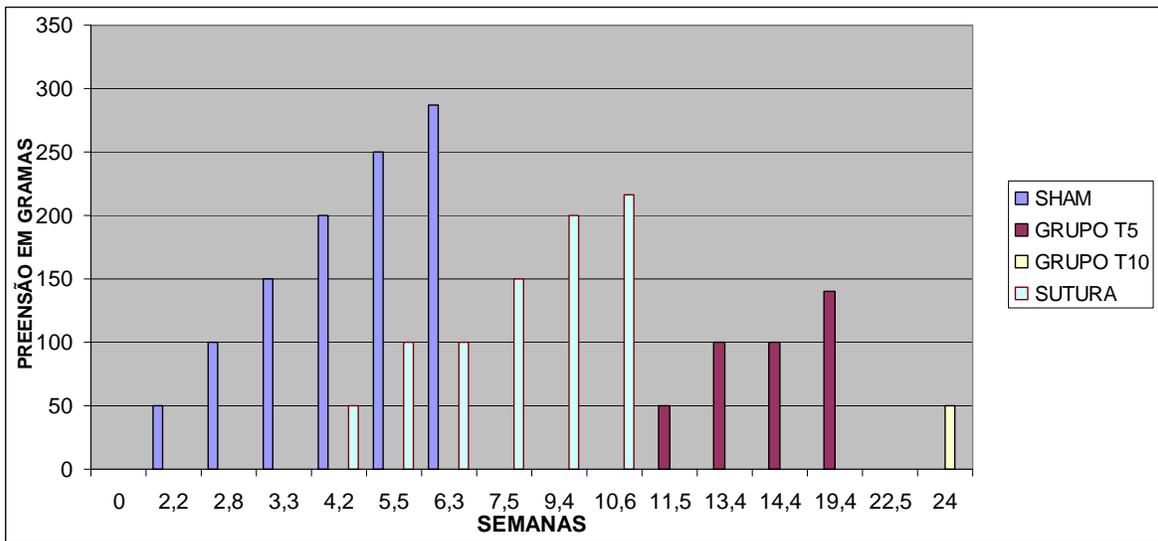


Gráfico 2 - Evolução temporal da força de prensão máxima em gramas dos diferentes grupos.

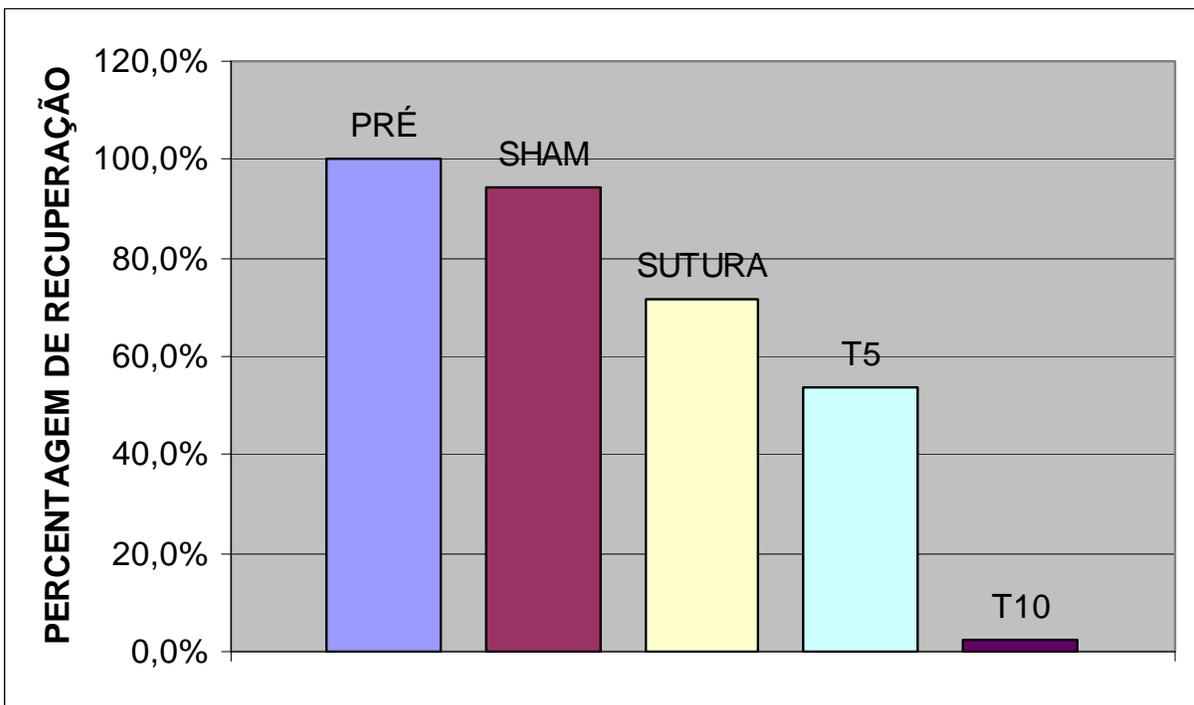


Gráfico 3 – Percentual de recuperação funcional da coaptação do nervo mediano nos grupos estudados.

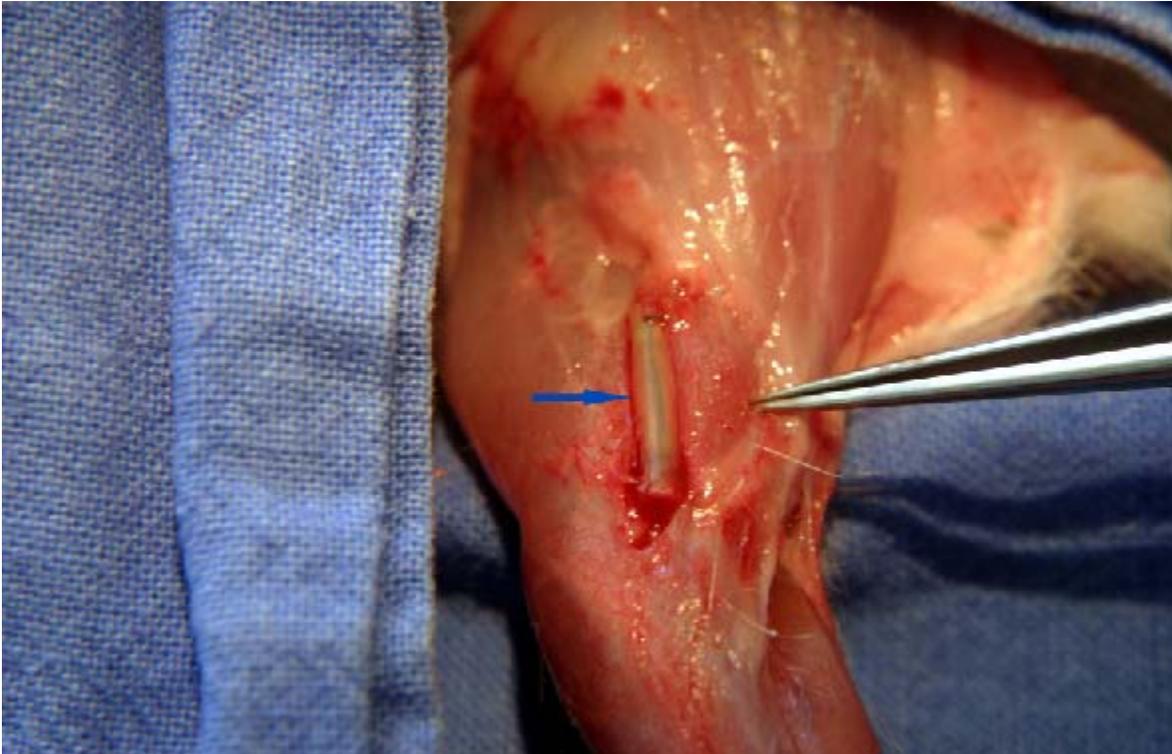


Figura 11- Tubo de polietileno contendo o nervo mediano após 24 semanas de entubulização. Seta azul: Fibrose peritubular. Notar a distância entre os cotos nervosos e o fio de polipropileno utilizado como guia e ancoragem.

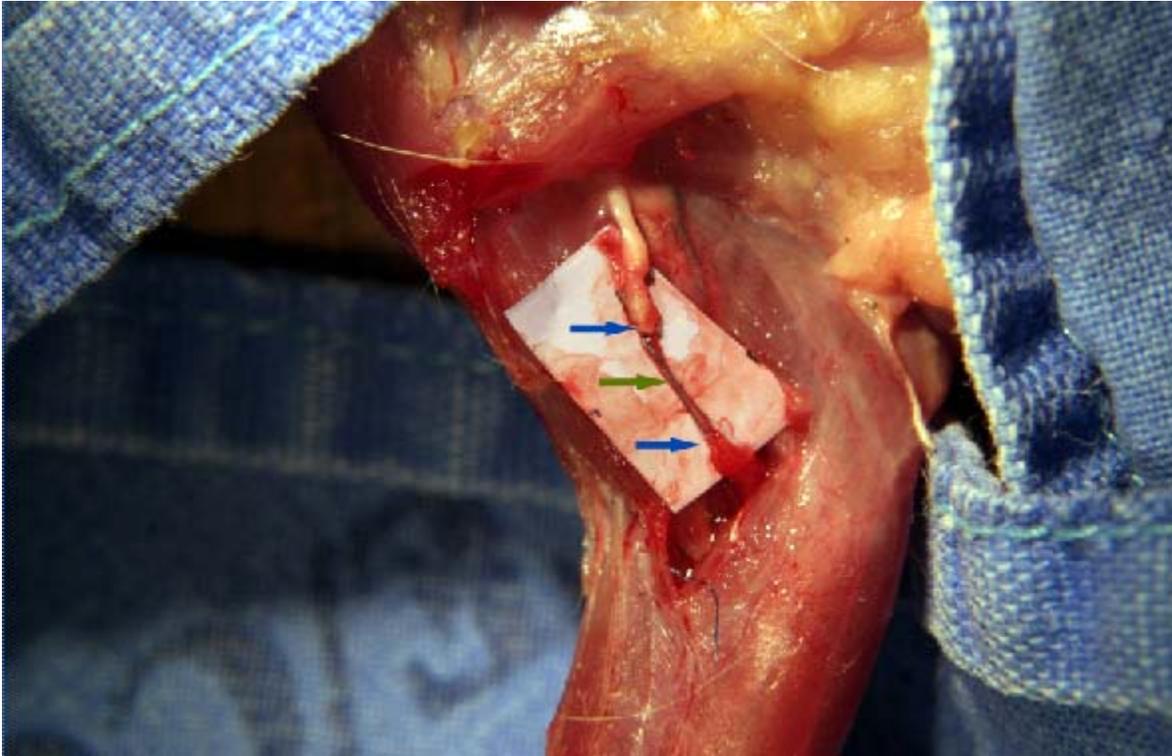


Figura 12 – Grupo T5. Aspecto da regeneração nervosa após remoção do tubo de polietileno.

Setas azuis: Cotos proximal e distal do regenerado do nervo mediano.

Seta verde: Regeneração nervosa parcial do coto proximal e distal, notar a espessura do regenerado nervoso.

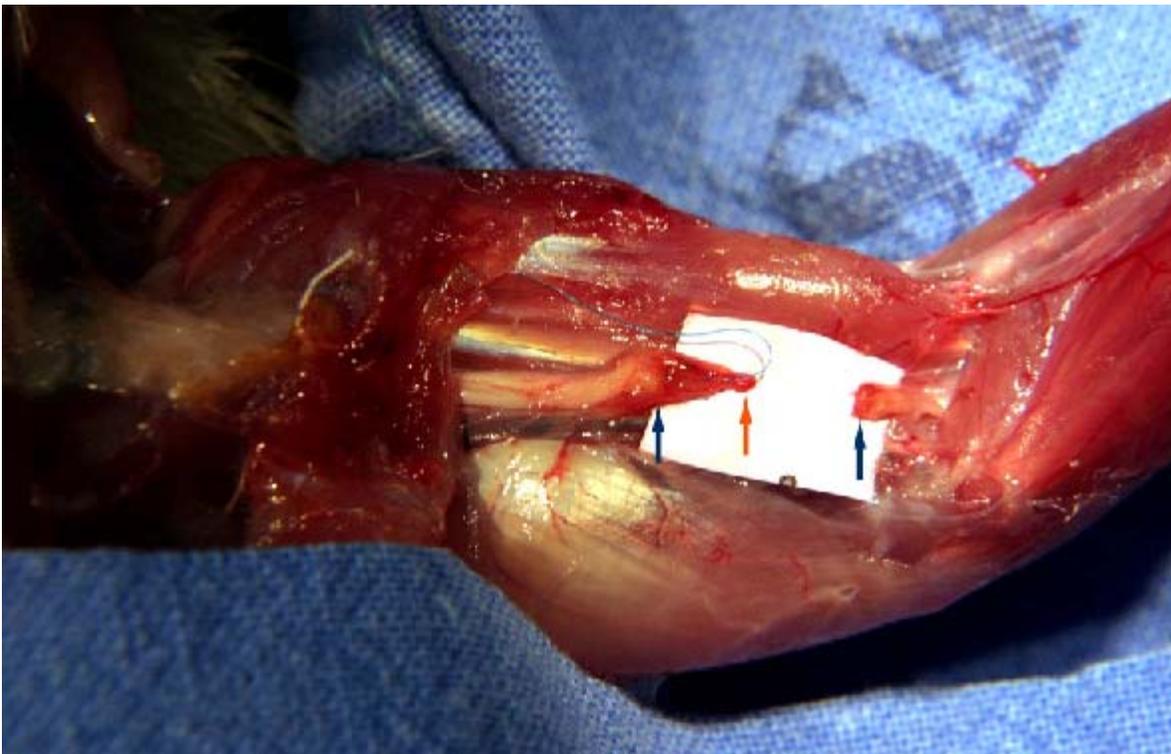


Figura 13 – Grupo T10. Aspecto da regeneração nervosa após remoção do tubo de polietileno.

Seta azul proximal: coto nervoso proximal do nervo mediano;

Seta azul distal: coto nervoso distal do nervo mediano;

Seta alaranjada: notar regeneração nervosa parcial do coto proximal, e ausência de regeneração no coto distal.

## 5. DISCUSSÃO

Aproximadamente 5 % de todos os ferimentos abertos de extremidades são complicados por lesões de nervos periféricos.<sup>1-5,10,18</sup>

Estudos demonstram que o nível de escolaridade, motivação, tipo de trabalho envolvido, adesão ao programa de reabilitação são fatores importantes no retorno às funções sócio-econômicas prévias ao trauma, em se tratando de lesões de nervos periféricos.<sup>5,6,7,10,12</sup>

Rosberg, demonstrou que em pacientes que sofreram lesões de nervos periféricos, nos meses subseqüentes ao trauma, somente 59% dos envolvidos retornou ao trabalho, com média de afastamento de 31,3 meses.<sup>10</sup>

Em lesões isoladas do nervo mediano, 80% dos pacientes sentiram-se aptos ao retorno às suas funções, contra 59% dos pacientes portadores de lesões isoladas de nervo ulnar; e 24% de retorno ao trabalho, quando ambos os nervos foram envolvidos no trauma, findo o período de tratamento estipulado para a recuperação de cada caso.<sup>10,12</sup>

Diversos experimentos científicos reportados à reconstrução de nervos periféricos apresentam diferentes métodos de avaliação da regeneração dos mesmos onde incluem-se modelos histomorfométricos, anátomo-patológicos, histoquímicos, eletrofisiológicos, e de análise de recuperação funcional, aferidos através de análises dinâmicas e motoras do membro afetado.<sup>1,2,3,4,13,17,22,26,34,37,44,58,62, 65,66, 67,69,70,71,74-77, 80,81, 84-87,90-103,104-109</sup>

Referenciando-se a questão de análise de recuperação funcional, a preferência incide em estudar-se a regeneração do nervo ciático de ratos através da análise em pista de marcha, com gravação das pegadas avaliando-se a distância entre as mesmas, o espreadimento dos dedos do animal, e a distância entre o 2º e 5º dedos do membro pélvico.<sup>27,38,40,58, ,66, 89-91, 108,109</sup>

Necessita-se de treinamento prévio do animal, os animais sofrem automutilação pela deaferentação do membro operado, e a distribuição de peso faz-se sobre os quatro membros, de maneira assimétrica, impedindo uma perfeita aferição da regeneração nervosa, de cada membro isoladamente observado.<sup>13,14,17,22,37, 38,40,58 ,71,77, 108,109</sup>

Análises histoquímicas não correspondem à efetiva recuperação funcional dos nervos periféricos afetados.<sup>11,15,16,22,26,34,62,63</sup>

Eletroneuromiografia não demonstrou confiabilidade, onde velocidades de condução e latências proximais e distais também não refletiram efetivo aporte neuronal funcional.<sup>22,26,34,70,97,102,108,110,111,112</sup>

Também não existe correlação entre dados histopatológicos e histomorfometria, e recuperação funcional efetiva dos nervos periféricos, após reconstrução, mesmo na presença de efetiva demonstração de regeneração à microscopia eletrônica, e ainda mesmo na presença de fibras mielinizadas em grande quantidade.<sup>8,12,40,48,58,51,54</sup>

O que se espera na regeneração de nervos periféricos é a mais completa recuperação da função motora e proprioceptiva, o que raramente ocorre.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,14,17,20,21,22,25</sup>

A microcirurgia reconstrutiva alcançou um provável estágio máximo de refinamento técnico, onde a utilização do microscópio cirúrgico e o uso de materiais de sutura extremamente delicados e precisos, favoreceu uma mais ampla possibilidade de regeneração nervosa.<sup>1,2,3,4,9,14,19,20,21,23,24,32,41</sup>

Pesquisas no sentido de reorientar fascículos nervosos, durante o ato operatório, mapear fascículos sensitivos ou motores, utilizando marcadores histoquímicos, demonstraram alguma utilidade, evitando dissecções amplas que poderiam lesar a rede vascular dos nervos periféricos.<sup>62,63,113,115</sup>

Lesões parciais de nervos, como nas neuropraxias e axonotmeses, podem requerer ou não tratamento cirúrgico, e durante muito tempo o enfoque básico para a recuperação funcional de nervos periféricos e sua reconstrução estava direcionada aos aspectos técnicos do reparo, e o cirurgião pode, na melhor das hipóteses, favorecer uma melhor e mais adequada coaptação dos fascículos nervosos, mas o comportamento individual dos axônios não pode ser modificado.<sup>11,12,14,15,16,23,28,34,37,44,68</sup>

Via de regra, o resultado final de reparos de lesões de nervos periféricos é a regeneração parcial, sem haver restituição funcional sensitivo-motora à níveis prévios ao trauma, mesmo utilizando-se técnicas das mais refinadas.<sup>8,9,12,14,17,22-25,,27,31,37,39,40-46,52,54,56,59,64-70,103-112.</sup>

Cajal, em 1928, demonstrou a presença de cones de brotamentos na porção terminal dos axônios, bem como padrões de crescimento axonal e de reparo dos nervos.

Observou que na seqüência de uma neurotmeze, (transecção total) numerosos brotos originavam-se de axônios individuais ancestrais, e que brotos de um axônio algumas vezes inervavam diferentes tipos de células nervosas no segmento distal, e preferencialmente nervos, a outros tipos de tecidos, caracterizando o neurotropismo, e foi um estímulo a futuros estudos dos processos de regeneração nervosa.<sup>26,36,42,72</sup>

Já foi demonstrada a ocorrência de dano sub-clínico cortical encefálico, quando de uma lesão de nervos periféricos, com necessidade de readaptação neurológica, fator que restringe a recuperação funcional dos membros acometidos.<sup>11,12,13,14</sup>

Este tipo de lesão difere de outros tipos de traumas, pois é influenciado por múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos, que ocorrem simultaneamente.<sup>15,16,17,22,23,26,28,33,35,38-41,46-58.</sup>

Os conhecimentos dos mecanismos biológicos de sobrevivência e reorientação de fibras nervosas em regeneração sofreram grande impulso nas últimas décadas, graças à descoberta dos fatores de crescimento neurais, além das constantes evoluções no campo das neurociências.<sup>26,30,33,34,35,36,42,45,46,50,72,91,96,101,104,106,122,128,133.</sup>

Estes mesmos fatores tornam-se presentes em concentração elevada nas primeiras 24 a 72 horas após neurotmeze (transecção total), nos cotos dos nervos seccionados, revestindo-se de importância no sentido de otimizar o prazo cirurgia reparadora, sendo que estudos demonstram a necessidade de realizar-se cirurgia no menor espaço de tempo possível.<sup>1,3,4,8,11,13-17,22-28,37-40,48-61,64-67,132.</sup>

Evidenciou-se que o mecanismo de morte celular dos gânglios das raízes dorsais espinais é um dos fatores que preclui a recuperação funcional plena de nervos periféricos após neurotmeze, mesmo após utilizar-se técnicas de reconstrução das mais refinadas.<sup>38,39,40</sup>

Após neurotmeze, à nível de sistema nervoso central, existe uma deaferentação seletiva do córtex neural somatosensitivo, em suas áreas 3b e 1, conforme estudos de Merzenich *et al.* em 1983.<sup>8</sup>

Demonstrou-se que o nervo acometido tem a sua área de representação córtico-motora diminuída, e as áreas deaferentadas sofrem invasão de áreas vizinhas, até que a reconexão original seja restabelecida. A transecção nervosa de nervos medianos, em macacos foi acompanhada por remapeamento cerebral cortical nas áreas motoras 3b e 1 demonstrada por potenciais evocados somatosensitivos corticais, e eletroencefalogramas seriados.

As áreas previamente ocupadas pelo nervo mediano após 9 meses foram "invadidas" pelos nervos ulnar e radial. Após correção cirúrgica tardia houve regressão aos padrões prévios, porém com intensidade muito diminuída.<sup>7,8,17</sup>

Axônios motores preferencialmente reinervam alvos motores, e a junção neuromuscular, da placa mioneural desempenha papel preponderante na transmissão de mensagens do sistema nervoso para o sistema muscular.<sup>30,31,34,35,130</sup>

É fundamental a presença da lâmina basal, como arcabouço de regeneração das células de Schwann no fenômeno de regeneração dos nervos periféricos.<sup>15,31,34,37,129,130</sup>

Quando ocorre a neurotmeze, (secção total do nervo) com a total ruptura dos fascículos nervosos, há a necessidade de realinhamento fascicular cirúrgico adequado, pois os cotos nervosos tendem a retrair e a sutura primária só é possível se não houver tensão no sítio de coaptação.<sup>1-4,17,43,44</sup>

Outra dificuldade surge na forma de neuromas-em-continuidade, embora recentes pesquisas apontem na direção de evitar-se disseções vastas para procura de afrontamento de bordas livres de tecido cicatricial.<sup>1-4,65,66,95,112,116</sup>

Opções oferecidas para a coaptação e afrontamento das bordas de nervos periféricos axotomizados são muitas.<sup>1-4,17,19,22-27,34,37,40,41,48,55,57,65-69,71-77,83,84,89,91,94-97,101-109</sup>

O período hábil para a adequada coaptação dos nervos axotomizados limita-se a um máximo de 10 dias. Em 3 horas ocorre um pico de expressão de fatores de crescimento neuronais nos cotos axotomizados, que após 72 horas decresce.<sup>3,11,12,15-17,22-25,41,67,70,74-77,95,96,99,102,104,106,108,110,113,125,132.</sup>

Urabe, comparando sutura primária imediata e com sutura primária retardada aos 3,7,10,14 e 28 dias demonstrou que o período máximo de regeneração ocorreu até 7 e 10 dias após a axotomia, porém com resultados inferiores à sutura imediata.<sup>132</sup>

Nos casos onde não exista a possibilidade de realizar-se a sutura direta, a enxertia interfascicular é ainda a opção mais viável, respeitadas as limitações inerentes ao processo, como a necessidade de o processo de regeneração nervosa atravessar uma dupla linha de suturas, e a fibrose decorrente da utilização de fios na área de coaptação, além da dispersão de axônios no processo regenerativo.<sup>1-4,15,23,41,44,59.</sup>

Ainda quando da avulsão de nervos periféricos de suas raízes neurais, surgem como opções as neurotizações com nervos adjacentes, que tentam suprir o déficit neurológico regional, e a reinserção direta de nervos avulsionados na medula espinal, tem sido testada com resultados variáveis.<sup>24,27</sup>

Atenção especial deve ser dirigida ao realinhamento adequado dos fascículos, mas, se a distância entre os cotos for muito grande, algo deverá ser interposto para permitir a reconexão, ao mesmo tempo servindo de guia às fibras nervosas em regeneração, e não permitindo o surgimento de neuromas- em- continuidade.<sup>1-4,17,34,37,41,44,114</sup>

Enxertos de nervos autólogos são a resposta a este requisito, mas não são destituídos de complicações inerentes ao tratamento, entre as quais perda da função da área inervada pelo nervo doador, alterações de sensibilidade, retrações cicatriciais, e contraturas articulares.<sup>1-4,6,9,14,17,19,21,22,23,25,,27</sup>

Aspectos promissores da regeneração de lesões de nervos periféricos foram introduzidos com o conceito de entubulização proposto por Lundborg em 1982.<sup>73</sup>

Sugere uma melhor e mais efetiva regeneração neural baseada em menor trauma cirúrgico, preenchimento do espaço remanescente entre os cotos nervosos, por fatores intrínsecos de regeneração. Além disto exige a necessidade de sacrifício de nervo sadio usado como doador para a enxertia. Este sistema fechado permitiria a localização adequada e o acúmulo de fatores neuronais que participam do processo de regeneração, e simultâneamente evitando a presença de fatores ambientais que interferem com a cicatrização. A distância entre os cotos axotomizados neste estudo foi de 10 milímetros.<sup>72,73</sup>

O uso de entubulização dos cotos axotomizados utilizando veias recobrando os cotos, drogas imusossupressoras, hormônios, colas biológicas, músculos desnaturados, uso de lâmina basal nervosa, eletroneuroestimulação com campos eletromagnéticos, oxigênio hiperbárico, uso de microchips, vidro biológico, tubos sintéticos de poligalactina, tubos de silicone, tubos de poliuretano, tubos de látex, tubos de polietileno, politetrafluoroetileno, enriquecidos ou não de fatores de crescimento neuronais, tem sido testados com resultados variáveis.<sup>19,26,27,28,31,33-40,45-77,116-126,128</sup>

A literatura apresenta estudos que demonstram a superioridade da reconstrução nervosa utilizando-se entubulização de nervos em tubos impermeáveis ou tubos semipermeáveis, enriquecidos ou não com meios de fatores de crescimento neuronal, porém sem uma análise funcional efetivamente demonstrando a superioridade de um método sobre o outro.<sup>13,17,19,22,25,26,42,56,58,65,68,72</sup>

A falta de standardização dos parâmetros críticos dos experimentos no modelo animal, não permitem a oportunidade de comparar-se dados de diferentes investigadores.

Estes parâmetros críticos incluem o tamanho do espaço residual entre os cotos axotomizados, a espécie animal, o nervo utilizado no experimento em questão, a utilização de tubos impermeáveis, permeáveis, ou semipermeáveis, biológicos ou não-biológicos, a adição de fatores de crescimento neuronais ou não, bem como o tempo de avaliação do experimento.<sup>89-133</sup>

Como padrão de resposta de regeneração, foram utilizados o número de axônios mielinizados e não mielinizados, diâmetro dos axônios, espessura da bainha de mielina, percentagem de regeneração da área recuperada pelos enxertos nervosos, área de secção cruzada do tronco nervoso regenerado, nível de revascularização, densidade das células de Schwann, presença de colágeno intrafascicular, número de axônios por fascículo, entre outros.

O espaço residual entre os cotos axotomizados variou de 3 a 80 milímetros. O período observacional variou de 12 a 144 semanas. A avaliação comparativa dos experimentos torna-se desprecisa.<sup>89-132</sup>

Poucos estudos avaliam a entubulização de nervos axotomizados sem a adição de fatores de crescimento neuronais. Nestes experimentos o espaço residual entre os cotos axotomizados variou de 3 a 10 milímetros. O tubo utilizado foi o de silicone.<sup>25</sup> O método de avaliação foi histomorfométrico e anátomo-patológico, sem haver menção de análise funcional.<sup>25,26,42,72,73,74,97,103</sup>

Existem poucos relatos de experimentos que investigam os resultados funcionais obtidos com a reconstrução nervosa de nervos periféricos utilizando-se a entubulização, sem a adição de fatores de crescimento neuronais.<sup>25,26,72,73,103</sup>

Braga-Silva, em 1985, descreveu a utilização de tubos de drenagem torácica de silicone, em punhos distais, na reconstrução de lesões de nervos ulnar e mediano, sem adição de fatores de crescimento neuronais, e com espaço residual entre os cotos de 2 a 3 centímetros.

Considerou os resultados como alternativa viável ao tratamento convencional, a sutura epineural, não obstante a intolerância local ao tubo de silicone em 35 % dos casos.<sup>25</sup>

Lundborg, em 2004, relatou a avaliação da regeneração nervosa ao comparar-se a entubulização e a sutura epineural, mantendo-se distância entre os cotos axotomizados de 3 a 5 mm, realizando a coaptação nas primeiras 48 horas pós-trauma, em 30 pacientes, com lesões de nervos ulnar e mediano em antebraço distal.

Os resultados em termos de força, avaliação somestésica, intolerância ao frio, e testes eletrofisiológicos foi superior no grupo de entubulização. Houve entretanto uma elevada porcentagem de casos de rejeição local ao material do implante. Mas o aspecto mais relevante deste estudo foi de que durante os 5 anos de seguimento dos pacientes houve uma gradual e contínua evolução da regeneração nervosa, indicando a interferência do córtex cerebral no reaprendizado motor.<sup>103</sup>

O experimento que apresenta relato de regeneração neural efetiva com a maior distância entre os cotos axotomizados, foi realizado utilizando-se cães beagle. Os cotos axotomizados foram mantidos afastados entre si em 80 milímetros, utilizando-se tubo de ácido poliglicólico, enriquecido de fatores neurotróficos, laminina e fibronectina, e NGF

Houve similaridade deste grupo, em termos histomorfométricos e análise de marcha, ao grupo sham.<sup>76</sup>

Lenihan utilizou condutos de vidro reabsorvível, com e sem enxertia de músculos acelulares, em coelhos, com 10 mm de distância entre os cotos, e o resultado final foi favorável ao grupo com enxertos musculares acelulares em análise histomorfométrica. Não houve reação tissular ao vidro.<sup>94</sup>

Meek, em 2003, em metanálise descreveu análise do uso clínico de condutos de nervos em regenerações de nervos periféricos, favorecendo a utilização de tubos semipermeáveis e enriquecidos de fatores de crescimento neuronais, e com distância entre os cotos axotomizados de até 4 milímetros.<sup>77</sup>

IJkema- Passen, em 2004, comparou tubos semipermeáveis, impermeáveis, enriquecidos de fatores de crescimento neural ou não, utilizando o índice de função do nervo ciático, e eletromiografia, verificou alterações de longa duração no transcorrer da regeneração dos nervos dos ratos envolvidos no experimento.

Favoreceu a utilização de tubos bioabsorvíveis, semipermeáveis e enriquecidos de fatores de crescimento neuronal. A lesão em ratos muito jovens não favoreceu a regeneração quando comparados a ratos adultos. Foi contrário à utilização de tubos de silicone, ou de plásticos similares, pela reação tissular ocorrida.<sup>22</sup>

Bertelli, descreveu a semelhança do plexo braquial dos ratos e dos seres humanos, em seus ramos terminais, com a diferença de que a flexão das falanges do membro torácico do animal se fazem exclusivamente através da ação do nervo mediano, sem a participação do nervo ulnar.<sup>80,81</sup> Portanto a denervação do nervo mediano é efetiva para paralisar o membro torácico em sua porção terminal, a regeneração do mesmo pode ser eficazmente acompanhada com a evolução do grasping test.<sup>80,81,82</sup>

O modelo da regeneração nervosa utilizando-se entubulização é o mais freqüente atualmente disponível na literatura, mas há um predomínio na utilização de entubulização com materiais bioabsorvíveis, e enriquecidos de fatores de crescimento neuronais, que são dispendiosos e impraticáveis na nossa realidade sócio-econômica.<sup>89-133</sup>

Deste modo, optamos por comparar a sutura microcirúrgica com fio monofilamentar de nylon 10-0, e a entubulização de nervos axotomizados, desprovidos de fatores de crescimento neuronal, em ambiente impermeável, mantendo uma distância entre os cotos axotomizados em 5 e 10 milímetros, e avaliando-se a resposta motora da regeneração, com o grasping test.

O grasping test, descrito por Bertelli em 1995, demonstrou confiabilidade em demonstrar efetiva recuperação funcional do membro torácico quando submetido à reconstrução nervosa, por não ser invasivo, reprodutível, de fácil execução, além de ser uma resposta cortical e não um reflexo de retirada de membro.<sup>82</sup>

Em seres humanos, o teste de preensão máxima aferido com dinamômetros, comparando-se uma única tentativa e 3 tentativas em períodos diversos mostrou-se semelhante.<sup>131</sup>

A razão de optarmos por esta análise deveu-se ao fato de estudos recentes demonstrarem que os aspectos de histomorfometria e marcação neuronal retrógrada, e elementos de histopatologia não corresponderem ao efetivo aporte de neurônios regenerados a nível de placa mioneural, com discordância entre aspectos anatomopatológicos, histomorfológicos e funcionais em se tratando de regeneração de nervos periféricos.<sup>7,12,14,17,28,37,38,39,40,47,48,51,54</sup>

O nervo mediano foi escolhido pela sua importância na função motora e sensitiva dos membros torácicos, visto que o nervo ulnar não apresenta função ativa no movimento de preensão das falanges dos dedos do rato Wistar.

Não axotomizamos o nervo ulnar para evitar automutilações do animal.<sup>14,78,82</sup>

O tamanho do diâmetro interno do conduto a ser utilizado no experimento é de fundamental importância. O diâmetro médio dos nervos medianos avaliados em nosso experimento, foi de 0.8 milímetros, e o diâmetro interno do conduto de polietileno foi de 1,0 milímetros.

Quando de uma axotomia, os cotos nervosos retraem-se a partir de 72 horas, e sofrem um entumescimento significativo nas primeiras 24 horas. Portanto, não se podem utilizar condutos com diâmetros similares aos diâmetros do nervo estudado, sob risco de lesão do coto por efeito compressivo de manguito, bem como não podem utilizar-se condutos com diâmetros excessivamente maiores que os do nervo estudado, sob risco de perda de fatores de crescimento que se acumulam nos cotos axotomizados.<sup>12,17,26,28,52,58,72,75,76,77,92,97</sup>. Aspecto interessante foi a qualidade do material observado no ato da remoção dos tubos de polietileno.

Lundborg, observou que houve desenvolvimento de axônios tanto na porção proximal quanto distal de seu método de entubulização. Em nosso experimento, houve o desenvolvimento de um delicado material acompanhando o trajeto dos filamentos de polipropileno que uniu os dois cotos axotomizados, nos animais do grupo T 5. A maioria dos condutos de polietileno dos animais do grupo T 10 estava vazia no seu aspecto distal. Nos animais do grupo T10, houve o desenvolvimento de uma fina película no interior do conduto, em suas paredes internas, de proximal para distal, quase imperceptível, mas não nos filamentos de polipropileno.

Corroborar a atuação do segmento distal do nervo descrita por alguns autores em experimentos prévios, nos quais a excessiva distância entre os cotos nervosos axotomizados atalha a regeneração nervosa.<sup>13,17,26,34,72,73</sup>

A análise estatística utilizou-se dos testes de Kruskal-Wallis, comparações múltiplas de Dunn, e o teste de Mann-Whitney, para análise isolada de grupos pareados.

Os resultados deste experimento demonstraram que ao analisar-se os diferentes grupos simultaneamente com os testes de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas de Dunn, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos S, T5 e T10.

Os valores aferidos de força de preensão dos ratos Wistar, após período observacional de 180 dias, no grupo pré-operatório foi de 303,33 gramas, no grupo sham 286,66 gramas, no grupo S foi de 216,66 gramas, grupo T5 foi de 140 gramas, e grupo T10 foi de 6,66 gramas.

Comparando-se os grupos pré-operatório e sham, não se observou diferenças estatísticas entre os mesmos.

Entre os grupos sham e grupo S (sutura microcirúrgica), a diferença mostrou-se significativa. ( $P < 0,05$ )\*

Os valores aferidos no grasping test, entre os grupos sham e grupo T5 (tubo com 5 milímetros de afastamento entre os cotos), foram extremamente significantes. ( $P < 0,0001$ )\*\*\*

Ao comparar-se os resultados aferidos no grasping test, dos valores dos grupos sham e T10 (afastamento entre os cotos de 10 milímetros), auferiu-se que somente dois dentre os quinze animais deste grupo de experimentação conseguiram realizar a flexão das falanges dos dedos do membro torácico, e alcançar o valor mínimo de aferição, de 50 gramas.

A diferença entre estes grupos foi extremamente significativa. ( $P < 0,0001$ )\*\*\*

Importante ressaltar que a sutura imediata demonstrou uma perda significativa de função dos animais no grasping test, embora todos recuperassem a função motora, após o período observacional.

A média de tempo para que os animais do grupo sutura recuperassem a capacidade de preensão mínima de 50 gramas foi de 3,2 semanas, na avaliação de retorno da função de preensão dos dedos do membro torácico.

Os animais do grupo T 5 necessitaram em média de 10,6 semanas para a recuperação de movimentos de preensão dos dedos do membro torácico, com os valores mínimos de 50 gramas, não obstante recuperação parcial após o período observacional.

O grupo T 10, só obteve recuperação parcial da função de mobilização dos dedos do membro torácico em dois animais, e em valores máximos de 50 gramas, a partir de 22 semanas. Talvez um período observacional mais longo pudesse apresentar melhores escores.<sup>14,17,103</sup>

Nossos dados confrontam diversos relatos da literatura.

As observações que podemos inferir é de que usamos tubos impermeáveis, não utilizamos fatores de crescimento neuronais que obstem um resultado otimizado. Entretanto, a literatura mostra ótimos resultados com a utilização de tubos impermeáveis e sem a utilização de fatores de crescimento neural, fato não demonstrado em nosso experimento.<sup>17,25,58,103</sup>

A distância entre os cotos de axotomia, demonstra que no grupo T5, houve uma perda importante de função em relação ao grupo pré-operatório, e também uma perda de função importante quando comparado ao grupo S.

O grupo S mostrou-se estatisticamente muito superior aos grupos T5 e T10, na análise múltipla de Dunn.

Por sua vez, o grupo S demonstrou significantes diferenças estatísticas quando comparado ao grupo sham, em termos de análise funcional, após os 180 dias de estudo.

Houve alterações significativas nos valores de força de preensão ao comparar-se os diferentes grupos.

Os valores de perda de força de preensão máxima entre os diversos grupos demonstrou perdas da ordem de 5,5% dos valores iniciais ao comparar-se grupos Pré-operatório e sham, de 28,5% quando comparados os grupos pré-operatório e S, de 53,8% quando comparados os grupos Pré-operatório e T 5, e 97,8 % ao comparar-se os grupos Pré-operatório e T 10.

Ainda comparando-se a perda de força de preensão máxima entre os grupos S e T5, a perda de função foi da ordem de 64,6%, entre os grupos S e T10, a perda de função foi da ordem de 97,2 %.

Estes dados corroboram referendos de outros estudos que demonstram que independentemente da técnica cirúrgica empregada, não existe regeneração nervosa que permita uma total recuperação destas lesões.<sup>1,2,3,4,7,8,10,12,14,16,17,20,21,23,24</sup>

Neste experimento, a entubulização de nervos utilizando-se condutos de polietileno, coaptando-se os cotos axotomizados e mantendo-se um espaço residual entre os cotos de 5 e 10 milímetros, não utilizando fatores de crescimento neurais, é inferior à sutura imediata, epiperineural microcirúrgica, utilizando-se fio monofilamentar de nylon 10-0, em lesões de nervos medianos de ratos Wistar, após período observacional de 180 dias.

## **6. CONCLUSÃO**

A coaptação do nervo mediano em ratos Wistar utilizando-se entubulização com tubos de polietileno e a sutura epiperineural demonstrou superioridade estatística da segunda sobre a primeira.

Neste estudo a entubulização do nervo mediano mantendo-se distâncias de 5 e 10 milímetros de afastamento entre os cotos axotomizados não demonstrou ser alternativa viável à sutura.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Mackinnon SE, Dellon AL. Surgery of the peripheral nerve. New York : Thieme Medical Publishers, 1988.
2. Merrel GA, Wolfe S. Adult brachial plexus and thoracic outlet surgery. *Tech S Elb Surg* 2002; 3: 271-281.
3. Millesi H. Technique of peripheral nerve repair. "The Hand", R. Tubiana ed, Volume III, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 557-578, 1988.
4. Sunderland S. Nerves and Injuries, Edinburgh : Churchill and Livingstone, 1978.
5. Bruyns CNP, Jaquet J-B, Schreuders AR, Kalmjin S, Kuypers PDL, Hovius SER. Predictors for return to work in patients with median and ulnar nerve injuries. *J Hand Surg* 2003; 28: 28-34.
6. Gustafsson M, Amilon A, Ahlström G. Trauma-related distress and mood disorders in the early stage of an acute traumatic hand injury. *J Hand Surg* 2003; 28 (B) : 332-338.
7. Lundborg G, Rosén B. Sensory relearning after nerve repair. *Lancet* 2001; 358: 809-810.
8. Merzenich MM, Kaas JH, Wall J, Nelson RJ, Sur M, Felleman D. Topographic reorganization of somatosensory cortical areas 3b and 1 in adult monkeys following restricted deafferentation. *Neuroscience* 1983; 8: 33-55.
9. Nehme A, Kany J, Sales-de-Gauzy J, Charlet JP, Dautel G, Cahuzac JP. Obstetrical brachial plexus palsy. Prediction of outcome in upper root injuries. *J Hand Surg* 2002; 27 (B): 9-12.
10. Rosberg HE, Carlsson KS, Höjgard S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB. What determines the cost of repair and rehabilitation of flexor tendon injuries in zone II. A multiple regression analysis of data from southern Sweden. *J Hand Surg* 2003; 28(B) : 106-112.
11. Nguyen QT, Sanes JR, Lichtman JW. Pre-existing pathways promote precise projection patterns. *Nat Neurosc* 2002; 5: 861-867.

12. Rosén B, Lundborg G. The long term recovery curve in adults after median or ulnar nerve repairs: a reference interval. *J Hand Surg* 2001;26(B) : 196-200.
13. Toba T, Nakamura T, Matsumoto K, Shimizu Y. Long term evaluation of regeneration along canine peroneal nerve using a polyglycolic acid (PGA) – collagen nerve conduits filled with collagen fibers. *Artif Organs* 2003; 27: 368-373.
14. Bertelli JA, Santos ARS, Taleb M, Calixto JB, Mira JC, Ghizoni MF. Long interpositional graft consistently induces incomplete motor and sensory recovery in the rat. An experimental model to test nerve repair. *J Neurosci Methods* 2004; 134: 75-80.
15. Brushart TM, Henry EW, Mesulam M. Reorganization of muscle afferent projections accompanies peripheral nerve regeneration. *Neuroscience* 1981; 6: 2053-2057.
16. Chen R, Cohen GL, Hallet M. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002 ; 111: 761-773.
17. Lundborg G. A 25 year perspective of peripheral nerve surgery : evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 2000 ; 25 (A) : 391-414.
18. DATASUS- Lesões ocupacionais e causas de internação hospitalar no ano de 1998-Relatório Anual por agente causal originando longa permanência hospitalar.
19. Allet MA, Leite VM, Albertoni WM, Fernandes FA, Fallopa F. Enxerto "versus" enxerto coberto com tubo de veia nas reparações nervosas. *Rev Bras Ortop* 2003; 38: 193-200.
20. Sobania LC, Bach Jr. JA, Maschke SN. Lesões do nervo mediano e ulnar: avaliação dos resultados de neurografia e enxerto em 71 pacientes. *Rev Bras Ortop* 1988;23: 207-216.
21. Zumiotti AV, Ferreira MC, Azze RA, Mattar Jr R. Estudo sobre a influência da sutura distal em enxertos longos de nervo com emprego de técnica microcirúrgica. *Rev Bras Ortop* 1998; 23: 231-234.
22. IJkema – Paassen J, Jansen K, Gramsbergen A, Meek MF. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25 :1583-1592 .
23. Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. *Surgical disorders of peripheral the nerves*. Edinburgh:Churchill Livingstone,1998.
24. Brunelli G, Monini L. Direct muscular neurotization. *J Hand Surg* 1985;10A :993-997.

25. Braga-Silva J. The use of the silicone tubing in the late repair of the median and ulnar nerves in the forearm. *J Hand Surg* 1999; 24 B: 703-706.
26. Lundborg G, Longo FM, Varón S. Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res* 1982; 232: 157-161.
27. Keskin M, Akbas H, Uysal O, Canan S, Ayyildiz M, Agar E, Kaplan S. Enhancement of nerve regeneration and orientation across a gap with nerve graft within a vein conduit graft: a functional, stereological and electrophysiological study. *Plast Reconstr Surg* 2004 ; 113: 1372-79.
28. Lorezon P, Krarup C, Schmalbruch H. Regeneration of unmyelinated and myelinated sensory nerve fibers studied by a retrograde tracer method. *J Neurosci Methods* 2004; 138: 225-232.
29. Fletcher T. M. "Textbook of Veterinary Histology", 2nd Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1976
30. Jessell TM. "Principles of Neuroscience", London: Kandel eds. 1998.
31. Murray MA, Robbins N. Cell proliferation in denervated muscles: identity and origin of dividing cells. *Neuroscience* 1982; 7: 1823-1827.
32. Seddon HJ. A classification of nerve injury. *Brit Med J* 1942 ;2:237-239.
33. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237:1154-1162.
34. Brushart TM, Seiler WA. Selective reinnervation of distal motor stumps by peripheral motor axons. *Exp Neurol* 1987; 97:289-300.
35. Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses. *Genes Dev* 1998; 12: 133-148.
36. Cajal SR. Degeneration and regeneration of the nervous system. Vol 1, London: Oxford University Press, 1928.
37. De Medinacelli L, Freed WJ. Peripheral nerve reconnection: immediate histologic consequences of distributed mechanical support. *Exp Neurol* 1983; 81: 459-468.
38. Aldskogius H, Risling M. Effect of sciatic neurectomy on neuronal number and size distribution on the L7 ganglions of kittens. *Exp Neurol* 1981; 74:597-604.
39. Risling M, Aldskogius H, Hildebrand C, Remahl S. Effects of sciatic nerve resection on L7 spinal roots and dorsal root ganglia in adult cats. *Exp Neurol* 1983; 82: 568-580.

40. Feringa ER, Lee GW, Vahlsing HL, Gilbertie WJ. Cell death in the adult rat dorsal root ganglion after hind limb amputation, spinal cord transaction, or both operations. *Exp Neurol* 1985; 87: 349-357.
41. Smith JW. Microsurgery: Review of the literature and discussion of microtechniques. *Plastic Reconstr Surg* 1966; 37:227-245.
42. Mackinnon SE, Dellon AL, Lundborg G, Hudson AR, Hunter DA. A study of neurotrophism in a primate model. *J Hand Surg* 1986;11(A):888-894.
43. Terzis J, Faibisoff B, Williams B. The nerve gap: suture under tension vs graft. *Plast Reconstr Surg* 1975; 56: 166-170.
44. Edshage S. Peripheral nerve suture : a technique for improved intraneural topography evaluation of some suture material. *Acta Chir Scand* 1964;1:1-104
45. Alvarez J, Giuditta A, Koenig E. Protein synthesis in axons and terminals: significance for maintenance, plasticity, and regulation of phenotype .With a critique of slow transport theory. *Prog Neurobiology* 2000; 62: 1-62.
46. Da Silva C. Fatores neurotróficos: Estrutura, funções e aplicações clínicas. *Atual Neurosc* 1995;1:1-19.
47. Bentivoglio M, Kuypers HG , Catsman-Berrevoets CE , Dann O. Fluorescent retrograde neuronal labeling in rat by means of substances binding specifically to adenine-thymine rich DNA. *Neurosci Letters* 1979;12: 235-240.
48. de Medinacelli L, Wyatt RJ, Freed WJ. Peripheral nerve reconnection : improvement of long term functional effect under stimulated clinical conditions in the rat. *Exp Neurol* 1988; 100 :154-166.
49. Akaglassou K, Akpinar P, Murray S, Strickland S. Fibrin is regulator of Schwann cell migration after sciatic nerve injury in mice. *Neurosci Letters* 2002; 338:185-188.
50. Derby A, Engleman WV , Friedrich GE, Neises G, Rapp SR, Roufa D. Nerve growth factor facilitates regeneration across nerve gaps : morphological and behavioral studies in rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1993;119 : 176-191.
51. De Medinacelli L. Interpreting nerve morphometry data after experimental traumatic lesions. *J Neurosc Methods* 1995;58: 29-37.
52. Torigoe K, Tanaka HF, Takahashi A, Awaya A, Hashimoto K. Basic behavior of migratory Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 1996; 137: 301-308.

53. Terenghi G, Calder JS, Birch R, Hall SM. A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves. *J Hand Surg* 1998; 23(B): 583-587.
54. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1095-1097.
55. Pui Ng W, Lozano AM. Neuronal age influences the response to neurite outgrowth inhibitory activity in the central and peripheral nervous systems. *Brain Res* 1999;836:49-61.
56. Rafuse VF, Polo-Parada L, Landmesser T. Structural and functional alterations of neuromuscular junctions in NCAM- deficient mice. *J Neurosci* 2000;20: 6529-6539.
57. Hua J, Kumar V, Tay S, Pereira B. Microscopic changes at the neuromuscular junction in free muscle transfer. *Clin Orthop* 2003 ; 411: 325-333.
58. Beer G, Burg D , Zehnder A , Seifert B , Steurer M, Grimaldi H, Meyer V. Functional, electrophysiologic , and morphometric evaluation of nerve regeneration from coaptation of regenerated nerve fibers: experimental study in rabbits. *J Reconstr Microsurg* 2004; 20(2):159-166.
59. Millesi H, Meissl G, Berger A. Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar , and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 1976; 58(A): 209-218.
60. Danielsen N , Kerns JM, Holmquist B , Zhao Q, Lundborg G, Kanje M. Predegeneration enhances regeneration into acellular nerve grafts. *Brain Res* 1995; 681: 105-108.
61. Goss JR, O'Malley ME, Zou LZ, Styren SD, Kochanek PM, DeKosky S. Astrocytes are the major source of nerve growth factor upregulation following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol* 1998; 149 : 301-309
62. Albanese A, Bentivoglio M. Retrograde fluorescent neuronal tracing combined with acetylcholinesterase histochemistry. *J Neurosci Methods* 1982 ; 6:121-127.
63. Szabolcz MJ, Windisch A, Koller R, Pensch M. Axon typing of rat muscle nerves using a double staining procedure for cholinesterase and carbonic anhydrase . *J Histochem Cytochem* 1991;39: 1617-1625.
64. Frostick MA, Qy Y, Graham JK. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 1998; 18: 397-405.
65. Komiyama T, Nakao Y, Toyama Y, Vacanti CA, Vacanti MP, Igotz RA. Novel technique for peripheral nerve reconstruction in the absence of an artificial conduit. *J Neurosci Methods* 2003; 134: 133-140.

66. Omura K, Ohbayashi M, Sano M, Omura T, Hasegawa T, Nagano A. The recovery of blood nerve barrier in crush nerve injury – a quantitative analysis utilizing immunohistochemistry. *Brain Res* 2004; 1001: 13-21.
67. Gulati A. Peripheral nerve regeneration through short - and long- term degenerated nerve transplants. *Brain Res* 1996; 742 : 265-270.
68. Bins- Ely J, Calteux N. The use of venous envelope in nerve repair: an experimental contribution. *Plast Reconstr Surg* 1985 ; 75 (4): 616
69. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni Neto A. Neurorrafia término-lateral sem remoção do epineuro. Estudo experimental em ratos. *Rev Paul Med* 1992;110: 267-285.
70. Sananpanich K, Morrison WA, Messina A. Physiologic and morphologic aspects of nerve regeneration after end-to-end or end-to-side coaptation in a rat model of brachial plexus injury. *J Hand Surg* 2002;27 (A): 133-142.
71. Yan YH, Yan JG, Sanger J, Zhang L-L ,Riley D, Matloub H. Nerve repair at different angles of attachment: experimental study in rats. *J Reconstr Surg* 2002;18: 703 -708.
72. Lundborg G, Hanson HA. Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space. Preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres and perineurium. *Brain Res* 1979; 178:573-576.
73. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Gelberman R, Longo F, Powell H , Varon S. Nerve regeneration in silicone chambers : influence of gap length and of distal stump components. *Exp Neurol* 1982; 76: 361-375.
74. Madison RD, da Silva C, Dikkes P, Sidman RL, Chiu TH. Peripheral nerve regeneration with entubulation repair. Comparison of biodegradable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel. *Exp Neurol* 1987; 95: 378-390.
75. Suzuki Y, Tanihara M, Ohnishi K, Suzuki K, Endo K, Nishimura Y. Cat peripheral nerve regeneration across 50 mm gap repaired with a novel nerve guide composed of freeze dried alginate gel. *Neurosc Letters* 1999; 259: 75-78.
76. Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, Sekine T, Ueda H, Nakamura T, Endo K, Shimizu Y. Peripheral nerve regeneration across a 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA) –collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers : a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res* 2000; 868:315-328.
77. Meek MF, van der Werff JF, Klok F, Robison PH, Nicolai J-PA , Gramsbergen A. Functional nerve recovery after bridging a 15 mm gap in rat sciatic nerve with a

- biodegradable nerve guide. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003; 37: 258-265.
78. Greene EC. *Anatomy of the rat*. New York ,Hafner 1959.
79. Jansen JA. Animal models for tissue engineering applications. Editorial. *Biomaterials* 2004; 9:1461.
80. Bertelli JA , Taleb M, Saadi A , Mira JC, Pecot-Dechavassine M. The rat brachial plexus and its terminal branches: An experimental model for the study of peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 1995; 16: 77-85 .
81. Bertelli JA, Mira JC. Behavioral evaluating methods in the objective clinical assesment of motor function after experimental brachial plexus reconstruction in the rat. *J Neurosci Methods* 1993; 46:203-208.
82. Bertelli JA, Mira JC. The grasping test: a simple behavioral method for objective quantitative assessment of peripheral nerve regeneration in the rat. *J Neurosci Methods* 1995; 58: 151-155.
83. Molander H, Engkvist O, Hägglund Jarl ,Olsson Y,Torebjörk E. Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: an experimental study in the rabbit. *Biomaterials* 1983; 4: 276-280.
84. Gatchalian CL, Schachner M, Sanes J. Fibroblasts that proliferate near denervated synaptic sites is skeletal muscle synthetize the adhesive molecules tenascin (J 1), N-CAM , fibronectin , and heparan sulfate proteoglycan. *J Cell Biol* 1989; 108 : 1873-1890.
85. Rich KM, Alexander TD, Pryor JC, Hollowell JP. Nerve growth factor enhances regeneration trough silicone chambers. *Exp Neurol* 1989; 105: 162-170.
86. Zhao Q, Dahlin LB, Kanje M, Lunborg G. The formation of a pseudo-nerve in silicone chambers in the absence of regeneratin axons. *Brain Res* 1992; 592:106-114.
87. Zhao Q, Lunborg G, Danielsen N,Bjursten LM, Dahlin LB.Nerve regeneration in pseudo-nerve graft created in a silicone tube. *Brain Res* 1997; 769: 125-134.
88. Lenihan DV, Carter AJ, Gilchrist T, Healy DM, Miller IA, Myles LM, Glasby MA. Biodegradable controlled release glass in the repair of peripheral nerve injuries. *J Hand Surg* 1998; 23(B): 588-593.
89. Jacobs J, Croes S A. Acceleration of axonal outgrowth in motor axons from mature and old F344 rats after conditioning lesion. *Exp Neurol* 1998; 152: 231-237.

90. Sakuma K, Watanabe K, Sano M, Uramoto I, Nakano H, Li Y-J, Kaneda S, Sorimachi Y, Yoshimoto K, Yasuhara M, Totsuka T. A possible role for BDNF, NT-4, and TrkB in the spinal cord and muscle of rat subjected to mechanical overload, bupivacaine injection and axotomy. *Brain Res* 2001; 907:1-19.
91. Meek MF, Coert JH. Clinical use of nerve conduits in peripheral nerve repair: review of the literature. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18:97-109.
92. Yoshi S, Oka M, Shima M, Taniguchi A, Akagi M. 30 mm regeneration of sciatic nerve along collagen filaments. *Brain Res* 2002; 949: 202-208.
93. Ahmed MR, Jayakumar R. Peripheral nerve regeneration in RGD peptide incorporated collagen tubes. *Brain Res* 2003; 993: 208-216.
94. Kobayashi H, Shinomiya AK, Tanaka J. Hydroxyapatite coated tendon chitosan tubes with adsorbed laminin peptides facilitate nerve regeneration in vivo. *Brain Res* 2003; 993 : 111-123.
95. Murakami T, Fujimoto Y, Yasunaga Y, Ishida O, Tanaka N, Ikuta Y, Ochi M. Transplanted neuronal progenitor cells in peripheral nerve gap promote nerve repair. *Brain Res* 2003; 974:17-24.
96. Scharpf J, Meirer R, Zielinski M, Unsal M, Ramineni P, Dileep N, Siemionow M. A novel technique for peripheral nerve repair. *Laryngoscope* 2003; 113: 95-101.
97. Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, Holmberg J, Rosén I. Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5 year follow-up. *J Hand Surg* 2004;29 (B) : 100-107.
98. Yamada Y, Shimizu K, Nitta A, Soumiya H, Fukumitsu H, Furukawa S. Axonal regrowth downregulates the synthesis of glial cell line-derived neurotrophic factor in the lesioned rat sciatic nerve. *Neurosci Lett* 2004; 364: 11-15.
99. Yannas Y V, Hill BJ. Selection of biomaterials for peripheral nerve regeneration using data from the nerve chamber model. *Biomaterials* 2004; 25: 1593- 1600.
100. Zhang J, Lineaweaver WC, Oswald T, Chen Z, Chen Z, Zhang F. Ciliary neurotrophic factor for acceleration of peripheral nerve regeneration: an experimental study. *J Reconstr Microsurg* 2004;20: 323-327.
101. Vodouhê C, Schmittbuhl M, Boumedais F, Bagnard D, Vautier D, Schaaf P, Egles C, Voegel JC, Ogier J. Effects of multilayered polyelectrolyte films on motoneuron growth. *Biomaterials* 2005 ; 26: 545-554.
102. De Medinacelli L, Freed WJ, Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 1982;77:634-643

103. Dijkstra JR, Meek MF, Robinson PH, Gramsbergen A. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis and the withdrawal reflex. *J Neuroscience Methods* 2000 march 15; 96(2):89-96
104. Politis MJ, Steiss JE. Electromyographic evaluation of a novel surgical preparation to enhance nerve muscle specificity that follows mammalian peripheral nerve trunk transection. *Exp Neurol* 1985;87: 326-333.
105. Van de Kar th. HJ, Jaquet JB, Meulstee J, Molenaar CBH, Schimsheimer RJ, Hovius S E R. Clinical value of electrodiagnostic testing following repair on peripheral nerve lesions: a prospective study. *J Hand Surg* 2002;27(B): 345-349.
106. Schmidhammer R, Zandieh S, Hopf R, Mizner I, Pelinka LE, Kroepfl A, Redl H. Alleviated tension at the repair site enhances functional regeneration: the effect of full range of motion mobilization on the regeneration of peripheral nerves- histologic, electrophysiologic and functional results in rat model. *J Trauma* 2004; 56: 571-584.
107. Haskian RW. Funicular orientation by direct stimulation. An aid to peripheral nerve repair. *J Bone Joint Surg* 1968;50A:1178-1186.
108. Aszmann O, Korak KJ, Rab M, Grünbeck M, Lassmann H, Frey M. Neuroma prevention by end- to -side neurography: an experimental study in rats. *J Hand Surg* 2003; 28: 1022-1028.
109. Sunderland S. Blood supply of peripheral nerves. Practical considerations. *Arch.Neurol.Psychiatr* 1945;54:280.
110. Haapaniemi T , Nylander G , Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 1998; 148 : 433-438.
111. Goettl V, Neff NH , Hadjiconstantinou M. Sciatic nerve axotomy in aged rats: response of motoneurons and the effect of GM 1 ganglioside treatment. *Brain Res* 2003; 968: 44-53.
112. Cui SS ,Yang CP, Bowen RC, Bai O, Xin-Min L, Jiang W, Zhang X. Valproic acid enhances axonal regeneration and recovery of motor function after sciatic nerve axotomy in adult rats. *Brain Res* 2003; 975: 229-236.
113. McMurray R, Islamov R, Murashov AK. Raloxifene analog LY 117018 enhances the regeneration of sciatic nerve in ovariectomized female mice. *Brain Res* 2003;980:140-145.
114. Zhao Q, Drott J, Laurell T, Wallman L, Lindström K, Bjursten LM, Lundborg G, Montelius L, Danielsen N. Rat sciatic nerve regeneration through a micromachined silicon chip. *Biomaterials* 1997; 18: 75-80.

115. Widerberg A, Lundborg G, Dahlin LB. Nerve regeneration enhancement by tourniquet. *J Hand Surg* 2001; 26(B): 347-351.
116. Sasaki M, Seo-Kiryu S, Kato R, Kita S, Kiyama H. A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs (ADAMTS-1) and IL-1 receptor type 1 mRNAs are simultaneously induced in nerve injured motor neuron. *Mol Br Res* 2001; 89: 158-163.
117. Rusovan A, Kanje M. Stimulation of regeneration of the rat sciatic nerve by 50 hz sinusoidal magnetic field. *Exp Neurol* 1991; 112: 312-316.
118. Schenker M, Riederer BM, Kuntzer T, Barakat-Walter I. Thyroid hormones stimulate expression and modification of cytoskeletal protein during rat sciatic nerve regeneration. *Brain Res* 2002; 957: 259-270.
119. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor stimulates Schwann cell invasion and neovascularization of acellular nerve grafts. *Brain Res* 1999; 846: 219-228.
120. Vincent WW. Plastics in medical tubing applications- manufacturing considerations. *Biomaterials* 1981;2:194-207.
121. Testut L, Latarjet A. *Tratado de anatomia humana*. Buenos Aires Salvat eds, 1940.
122. Schlosshauer B, Muller E, Schröder B, Planck H, Müller H-W. Rat Schwann cells in bioresorbable nerve guides to promote and accelerate axonal regeneration. *Brain Res* 2003; 963: 321-326.
123. Ide C, Tohoyama K, Yokota R, Nitatori T, Onodera S. Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. *Brain Res* 1983; 288 :61- 75.
124. Jo SA, Burden SJ. Synaptic basal lamina contains a signal for synapse-specific transcription. *J Histochem Cytochem* 2001; 49 : 455-462.
125. Haidar SG, Kumar D, Bassi S, Desmukh SC. Average versus maximum grip strenght : wich is more consistent? *J Hand Surg* 2004; 29 (B) : 82-84.
126. Urabe T, Zhao Q, Lundborg G, Danielsen L. Effects of delayed nerve repair on regeneration of rat sciatic nerve. *Rest Neurol Neurosc* 1995;9: 1-5.
127. Antia M, Islas L, Boness DA, Baneyx G, Vogel V. Single molecules flurorescence studies of surface adsorbed fibronectin. *Biomaterials* 2006; 27: 679-690.

## 8. NORMAS ADOTADAS

1. Goldenberg S, Azevedo JLMC, Poblacion DA, Fino TPM.

Referências bibliográficas : manual adotado pelo curso de pós-graduação em técnica operatória e cirurgia experimental da Escola Paulista de Medicina.

São Paulo:Brasiliiana;1990.

2. d'Acampora AJ *et al.* Investigação Experimental – do planejamento à Redação Final. 1ed. Florianópolis: Papa – livro; 2001.

## 9. APÊNDICE

**Apêndice 1** – Evolução temporal da preensão máxima do grupo sham.

### Teste de preensão máxima do grupo sham

Grupo sham	Data proc	Flexão mcf	TPMÁ X 050	TPMÁ X 100	TPMÁ X 150	TPMÁ X 200	TPMÁ X 250	TPMÁ X 300	TPMÁ X 350
Animal 1	22-05-03	1	2	2	2	3	4	não	não
Animal 2	22-05-03	1	3	2	2	3	4	4	não
Animal 3	22-05-03	1	2	2	2	3	4	não	não
Animal 4	22-05-03	2	2	2	2	3	4	4	não
Animal 5	22-05-03	1	2	2	2	3	4	4	não
Animal 6	25-05-03	1	2	2	2	4	4	não	não
Animal 7	25-05-03	1	1	2	2	2	3	5	não
Animal 8	25-05-03	2	2	2	3	3	4	4	não
Animal 9	25-05-03	1	1	3	4	4	7	7	não
Animal 10	25-05-03	2	2	4	5	7	7	9	não
Animal 11	26-05-03	1	3	3	5	5	6	6	não
Animal 12	26-05-03	3	3	3	6	7	9	11	não
Animal 13	27-05-03	3	3	5	5	6	6	10	não
Animal 14	27-05-03	2	4	5	5	7	9	10	não
Animal 15	28-05-03	1	1	2	2	3	7	9	não

## Apêndice 2 – Evolução temporal da preensão máxima do grupo T5.

### Teste de preensão máxima do grupo T5

Grupo sham	Data proc	Flexão mcf	TPMÁ X 050	TPMÁ X 100	TPMÁ X 150	TPMÁ X 200	TPMÁ X 250	TPMÁ X 300
Animal 1	22-05-03	5	7	10	14	não	não	Não
Animal 2	22-05-03	10	13	22	não	não	não	não
Animal 3	22-05-03	10	12	20	22	não	não	não
Animal 4	22-05-03	8	12	14	18	não	não	não
Animal 5	22-05-03	13	17	23	não	não	não	não
Animal 6	25-05-03	9	12	16	21	não	não	não
Animal 7	25-05-03	8	11	17	23	não	não	não
Animal 8	25-05-03	7	11	15	23	não	não	não
Animal 9	25-05-03	8	17	19	23	não	não	não
Animal 10	25-05-03	6	12	14	19	não	não	não
Animal11	26-05-03	9	13	17	22	não	não	não
Animal 12	26-05-03	9	13	19	23	não	não	não
Animal 13	27-05-03	9	14	19	22	não	não	não
Animal 14	27-05-03	8	14	18	21	não	não	não
Animal 15	28-05-03	10	13	20	23	não	não	não

### Apêndice 3 – Evolução temporal da preensão máxima do grupo T10.

#### Teste de preensão máxima do grupo T10

Grupo tubo 10mm	Data proc	Flexão mcf	TPMÁ X 050	TPMÁ X 100	TPMÁ X 150	TPMÁ X 200	TPMÁ X 250	TPMÁ X 300
Animal 1	06-07-03	não	não					
Animal 2	06-07-03	não	não					
Animal 3	08--07-03	não	não					
Animal 4	09--07-03	não	não					
Animal 5	10-08-03	não	não					
Animal 6	10-08-03	não	não					
Animal 7	11-08-03	não	não					
Animal 8	11-08-03	não	não					
Animal 9	18-09-03	não	não					
Animal 10	18-09-03	não	não					
Animal 11	19-09-03	18	23	não				
Animal 12	10-09-03	19	22	não				
Animal 13	21-09-03	não						
Animal 14	21-09-03	não						
Animal 15	23-09-03	não						

#### Apêndice 4 – Evolução temporal da preensão máxima do grupo S.

##### Teste de preensão máxima do grupo S

Rec. Func. Sutura	Data proced	Flexão mcf	TPMÁ X 050	TPMÁ X 100	TPMÁ X 150	TPMÁ X 200	TPMÁ X 250	TPMÁ X 350
Animal 1	16-10-03	8	13	17	19	não	não	
Animal 2	21-10-03	5	9	12	16	17	não	
Animal 3	23-10-03	5	8	11	16	18	23	
Animal 4	23-10-03	4	5	8	13	19	24	
Animal 5	30-10-03	5	9	11	15	21	não	
Animal 6	30-10-03	6	9	10	17	21	não	
Animal 7	13-11-03	5	8	11	19	19	23	
Animal 8	12-06-03	5	6	12	18	18	não	não
Animal 9	13-11-03	5	7	7	11	13	19	não
Animal 10	27-08-03	4	6	6	11	11	não	não
Animal 11	27-08-03	5	8	7	13	24	não	
Animal 12	11-11-03	5	7	9	12	23	não	
Animal 13	13-02-04	4	7	8	14	20	não	
Animal 14	04-02-04	5	5	6	11	22	não	
Animal 15	23-02-04	5	6	6	11	23	não	não