

*MARCELO THIEL*

**ANÁLISE QUANTITATIVA DA FIBROSE E  
SEMIQUANTITATIVA DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA DE  
QUATRO DIFERENTES SLINGS SINTÉTICOS**

*CAMPINAS*

*2006*

**MARCELO THIEL**

**ANÁLISE QUANTITATIVA DA FIBROSE E  
SEMIQUANTITATIVA DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA DE  
QUATRO DIFERENTES SLINGS SINTÉTICOS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas, para  
obtenção do título de Doutor em Cirurgia, área de  
concentração em Cirurgia*

**ORIENTADOR:** *Prof.Dr..Cássio Luís Zanettini Riccetto*

**CO-ORIENTADOR:** *Prof.Dr. Paulo César Rodrigues Palma*

**CAMPINAS**

**2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS – UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira CRB. 8ª./ 6044

T346a Thiel, Marcelo  
Análise quantitativa da fibrose e semiquantitativa da reação  
inflamatória de quatro diferentes slings sintéticos. / Marcelo Thiel.  
Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Cássio Luis Zanettini Riccetto  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas.

1. Cirurgia. 2. Incontinência urinária por estresse. 3. Fibrose. I.  
Riccetto, Cássio Luis Zanettini. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

**Título em inglês: *A stereological analysis of fibrosis and inflammatory reaction induced by four different synthetic slings***

**Keywords: Surgery, Urinary incontinence, Stress**

**Área de concentração: Cirurgia**

**Titulação: Doutorado**

**Banca examinadora:**

Prof Dr Carlos Arturo Levi D'Ancona,

Prof Dr Adriano Fregonesi,

Prof Dr Carlos Alberto Becerra,

Prof Dr Aguinaldo César Nardi

**Data da defesa: 15/02/06**

## ***DEDICATÓRIA***

*...a Aquele, que mesmo do mal, pode retirar o bem.*

*.... a minha muito amada esposa, Rosane*

*.... aos meus queridos pais, David e Iria*

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Ao Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma pela oportunidade de estar no programa de Pós-Graduação em Cirurgia e me aceitar no grupo de Uroginecologia da UNICAMP.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Júnior pelo exemplo de liderança.

Ao Prof. Dr. Cássio Luis Zanettini Riccetto por me aceitar como seu orientado.

À Prof. Dra. Míriam Dambros que ajudou na leitura das lâminas e cálculos estereológicos.

Aos professores: Dra. Viviane Hermann e Dr. Antônio Gugliotta, responsáveis pela banca de qualificação e que contribuíram com suas correções.

Aos então residentes da Anatomia Patológica, Alexandre R. Paz e Renata M. Triglia que realizaram a análise qualitativa da reação inflamatória.

Aos então acadêmicos, Amílcar Barreta e Andreza Teixeira que auxiliaram nos procedimentos cirúrgicos.

Aos funcionários do Núcleo de Cirurgia Experimental da UNICAMP: Ana Cristina de Moraes; William Adalberto Silva; Miguel Luis Candido; Waldemir Benedito Costa, que auxiliaram no cuidado com os ratos e nas outras etapas do experimento.

Ao funcionário Sérgio Paulo de Magalhães, do Laboratório de Anatomia Patológica Experimental, pela confecção das lâminas.

Às funcionárias Vera Maria Barbosa e Alice Adelaide de Andrade Garcia, solícitas sempre.

Aos fomentadores CAPES e FAPESP, sem os quais este trabalho não seria possível.

*“É o momento crítico que revela o homem. Portanto, quando a crise te atingir, lembra-te que Deus, como um treinador de lutadores, deu-te um antagonista áspero e rijo. Com que fim?, perguntarás. Para que te consagres vitorioso nos Grandes Jogos”.*

*Anascrísio, filósofo cita, do sexto século a.C.*

|                                                                                                                                   | <i>Pág.</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>RESUMO.....</b>                                                                                                                | <i>xii</i>  |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                                                                                              | <i>xiv</i>  |
| <b>1 - INTRODUÇÃO.....</b>                                                                                                        | 16          |
| <b>1.1 - Aspectos históricos do tratamento da incontinência urinária.....</b>                                                     | 17          |
| <b>1.2 - <i>Slings</i>: o início de uma nova era.....</b>                                                                         | 18          |
| 1.2.1 - <i>Slings</i> aponeuróticos.....                                                                                          | 19          |
| 1.2.2 - <i>Slings</i> de parede vaginal.....                                                                                      | 19          |
| 1.2.3 - <i>Slings</i> sintéticos.....                                                                                             | 20          |
| 1.2.4 - <i>Slings</i> : revisões sistemáticas.....                                                                                | 22          |
| <b>1.3 - <i>Slings</i> horizontais.....</b>                                                                                       | 23          |
| <b>1.4 - <i>Slings</i> sintéticos: escolha do material e da tensão.....</b>                                                       | 24          |
| <b>1.5 - Fundamentos da reparação tecidual.....</b>                                                                               | 25          |
| <b>1.6 - <i>Slings</i> e reparação tecidual.....</b>                                                                              | 26          |
| <b>1.7 - Materiais para <i>slings</i>: estudos comparativos das reações teciduais induzidas por diferentes <i>slings</i>.....</b> | 27          |
| 1.7.1 - SIS em humanos.....                                                                                                       | 27          |
| 1.7.2 - SIS em animais.....                                                                                                       | 29          |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.7.3 - Polipropileno em humanos.....                            | 29        |
| 1.7.4 - Polipropileno em animais.....                            | 30        |
| 1.7.5 - Derme suína em humanos.....                              | 33        |
| <b>1.8 - Método estereológico.....</b>                           | <b>34</b> |
| 1.8.1 - Morfometria.....                                         | 35        |
| 1.8.2 - Planimetria.....                                         | 36        |
| 1.8.3 - Sistemas-teste.....                                      | 37        |
| 1.8.4 - Espessura dos cortes: efeitos Holmes.....                | 38        |
| 1.8.5 - Cortes aleatórios e uniformemente isotrópicos (AUI)..... | 39        |
| 1.8.6 - Aquisição de dados.....                                  | 41        |
| <b>1.9 - Justificativa do estudo.....</b>                        | <b>42</b> |
| <b>2 - OBJETIVOS.....</b>                                        | <b>44</b> |
| <b>3 - ARTIGO.....</b>                                           | <b>46</b> |
| <b>4 - CONCLUSÕES.....</b>                                       | <b>52</b> |
| <b>5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                       | <b>54</b> |
| <b>6 - ANEXOS.....</b>                                           | <b>61</b> |
| <b>6.1 - Análise histopatológica.....</b>                        | <b>62</b> |
| 6.1.1 - Grau da inflamação.....                                  | 63        |
| 6.1.2 - Tipo de infiltrado inflamatório.....                     | 66        |

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

|             |                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------|
| <b>Ap</b>   | Área parcial                                         |
| <b>AUI</b>  | Aleatórios e Uniformemente Isotrópicos               |
| <b>d</b>    | Distância                                            |
| <b>GAL</b>  | Copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico |
| <b>HE</b>   | Hematoxilina-eosina                                  |
| <b>IUE</b>  | Incontinência urinária de esforço                    |
| <b>IVS</b>  | <i>Intra-vaginal Slingplasty</i>                     |
| <b>n</b>    | Número de pontos                                     |
| <b>PO</b>   | Pós-operatório                                       |
| <b>PLP</b>  | Polipropileno                                        |
| <b>Pt</b>   | Ponto-teste                                          |
| <b>PTFE</b> | Politetrafluoroetileno                               |
| <b>QSD</b>  | Quadrante superior direito                           |
| <b>QSE</b>  | Quadrante superior esquerdo                          |
| <b>SILI</b> | Silicone                                             |
| <b>SIS</b>  | Submucosa intestinal suína                           |
| <b>TOT</b>  | <i>Trans-obturator tape</i>                          |
| <b>TVT</b>  | <i>Tension-free vaginal tape</i>                     |
| <b>Vv</b>   | Densidade de volume                                  |

## *LISTA DE FIGURAS*

---

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <i>Pág.</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Figura 1 -</b> Distância entre a agulha e diferentes estruturas, durante sua trajetória. (A) distância da linha média: 2cm ( $\pm 0,5$ ); (B) distância dos vasos obturatórios: 4cm ( $\pm 1$ ); (C) distância dos vasos ilíacos: 6cm ( $\pm 1$ ). (Modificado de Ash Monga, 2000).....                                                          | 22          |
| <b>Figura 2 -</b> (A) após o implante do <i>sling</i> , os tecidos adjacentes à matriz começam a produzir células e nutrientes; (B) as células rapidamente invadem a matriz e ocorre a angiogênese; (C) SIS é infiltrado pelo tecido hospedeiro; (D) SIS é completamente preenchido e a remodelação é organizada.....                               | 28          |
| <b>Figura 3 -</b> Diferentes polipropilenos implantados na parede abdominal do rato.                                                                                                                                                                                                                                                                | 31          |
| <b>Figura 4 -</b> O sling foi fixado na cúpula da bexiga (TVT neste caso).....                                                                                                                                                                                                                                                                      | 32          |
| <b>Figura 5 -</b> Pelvicol antes do implante. É constituído de matriz acelular com fibras colágenas distribuídas irregularmente (H.E.x100).....                                                                                                                                                                                                     | 33          |
| <b>Figura 6 -</b> Observação de estruturas tridimensionais em cortes bidimensionais. O volume aparece como área; a área aparece como linha e a linha aparece como ponto.....                                                                                                                                                                        | 34          |
| <b>Figura 7 -</b> Sistema-Teste triangular M-42 de “multiuso”. O sistema tem 21 linhas com comprimento conhecido (d) e 2 pontos de teste em cada extremidade (total de 42 pontos-teste). A área de teste é $36.36 d^2$ . As linhas grossas são proibidas, ou seja, todas as estruturas que as tocam não são consideradas (WEIBEL et al, 1966.)..... | 37          |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 8 -</b>  | No sistema M-42, apenas os círculos brancos são contados (não tocam a linha grossa).....                                                                                                                                              | 38 |
| <b>Figura 9 -</b>  | O efeito Holmes interfere com a estimativa do tamanho e com a determinação da densidade de volume porque as partículas se sobrepõem (lado direito). Em cortes bastante finos isso não ocorre...                                       | 39 |
| <b>Figura 10 -</b> | Retirada da parede abdominal após sacrifício do animal. Este método permitiu a retirada uniforme dos cortes verticais.....                                                                                                            | 40 |
| <b>Figura 11 -</b> | A moldura em madeira impede retração após fixação com formalina, sem alteração significativa do volume real. As marcações em preto são os implante dos diferentes <i>slings</i> , e a marcação em vermelho identifica o material..... | 41 |
| <b>Figura 12 -</b> | Sistema-teste M42 no lado esquerdo e sobreposto no monitor do vídeo-microscópio para contagem de pontos. (WEIBEL et al., 1966).....                                                                                                   | 42 |

## ***RESUMO***

**OBJETIVOS:** Analisar quantitativamente, com método estereológico, a densidade de fibras colágenas formadas após implante de quatro diferentes tipos de *sling*; verificar por análise histopatológica a reação inflamatória.

**MATERIAS E MÉTODOS:** Realizou-se o estudo em 70 ratas da raça Wistar, divididas em 3 grupos (A,B,C): No grupo A (30 ratas) implantou-se uma faixa de silicone e outra de submucosa intestinal suína, de 8x 4 mm, no tecido subcutâneo da parede abdominal. No grupo B (30 ratas), implantou-se, da mesma maneira, uma faixa de copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e outra de polipropileno monofilamentar, de 8x 4 mm. Sutura com fio de *nylon 5/0*, fixou as faixas e, no grupo C (10 ratas), denominado controle, realizou-se dissecação do subcutâneo e aplicação do mesmo fio, sem implante de material. A coloração de Picro-Sirius, empregada apenas no 90º dia de pós-operatório, permitiu análise das fibras colágenas e a de Hematoxilina-eosina, o estudo histopatológico da reação inflamatória. Nos dias 7, 30 e 90 de pós-operatório, sacrificaram-se 10 ratas de cada grupo.

**RESULTADOS:** No 7º dia, todos os materiais induziram moderada reação inflamatória, sem diferença com o controle. No 30º dia, os copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico apresentaram a menor reação inflamatória, sem diferença com o controle. Neste período, polipropileno monofilamentar e silicone produziram inflamação moderada, enquanto que na submucosa intestinal suína, a intensidade foi severa. No 90º dia, a reação inflamatória, nos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico, foi maior que antes, porém menor do que a do polipropileno monofilamentar e silicone, que permaneceram semelhantes entre si. Novamente, o grau de inflamação na submucosa intestinal suína continuou o maior de todos. Na análise estereológica, a densidade de fibras colágenas dos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e polipropileno monofilamentar foi significativamente menor (61% e 65% respectivamente) do que o silicone (85%) e submucosa intestinal suína (86%).

**CONCLUSÕES:** Polipropileno monofilamentar foi o melhor material inabsorvível, pois induziu menos reação inflamatória que os outros materiais testados. Como a submucosa intestinal suína foi completamente removida, a intensa reação fibrótica que produz, torna-se útil, e responsável pelo suporte suburetral após a cirurgia.

# ***ABSTRACT***

**OBJECTIVES:** To analyse quantitatively, using stereological methods, the density of the collagen fibres induced by four types of sling materials, and verify by a histopathological analysis the corresponding inflammatory reaction, as fibrosis secondary to sling implantation is considered responsible for restoring urethral support and re-establishing continence in women with stress urinary incontinence, and new synthetic materials that promote adequate fibrosis with the least intensity and duration have been proposed to substitute the aponeurotic sling.

**MATERIALS AND METHODS:** The study comprised 70 isogenic white Wistar rats divided into three groups: group A (30 rats) had 8 x 4 mm strips of silicone and porcine small intestine submucosa (SIS) implanted in the abdominal subcutaneous tissues; group B (30 rats) had 8 x 4 mm strips of polycaprolactone and polylactic acid copolymers and monofilament polypropylene (PLP) implanted the abdominal subcutaneous layer; while a control group of 10 rats had dissection and suturing with 5/0 Nylon in the abdominal subcutaneous layer, as used to fix the strips in the other rats. Picro-Sirius staining was used to assess collagen fibres, and haematoxylin-eosin for the histopathological study. At 7, 30 and 90 days after surgery, 10 rats from each group were killed and assessed.

**RESULTS:** After 7 days all the materials induced a moderate inflammatory reaction that did not differ from that in the control group. At 30 days there was no difference between the control and polycaprolactone and polylactic acid copolymers, having the least inflammatory reaction. PLP and silicone produced a moderate inflammatory reaction, while the porcine SIS induced a more intense reaction. At 90 days there was a more intense inflammatory reaction in polycaprolactone and polylactic acid copolymers than before but it was less than with PLP and silicone, which again were no different. During this period the inflammatory reaction induced by SIS was greater. The stereological analysis indicated that collagen fibres induced by polycaprolactone and polylactic acid copolymers and PLP were less dense (61% and 65%, respectively), and significantly less than with silicone (85%) and SIS (86%).

**CONCLUSION:** PLP was the best nonabsorbable material as it induced a less intense inflammatory reaction than the other tested materials. As porcine SIS was completely absorbed the intense fibrosis induced is useful, as it is exclusively responsible for the urethral support later after surgery.

## ***1 - INTRODUÇÃO***

## **1.1 - Aspectos históricos do tratamento da incontinência urinária**

Após reflexão dos eventos do último século, na Uroginecologia e na Cirurgia Pélvica Reconstructiva, conclui-se que existiram avanços importantes nessas áreas e, permitiu sugestões para o futuro.

Como a expectativa de vida para a mulher dobrou no século 20, houve aumento no número de menopausadas e, na demanda de pessoas que procuram tratamento das disfunções do assoalho pélvico.

KEITH (1923), em sua conferência: “Postura do Homem: evolução e desordem”, sugeriu: “Cada movimento dos braços, tosse ou qualquer outro tipo de esforço provoca uma multidão de “marteladas d’água” dentro da cavidade abdominal e pélvica. Cada impulso da bexiga provoca a saída da vagina...e a contínua repetição de pequenas forças, mais do que aquelas aplicadas repentinamente, geram fraqueza da estrutura vaginal”.

Embora se conheçam os fatores que contribuem para prolapsos do assoalho pélvico, como o parto e o aumento crônico da pressão abdominal, só recentemente cresceu o número de pacientes que procuram tratamento.

A razão mais comum para admissão em centros e instituições de idosos, no Canadá e nos Estados Unidos, é a incontinência urinária. Gastam-se bilhões de dólares anualmente em produtos para a incontinência urinária (fraldas e absorventes), mesmo com as possibilidades de tratamento. Assim, a Uroginecologia e a Cirurgia Pélvica Reconstructiva despertaram interesse naqueles que atuavam nestas áreas e, como resultado, houve progresso nestes campos.

No entanto, gerou-se batalha médico-científica e na prática clínica, divisão do tratamento do assoalho pélvico entre urologistas, uroginecologistas, ginecologistas e coloproctologistas.

Atualmente, advoga-se abordagem multidisciplinar das disfunções do assoalho pélvico, para tratamento integral da incontinência urinária e fecal, do envelhecimento urogenital e das disfunções sexuais. (NAGER et al, 1997).

Relatam-se a seguir, os principais eventos que culminaram com o sling sintético e suas diferentes formas de apresentação.

KELLY (1913) sugeriu que os “tecidos relaxados do colo vesical deveriam ser suturados juntos, usando 2 ou 3 suturas verticais de linha fina passadas de lado a lado”. Na primeira publicação, descreveu os resultados desta técnica em 16 pacientes, com 80% de sucesso. Atualmente, o índice de falha é de 60% (BERGMAN e ELIA, 1995), pois se cria suporte suburetral deficiente (WALL et al, 1993).

## **1.2 - *Slings*: o início de uma nova era**

Os *slings* surgiram em 1900, idealizados por três médicos europeus: GOEBEL (1910) primeiro sugeriu a transposição do músculo piramidal sob a uretra.

FRANKENHEIM (1914) recomendou o uso do músculo piramidal ou do músculo reto abdominal como *sling* suburetral. STOECKEL (1917) sugeriu a combinação das técnicas de GOEBELL e FRANKENHEIM e adicionou a plicatura do colo vesical.

Durante o século 20 surgiram muitas variações do *sling*. GIORDANO (1907) sugeriu o uso do músculo grácil ao redor da uretra. THOMPSON (1923) propôs retalho do músculo reto do abdômen recoberto com fáscia, ao redor da uretra e na frente do púbis.

VICTOR BONEY (1923) acreditava que o aparecimento da incontinência dependia de deslocamento anormal da uretra e da junção uretrovesical.

WATSON (1924) postulou que o suporte muscular enfraquecido, da base e do colo vesical, deveria ser restaurado com pontos que aproximassem a fáscia endopélvica. Este mesmo autor, não acreditava que a colporrafia anterior, proposta por Kelly, trouxesse benefícios.

MARSHALL et al. (1949) publicaram a correção da IUE com suspensão vesicouretral. Sugeriram o procedimento para pacientes com falha de tratamento. Nas primeiras 44 pacientes, relataram índice de 82% de cura, 7% de melhora e 11% de falha.

Doze anos após, BURCH (1961) descreveu a modificação do procedimento de Marshall-Marchetti-Krantz: “A colpouretropexia deve ser realizada suspendendo a cúpula vaginal, na sua porção anterolateral, com pontos que a aproximam com o ligamento de Cooper”. Reconheceu complicações da técnica, como predisposição para enterocele e retocele e o risco de hérnias incisionais e de fístulas vésico-vaginais.

ALDRIGE (1942) foi o primeiro a usar faixas da aponeurose do músculo reto do abdômen que eram suturadas sob a uretra. É responsável pelas bases técnicas do emprego dos *slings*, que continuam até o momento.

### 1.2.1 - *Slings* aponeuróticos

No início, utilizavam-se retalhos de tecidos da própria paciente, com a finalidade de formar fibrose organizada, restabelecer o suporte suburetral e reforçar o esfíncter uretral (CARDOZO e BIDMEAD, 2000).

McGUIRE e LYTTON (1978) reintroduziram a técnica, desta vez com enxertos, de maneira simples e padronizada, com o acesso combinado abdomino-vaginal.

SIMSIMAN et al (2005), realizaram estudo retrospectivo, para comparar materiais autólogos (aponeurose do músculo reto abdominal ou fáscia lata), heterólogos (fáscia lata cadavérica) e xenólogos (derme suína). Encontrou-se índice de falha de 13%, 36% e 46%, respectivamente. Conclui-se que o *sling* autólogo teve o maior índice de cura, o que reforçou o emprego deste material. No entanto, não houve comparação dos índices de complicações, como hematoma, obstrução e disfunções miccionais, assim como dor e tempo de convalescença. Também não avaliaram os resultados dos *slings* sintéticos. De forma geral, a porcentagem de complicações é de 18% (DEBODINANCE, 2002).

### 1.2.2 - *Slings* de parede vaginal

RAZ (1989) criou o *sling* de parede vaginal anterior para estabilização do colo vesical e suporte adequado à uretra, simultaneamente. Esta técnica surgiu da intenção de cura de todos os tipos de IUE.

Em 2002, PALMA et al publicaram, após seguimento prolongado de 44 pacientes, que esta técnica não se mostrou adequada para casos de insuficiência esfinteriana intrínseca, com resultados um pouco melhores em casos com hiper mobilidade uretral e, predominantemente, em pacientes mais jovens.

### 1.2.3 - *Slings* sintéticos

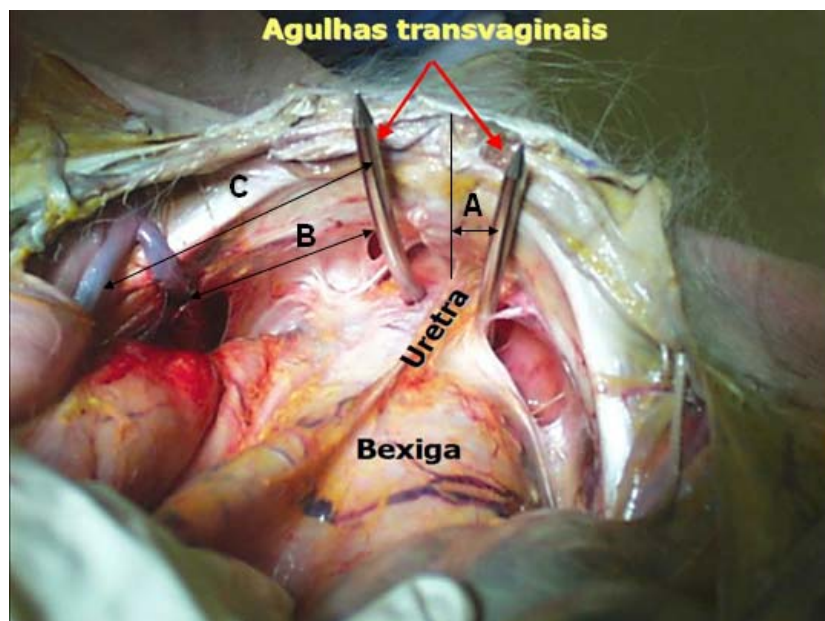
De forma geral, considera-se que o objetivo de qualquer *sling* é colocar faixa de material autólogo, heterólogo ou sintético sob a uretra, para restabelecer a resistência uretral. Inicialmente, propôs-se para casos mais graves de incontinência, e, mais recentemente, passou a ser recomendado para todas as situações. Atualmente, predomina o conceito de que, na correção da IUE, é mais importante a sustentação da uretra do que sua compressão. Após estudos iniciais por ULMSTEN et al (1996), introduziu-se nova técnica de *sling* minimamente invasiva, chamada *Tension-free Vaginal Tape* (TVT). Neste procedimento, posiciona-se faixa de prolene sob a uretra, com fixação no espaço de Retzius. Esta técnica, desenvolvida na Suécia, restabelecia a função do ligamento pubouretral, com base na “Teoria Integral da Continência”, desenvolvida por PETROS e ULMSTEN (1990).

Estes autores propuseram que a continência urinária provém do bom funcionamento do ligamento pubouretral e dos músculos do assoalho pélvico. Segundo a Teoria Integral, os componentes mais importantes neste processo são: a parede vaginal suburetral; os ligamentos pubouretrais; os músculos pubococígeos e o tecido conjuntivo parauretral. Nesta teoria, a causa da incontinência urinária está na deficiência do colágeno e/ou na ruptura das estruturas descritas anteriormente, com dificuldade no fechamento uretral nas situações de esforço (ULMSTEN,1997). A Teoria Integral é apenas uma hipótese, visto a complexidade anatomo-funcional do mecanismo de continência da mulher. Entretanto, representou importante mudança de paradigma e colaborou muito para o despertar do interesse da comunidade médica pela busca de novas alternativas de tratamento da IUE.

O TVT obteve resultados mais efetivos do que a uretropexia retropúbica e do que a suspensão endoscópica por agulha (ULMSTEN,1997). Na década de 1990, utilizou-se o TVT no mundo inteiro, para tratamento da IUE. Até o momento, relataram-se mais de 500.000 procedimentos deste tipo, com índices de cura de 91%, 86% e 84,7% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente (BALMFORTH e CARDOZO, 2003).

Considera-se o TVT procedimento seguro, com baixa freqüência de complicações na bexiga, intestino e vasos sanguíneos. O TVT foi responsável pelas primeiras descrições de óbito relacionados diretamente à cirurgia para IUE, devido a lesão inadvertida de vasos ilíacos (WALTERS et al.,2001).

Para avaliar as causas desta complicação, ABBAS SHOBEIRI et al (2003) investigaram em 16 cadáveres, a trajetória da agulha do TVT. Após passar 2,2 a 3 cm inferior ao meato uretral interno, a agulha atravessa o tecido parauretral a 2 cm (+/-0,5) da linha média, lateral ao local de inserção do arco tendíneo na fáscia endopélvica. Neste momento, localiza-se 4+/-0.5 cm do tubérculo púbico, 4+/-1 cm dos vasos obturatórios acessórios e 6+/-1 cm dos vasos epigástricos inferiores e dos vasos ilíacos externos. O ângulo de inclinação de 7 a 15 graus, em relação à linha média resulta em lesão dos vasos ilíacos externos (Figura 1).



**Figura 1** - Distância entre a agulha e diferentes estruturas, durante sua trajetória. (A) distância da linha média: 2cm ( $\pm 0,5$ ); (B) distância dos vasos obturatórios: 4cm ( $\pm 1$ ); (C) distância dos vasos ilíacos: 6cm ( $\pm 1$ ). (Modificado de Ash Monga, 2000)

#### 1.2.4 - *Slings*: revisões sistemáticas

Nos últimos anos, o *sling* tornou-se a técnica preferencial no tratamento da IUE seja secundária à insuficiência esfíncteriana ou por hipermobilidade uretral. Como estes dois mecanismos fisiopatológicos podem coexistir na mesma paciente, o emprego do *sling* tem se mostrado muito eficaz, independente da alteração urodinâmica. O aprimoramento da técnica cirúrgica permitiu resultados mais efetivos e menores índices de complicações com os *slings* (LEACH et al, 1997).

Em 1997 a *American Urological Association* (AUA) coordenou importante meta-análise para padronizar as condutas do tratamento da IUE. Revisaram-se 280 artigos, publicados desde 1950, para determinar as complicações e resultados associados com as diferentes técnicas cirúrgicas. Avaliaram-se técnicas como: suspensão retropúbica; suspensão transvaginal; colporrafia anterior e *slings*.

A revisão evidenciou que, após 48 meses, as suspensões retropúblicas e os *slings* mostraram-se mais efetivos que a suspensão vaginal e que a colporrafia anterior (índice de cura de 85%, 67% e 61%, respectivamente). Entretanto, a suspensão retropúbica e os *slings* apresentaram maiores índices de complicações, que incluíam disfunções miccionais e maior período de convalescença.

Em nosso meio, BEZERRA e BRUSCHINI (2005) realizaram revisão sistemática com a base de dados Cochrane (em complemento à revisão realizada pelos mesmos autores em de 2001) sobre os *slings* suburetrais para tratamento da IUE. Não houve evidência suficiente, a partir desta revisão, para determinar os benefícios e vantagens dos *slings* para o tratamento de mulheres com IUE. Neste estudo, observou-se limitado número de estudos que compararam o emprego dos *slings* com outras formas de tratamento. A maior fonte das informações, proveio de trabalhos apresentados em congressos. Não houve informação suficiente para determinar se o *sling* é melhor que qualquer outro tratamento, pois as pesquisas não informaram, detalhadamente, o estado geral da saúde da paciente, seu nível sócio-econômico e cultural, *pad test*, e o tempo necessário para retorno às atividades normais.

TENNSTEDT E A REDE DE TRATAMENTO DA INCONTINÊNCIA URINÁRIA (2005), propuseram o primeiro estudo comparativo randomizado controlado, entre o procedimento de Burch e o *sling* de fâscia autóloga do músculo reto do abdômen. Além de avaliar os resultados clínicos, o objetivo é de comparar qualidade de vida, complicações decorrentes da cirurgia, função sexual, satisfação da paciente, custos e necessidade adicional de tratamento. O valor prognóstico da urodinâmica também será estudado. O projeto será realizado numa amostra de 655 pacientes e tem data prevista de término em junho de 2006.

### **1.3 - *Slings* horizontais**

DELORME (2001) apresentou, na França, experiência ao colocar *sling* suburetral através do forâmen obturador (*trans-obturator tape*: TOT)

Relatou as principais vantagens do TOT: simplificação da técnica cirúrgica (ao evitar tanto as incisões abdominais, como a passagem da agulha pelo espaço retropúbico); diminuição do risco de lesões graves, especialmente da bexiga, alças

intestinais, vasos sanguíneos e nervos (DELORME, 2004). Na opinião de especialistas, não é necessário o emprego rotineiro da cistoscopia intra-operatória (WHITESIDE e WALTERS, 2004).

PALMA et al (2005) introduziram o conceito de *slings* de 3ª geração, ou reajustáveis. PALMA et al. (2005) publicaram estudo comparativo dos acessos retropúbico e transobturatório, em 226 pacientes, com seguimento médio de 18 meses. Concluíram não existir diferença no índice de cura das duas técnicas.

O advento dos procedimentos minimamente invasivos expandiram as opções para tratamento da IUE. É essencial a avaliação das técnicas, através de estudos prospectivos e bem desenhados, empregando-se questionários adaptados culturalmente, a fim de se avaliar, objetivamente, o índice de cura e as repercussões sobre a qualidade de vida.

#### **1.4 - *Slings* sintéticos: escolha do material e da tensão**

Uma questão freqüente, refere-se à escolha do material ideal para cada tipo de paciente. REZAPOUR et al (2001) sugerem que pacientes com uretra fixa e rígida não apresentam bons resultados com TVT e seus similares. Nestes casos, propôs que o *sling* deve ser mais compressivo. Neste sentido, STASKIN e PLZAK, (2002) sugeriram que o *sling* compressivo deve ser realizado com material autólogo, de fásia cadavérica ou xenólogo, pois a extrusão nestes casos seria menos freqüente em virtude da incorporação da faixa pelo hospedeiro.

CHAIKIN (1998) sugeriu que a vantagem mais importante dos *slings* sintéticos, é a escolha da tensão, nos casos de uretras rígidas.

Por outro lado, PETROS E ULMSTEN (1993), na Teoria Integral, afirmam que a mobilidade uretral é fundamental para o funcionamento adequado dos *slings*. Assim, defenderam a realização da uretrolise, sempre que a uretra se encontra rígida em virtude de procedimentos anteriores. Propuseram, também, a realização de retalhos ou enxertos entre o púbis e a uretra, caso esta se encontre retraída por cicatriz. Segundo estes autores, a chamada zona de elasticidade crítica da uretra, estende-se da uretra média ao colo vesical.

## 1.5 - Fundamentos da reparação tecidual

O auto-reparo é um dos atributos mais importantes do organismo vivo. As fases de reparação tecidual são (HANSON et al, 2005): fase precoce (hemostasia e inflamação); fase intermediária (proliferação): angiogênese; formação do tecido de granulação; epitelização; síntese da matriz extracelular (colágeno); fase final (maturação do colágeno).

A **hemostasia** inicia a reparação local, com as plaquetas que interrompem o sangramento e desencadeiam a resposta imunológica. Ocorre liberação de histamina e prostaglandinas, que aumentam a permeabilidade capilar e permitem a migração de células inflamatórias. Há retração dos vasos e tamponamento de suas extremidades com coágulos.

Após 24 horas, acontece a **reposta inflamatória** com a presença dos neutrófilos, macrófagos e monócitos no local. Tem a função do controle do crescimento bacteriano e remoção do tecido necrótico. Sua duração é de 4 a 5 dias.

Ao mesmo tempo, há produção de diversos fatores:  $H_2O_2$ , ácido láctico, fatores de crescimento, fatores quimiotáticos para fibroblastos e pirógenos endógenos.

A fase de **proliferação** inicia 24 horas após lesão e persiste por 21 dias. Caracteriza-se por quatro eventos: angiogênese, granulação, epitelização e síntese de colágeno. Na **granulação**, há formação de novos capilares que estimulam o crescimento e fornecimento dos nutrientes necessários para o novo tecido formado. A **epitelização** é a produção da camada que veda e protege a ferida de bactérias e previne a perda de líquido. A **síntese de colágeno** fornece uma matriz de suporte para crescimento do novo tecido, responsável, também, pela força tênsil. Os fibroblastos são os responsáveis pela síntese, deposição e remodelação da matriz.

Para síntese de colágeno são importantes o oxigênio, o ferro, a vitamina C, o zinco, o magnésio e algumas proteínas. A matriz é composta por fibrina, colágeno, ácido hialurônico, glicoproteínas, água e eletrólitos. Os tipos de colágeno formados são: tipo I (80%), II, III (10%), IV (membrana basal da junção epiderme/derme) e VII.

Na fase de **maturação**, há redução da concentração do colágeno por redução do estímulo de sua síntese. Continua 21 dias após à lesão e persiste até 2 anos após. Há substituição do colágeno tipo III pelo tipo I.

Por este motivo, a análise estereológica, nesta tese, foi feita no período de 90 dias, pois as fibras colágenas já estavam formadas e em fase de maturação.

## **1.6 - *Slings* e reparação tecidual**

A reparação tecidual é propriedade de todos os tecidos vascularizados, constituída por eventos comuns a todos os órgãos. Inicialmente, acontece ativação da coagulação, da agregação plaquetária e invasão desta rede por neutrófilos, monócitos, macrófagos e fibroblastos, fenômeno conhecido como quimiotaxia. A migração de células endoteliais contribui para formação de vasos sanguíneos (angiogênese) e de tecido fibroso, regulado pelos miofibroblastos (fibroblastos transformados). A fibrose restaura a estrutura do tecido parauretral e assim, o *sling* restabelece a conexão dos componentes mais importantes para a continência (ULMSTEN e FALCONER, 1999; WEBER, 1997).

O ligamento pubouretral fixa a uretra média e a parede vaginal suburetral, ao púbis. Este arcabouço funciona como assoalho da uretra e o tecido conjuntivo parauretral, conecta estas estruturas (PETROS e ULMSTEN, 1993) . Para entender a causa da incontinência urinária, é importante compreender as propriedades bioquímicas e mecânicas dos tecidos. O tecido conjuntivo contém elementos fibrosos (colágeno e fibras elásticas) e a matriz viscoelástica de proteoglicans. A relação das fibras e os componentes da matriz, determinam as propriedades físicas do tecido. As fibras colágenas, do tipo I e III, são responsáveis pela força de tensão do tecido. As fibras colágenas tipo IX, XII e XIV conectam as fibras colágenas aos elementos da matriz (ULMSTEN e FALCONER, 1999). A interação entre os proteoglicans, fibras colágenas e a proporção de fibras colágenas de conexão, constituem elementos importantes para a função de sustentação do tecido parauretral (ASPDEN, 1994).

O tecido conjuntivo parauretral pode se deteriorar após o parto, pois a cérvix uterina se torna frouxa para dilatação do canal cervical e passagem do feto, durante a contração uterina (ULDBJERG et al.,1983). As alterações da cérvix, também afetam os tecidos ao redor, como o ligamento pubouretral, o tecido conjuntivo parauretral e a parede vaginal. Em pacientes com diminuição do metabolismo do tecido conjuntivo, por fatores genéticos por exemplo, as induções provocadas pela gravidez, tornam deficiente o suporte uretral e deterioram os tecidos parauretrais.

O defeito de tecido conjuntivo *per se* e ou a desconexão das estruturas, enfraquecem o fechamento uretral. Significa que, quanto melhor a qualidade da fibrose formada após o *sling*, melhor será o arcabouço de sustentação.

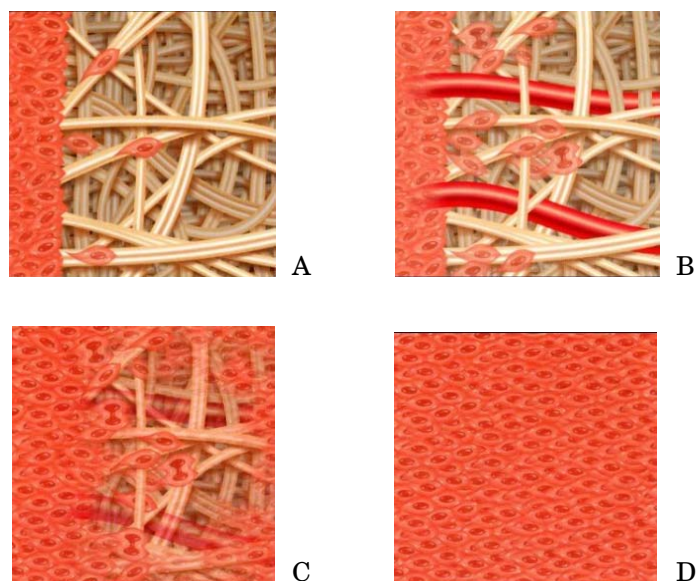
Métodos experimentais poderiam analisar as propriedades de cada *sling* sintético, como nesta tese.

## **1.7 - Materiais para *slings*: estudos comparativos das reações teciduais induzidas por diferentes *slings***

### **1.7.1 - SIS em humanos**

WIEDEMANN e OTTO (2004) analisaram os aspectos histopatológicos da submucosa intestinal Suína (SIS). Este *sling* contém apenas colágeno, fatores de crescimento (fator de crescimento alfa; fator-2 de crescimento de fibroblastos), glicosaminoglicanas e glicoproteínas.

Devido sua composição, SIS é infiltrado por células do hospedeiro, que proliferam rapidamente (BADYLAK et al, 1998) e que resulta em restauração do tecido local, de maneira organizada. Denomina-se “remodelação inteligente” (Figura 2 A-D).



**Figura 2** - (A) após o implante do *sling*, os tecidos adjacentes à matriz começam a produzir células e nutrientes; (B) as células rapidamente invadem a matriz e ocorre a angiogênese; (C) SIS é infiltrado pelo tecido hospedeiro; (D) SIS é completamente preenchido e a remodelação é organizada.

Na biópsia da mucosa vaginal de 3 pacientes, reoperadas em média 12 meses após o emprego do SIS, encontrou-se mínimo resíduo do material, ausência de reação inflamatória ou reação de corpo estranho. Os autores concluíram que houve absorção completa do *sling* devido à sua excepcional biocompatibilidade (WIEDEMANN e OTTO, 2004). Entretanto, todas as pacientes evoluíram com incontinência, provavelmente pela absorção do material e suporte uretral inadequado neoformado.

Novos estudos comparando SIS e outros materiais, poderão concluir se a ausência completa do *sling* representa vantagem, para evitar erosão, ou desvantagem (maior risco de recidiva tardia da IUE).

### 1.7.2 - SIS em animais

Em animais de experimentação, após 90 dias do implante, o material mostrou-se indistinguível do tecido do hospedeiro. Verificou-se, também, grande biocompatibilidade, sem reação inflamatória significativa e formação de células de corpo estranho (KROPP et al, 1995).

CANNON et al. (2005) após obterem células do músculo gastrocnemio do rato, realizaram injeção das células livres, em matriz acelular (SIS). Os resultados foram comparados com SIS sem células musculares. No estudo, seccionou-se bilateralmente o nervo pudendo, no nível do nervo ciático, para que o esfíncter uretral atrofiasse. Para implantar o *sling*, introduziu-se tubo de polietileno na uretra. Tracionou-se a bexiga para exposição da uretra abaixo do púbis. Colocaram-se, na posição suburetral, faixas de 14x3mm de SIS com tecido muscular e de SIS normal. Os *slings* foram suturados no púbis, 6 mm lateral à sínfise púbica com fio de polipropileno 6-0. Implante de tecidos de engenharia em modelo animal de IUE, resultou em Pressão de Perda que não diferiu daquela com emprego do SIS isolado. Apesar do resultado observado, poderá servir de base para o desenvolvimento de outros *slings*, com técnicas de engenharia genética, que resultem em materiais de longa duração.

Acredita-se que o rato não constitui modelo ideal para estudar IUE. São quadrúpedes, têm calda com musculatura e a bexiga está no abdômen (HIJAZ, 2004). No entanto, o rato se presta a pesquisas das reações que os diferentes *slings* provocam, quando implantados na parede abdominal ou na bexiga.

### 1.7.3 - Polipropileno em humanos

SLACK et al. (2005) compararam a reação tissular de 3 diferentes *slings* de polipropileno, comercialmente disponíveis (ObTape, IVS e MONARC), que diferem na estrutura e tamanho dos poros. A presença de numerosos e pequenos poros, como é o caso do ObTape e IVS, dificulta a formação de fibrose integrada. Quando o diâmetro do poro é maior (MONARC) ocorre o contrário. A reação inflamatória não diferiu entre os três *slings*.

Neste caso, a fibrose não é importante, pois não é ela a responsável pela recuperação da continência. É a presença física do *sling* que atinge esse objetivo, e a reação inflamatória aguda é indesejável (ULMSTEN e FALCONER, 1999). A porosidade do material pode interferir na penetração de células de defesa contra infecção.

SIEGAL et al (2005) realizaram estudo retrospectivo, com incidência de 17% de extrusão com o IVS.

Estudos prévios compararam o impacto do tamanho dos poros da malha, na reação inflamatória e na formação da fibrose. Quando o poro da malha de polipropileno é maior do que 100  $\mu\text{m}$ , há infiltração celular no material, enquanto *slings* com poros menores que 75  $\mu\text{m}$ , são completamente englobados.

#### 1.7.4 - Polipropileno em animais

Para comparar as reações teciduais de dois diferentes *slings*, realizou-se implante deles na parede vesical de coelhos (RABAH et al., 2004): no grupo A, com 12 animais, colocou-se polipropileno multifilamentar; no grupo B, com 12 animais, utilizou-se fásia lata cadavérica e grupo *sham* (controle, com manipulação apenas). Os animais foram sacrificados 6 e 12 semanas após e suas bexigas retiradas para análise. O Grupo A teve fibrose no interior do detrusor em metade dos animais, com acentuada reação inflamatória transmural em 1 caso. O *sling* foi envolvido por tecido fibroso, com reação granulomatosa do tipo corpo-estranho.

No grupo B, não houve reação fibroblástica ou inflamatória na parede vesical. Em metade dos animais, observaram-se focos de colágeno desvitalizado, com reação granulomatosa do tipo corpo-estranho e calcificação distrófica. Alterações histopatológicas significativas ocorrem com *sling* sintético, comparados a nenhuma provocada por fásia lata cadavérica.

Sugere que a fásia lata cadavérica é material mais biocompatível do que o sintético, por apresentar menor reação inflamatória.

No entanto, o polipropileno multifilamentar não permite adequada infiltração de células do hospedeiro e a reação ao redor é mais intensa por esse motivo. SIEGEL (2005) relatou não existir adequado processo de remodelação tecidual com este material.

O TVT é *sling* monofilamentar (diâmetro de 150  $\mu\text{m}$ ) e elástico. O IVS (diâmetro de 40 $\mu\text{m}$ ) é multifilamentar com pouca elasticidade. RECHBERGER et al. (2003) compararam as reações teciduais destes dois materiais, implantados na aponeurose do músculo reto abdominal de 14 ratas, com análise após 6 semanas. O polipropileno multifilamentar induz inflamação fraca em relação ao monofilamentar. O colágeno espesso e compactado no multifilamentar fez com que a força de tensão neste tipo de *sling* fosse maior.

O IVS tem menor reação inflamatória em relação ao TVT. Significa que o TVT é menos biocompatível ainda, com maiores índices de complicações. Na prática, não é o que se observa, provavelmente porque a inflamação ocorre principalmente no interior dos poros e é desejável para adequada proteção contra bactérias. O IVS apresenta reação ao redor e não permite adequada remodelação tecidual.

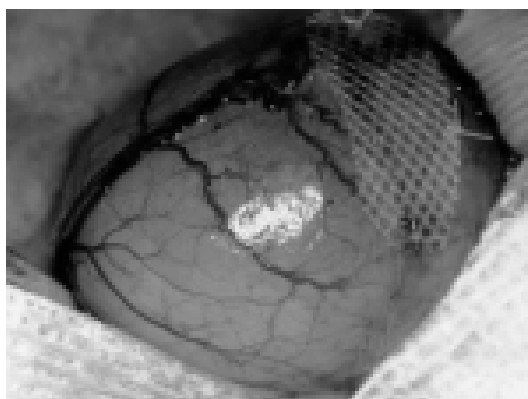
YLDRIM et al (2005) compararam a força de adesão de 5 diferentes *slings* (TVT, IVS, SPARC, tela para correção de hérnia inguinal e fáschia lata cadavérica), implantados na aponeurose do músculo reto abdominal de coelhos (Figura 3). Todos os materiais apresentaram reação similar, logo após o procedimento. O TVT apresentou a maior força de adesão e o IVS a menor.



**Figura 3** - Diferentes polipropilenos implantados na parede abdominal do rato.

O IVS continua com resultados desfavoráveis, pois a adesão ao tecido parauretral é importante na estabilidade da malha. Relaciona-se diretamente com o resultado do procedimento. Encontrou-se importante dado para prática clínica. Sugere-se que o 15º P.O. é o tempo crítico para ocorrer esta adesão. Portanto, conclui-se que o tempo de convalescença, mesmo para *slings* sintéticos, é de 15 dias para que a tela não se desloque.

RABAH et al. (2002) analisaram, as reações teciduais na bexiga de coelhos, 6 e 12 semanas após o implante de TVT e SIS (Figura 4).



**Figura 4** - O sling foi fixado na cúpula da bexiga (TVT neste caso).

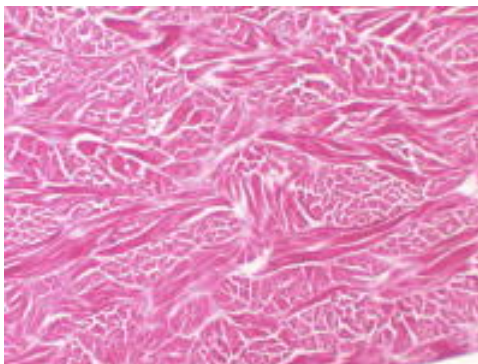
O modelo escolhido exigia mínima dissecação, que poderia alterar os resultados. Além disso, o tecido vesical não difere significativamente da uretra. Tanto o TVT como SIS foram cobertos pela serosa da bexiga. Ambos os *slings* não alteraram o urotélio vesical.

O estudo preocupou-se com a quantidade de fibrose formada. Em metade dos animais de cada grupo, houve formação de fibrose que variou de leve a moderada. Este estudo foi semi-quantitativo e menos preciso que na análise estereológica. A reação que acontece no bordo das telas deve ser desconsiderada, pois se deve à presença do fio de sutura e não ao *sling*.

### 1.7.5 - Derme suína em humanos

GHANDY et al. (2005) ressaltaram o recente abandono da fásia lata cadavérica, devido a pouca durabilidade, e substituição por materiais xenólogos.

ELLIOTT e BOONE (2000) estudaram o Pelvicol, *sling* de derme suína, formado de colágeno e fibras elásticas. Serve de matriz acelular para crescimento tecidual, de células e vasos sanguíneos (Figura 5). Os autores biopsiaram o material, durante revisão cirúrgica por recorrência da IUE ou retenção urinária, para verificar as alterações histológicas.



**Figura 5** - Pelvicol antes do implante. É constituído de matriz acelular com fibras colágenas distribuídas irregularmente (H.E.x100).

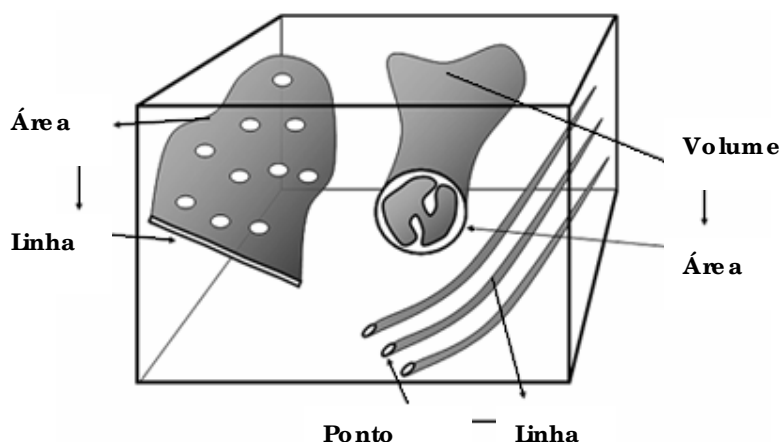
Este estudo observou as transformações teciduais com a derme suína após correção da IUE. Os resultados mostraram que este tipo de *sling* não é adequado. Na análise histopatológica das amostras, das pacientes com retenção urinária, o *sling* permaneceu intacto, com mínimo de remodelação. A deposição de colágeno sobre o *sling*, limitou-se à periferia. Notou-se infiltração de fibroblastos em algumas pacientes, porém apenas uma teve formação de colágeno na espessura total do implante.

Nos casos de recorrência da IUE, não se encontrou fragmento remanescente do *sling*. Houve completa substituição por tecido conjuntivo denso e moderada neovascularização, sem evidências de inflamação.

O *sling* xenólogo serve como indutor do crescimento do tecido hospedeiro, com substituição eventual do material. Entretanto, no presente estudo, houve mínima produção de colágeno, sem permitir o crescimento tecidual no interior da faixa. Os autores não conseguiram determinar porque o mesmo material apresentou reação tão diversa e contraditória. O objetivo do processamento dos *slings* é prevenir reação imune do hospedeiro, pois a inflamação aguda e a reação de corpo estranho resultam em aumento da dor, falha da reparação tecidual, ou pior, degeneração do material e deterioração do resultado cirúrgico. Este estudo incluiu um pequeno número de biópsias e não analisou o tecido de pacientes curadas.

### T1.8 - Método estereológico

A metodologia estereológica, determina medidas volumétricas, com a obtenção de secções planas (3-D) (Figura 6).



**Figura 6** - Observação de estruturas tridimensionais em cortes bidimensionais. O volume aparece como área; a área aparece como linha e a linha aparece como ponto.

As medidas planares, quando não são corrigidas por via estereológica, devem ser interpretadas como medidas aparentes. O método estereológico deve ser usado para **quantificação**, ao contrário de métodos subjetivos usados no passado. Este conceito foi descrito por DELESSE (1847), que determinava a composição de grandes rochas com a análise de superfícies polidas. Baseava-se na observação de que o volume de minerais contidos na rocha era o mesmo que a área dos cristais contidos na superfície polida.

### 1.8.1 - Morfometria

Método quantitativo bidimensional e usa o paquímetro. Já a Estereologia usa sistema-teste, composto por pontos-teste e linhas-teste sobre a área-teste.

A morfometria determina comprimento, perímetro e área. A Estereologia estima a densidade. Os cálculos são baseados nos princípios estatísticos não paramétricos.

Em outras palavras, o objetivo da Estereologia é determinar parâmetros quantitativos tridimensionais de estruturas anatômicas, a partir de cortes bidimensionais. Utiliza a geometria e a estatística. A maior parte dos estudos estereológicos obtém dados diretamente da microscopia óptica e eletrônica. A *International Society for Stereology*, fundada em 1962 por HANS ELIAS, propagou as idéias básicas da quantificação morfológica tridimensional. Nos últimos 50 anos, estudos estereológicos apareceram mais freqüentemente na literatura.

Os dois conceitos básicos da Estereologia são: determinações “sem desvio” (sem viés) e pouca variabilidade. Nas técnicas morfométricas, as estruturas anatômicas são medidas com escalas aferidas (por exemplo, pelo sistema métrico). Já a Estereologia baseia-se, principalmente, em princípios geométricos e estatísticos. A determinação da amostra a ser estudada estereologicamente é o momento mais importante deste tipo de pesquisa. Em síntese, pode-se afirmar que, na Estereologia, o objetivo é estudar determinada amostra de cortes Aleatórios e Uniformemente Isotrópicos (cortes AUI). A Estereologia tem vantagens científicas sobre estudos qualitativos. Os resultados são numéricos (não subjetivos) e por isso reproduzíveis em qualquer outro laboratório. A comparação entre diferentes grupos é mais fácil e o estudo tornou-se mais rápido e menos laborioso com os *softwares* desenvolvidos para auxílio das contagens. Existe fundamento estatístico bem estabelecido que respalda este método e o treinamento de novos cientistas é mais rápido neste processo. E, finalmente, o custo dos equipamentos é baixo. (PEREIRA e MANDARIM-DE-LACERDA, 2003).

Entretanto, o engenheiro de minas francês DELESSE que, em 1848, relatou as primeiras idéias que serviriam à Estereologia tal como se entende hoje. Em uma rocha composta de um número de minerais, a área ocupada por um determinado material na

superfície de secção da rocha é proporcional ao volume do material na rocha. O princípio de DELESSE é baseado nas estruturas homogêneas (no ponto de vista estereológico, um corte AUI).

Pode-se simplesmente contar um corte a cada intervalo de tecido sem que isso, diminua a acurácia do método. Chama-se Princípio de CAVALIERI. Por este princípio metodológico o trabalho de contagem fica reduzido e mais rápido. O matemático italiano BONAVENTURA CAVALIERI (1598-1647) propôs cortar um objeto por planos de cortes paralelos com uma distância (espessura) conhecida, e medir as áreas dos cortes do objeto. A soma das áreas multiplicada pela espessura é um estimador sem viés do volume do objeto, independentemente da forma do objeto e da orientação dos cortes. Entretanto, sempre com amostragem sistemática, pode-se reiniciar a contagem e considerar um conjunto uniforme de cortes a cada vez.

### 1.8.2 - Planimetria

As áreas de cortes microscópicos são determinadas com acurácia e rapidez, por contagem de pontos (planimetria). Cada ponto corresponde ao centro geométrico de um polígono, cuja área deve ser conhecida. É necessário calibrar o sistema-teste de acordo com o aumento da imagem projetada (ou da fotografia da imagem) que é analisada.

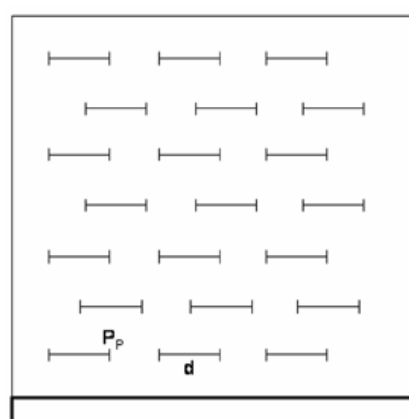
Em estudos estereológicos nem sempre interessa determinar valores absolutos, mas sim valores relativos. Por exemplo, normalmente há pouco interesse em determinar o número total de hepatócitos do fígado (em diferentes indivíduos o fígado deve ser diferente em tamanho e peso). Entretanto, no fígado de indivíduos normais, há um certo número de hepatócitos por  $\text{mm}^3$  (ou outra qualquer unidade de volume hepático). Esta determinação será válida para qualquer indivíduo, pois trata-se de parâmetro relativo ao volume do tecido hepático normal. Assim, fígados menores terão menor número de hepatócitos e vice-versa, porém a relação com a unidade básica de volume hepático deverá estar mantida. Este dado, desta forma, poderá ser útil na avaliação de doenças hepáticas que alterem o número de hepatócitos.

### 1.8.3 - Sistemas-teste

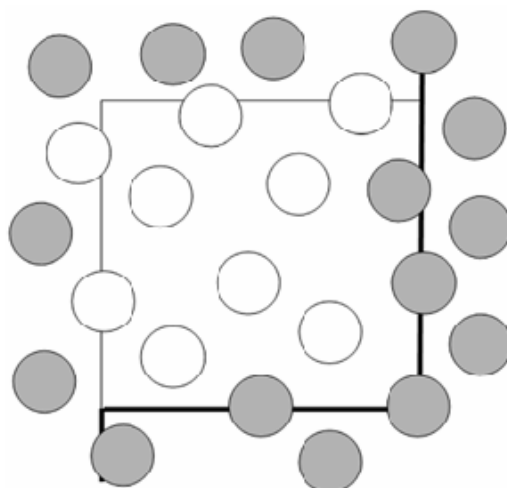
Sistema-teste é um conjunto de linhas (retas ou curvas) e pontos. Este sistema deve ser superposto à imagem estereológica com arranjo regular ou não (isto é, aleatório). Existem diversos sistemas-teste propostos para variados fins.

Tradicionalmente, os sistemas-teste são desenhados com retas, ou segmentos de reta, apresentando os arranjos geométricos triangular, quadrado ou hexagonal. Cada um destes arranjos determina as características básicas do sistema-teste (AHERNE e DUNNILL, 1982).

O sistema-teste de arranjo triangular é o que apresenta melhor distribuição de pontos, com mais pontos-teste por unidade de área (mais pontos = mais precisão) (Figuras 7 e 8).



**Figura 7** - Sistema-Teste triangular M-42 de “multiuso”. O sistema tem 21 linhas com comprimento conhecido ( $d$ ) e 2 pontos de teste em cada extremidade (total de 42 pontos-teste). A área de teste é  $36.36 d^2$ . As linhas grossas são proibidas, ou seja todas as estruturas que tocam as linhas grossas não são consideradas (WEIBEL et al, 1966.)



**Figura 8** - No sistema M-42, apenas os círculos brancos são contados (não tocam a linha grossa proibida).

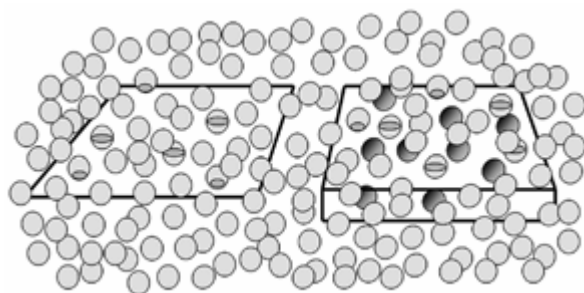
Tradicionalmente, os sistemas-teste são desenhados com retas, ou segmentos de reta, apresentando os arranjos geométricos triangular, quadrado ou hexagonal. Cada um destes arranjos determina as características básicas do sistema-teste.

#### TTTTTTTTTTTT1.8.4 - Espessura dos cortes: efeitos Holmes

Quando se observa um corte histológico no microscópio óptico, ou quando se observam cortes ultrafinos na microscopia eletrônica, as estruturas são vistas depois que atravessadas pela luz ou feixe de elétrons, respectivamente. A imagem é formada pela projeção das estruturas dentro do corte no plano focal do sistema óptico. O número de estruturas particuladas visto na imagem não é apenas proporcional ao número de estruturas, mas também à espessura de corte (WEIBEL, 1966). É o chamado efeito Holmes. Num corte mais espesso, a imagem de duas estruturas contíguas aparecerá como sendo uma única estrutura maior que os originais, resultado da sobreposição das estruturas contíguas. Contagens feitas em cortes com espessura determinada poderão superestimar as estruturas do interior do corte e necessitarão correção matemática para ajustar os resultados à realidade do tecido. O  $V_v$  pode ser corrigido:

$$\mathbf{V_{vcorrigido} = V_{vcalculado} \times (1 + 3E/2D)}$$

Quanto menor a espessura do corte (E) em relação ao diâmetro médio das estruturas em seu interior (D) menor é o efeito Holmes (Figura 9).



**Figura 9** - O efeito Holmes interfere com a estimativa do tamanho e com a determinação da densidade de volume porque as partículas se sobrepõem (lado direito). Em cortes bastante finos isso não ocorre.

Na prática, cortes menores que  $3\mu\text{m}$  são úteis na avaliação esterológica tradicional (exceção é o método disector, onde os cortes devem ter mais que  $20\mu\text{m}$ ).

#### 1.8.5 - Cortes aleatórios e uniformemente isotrópicos (AUI)

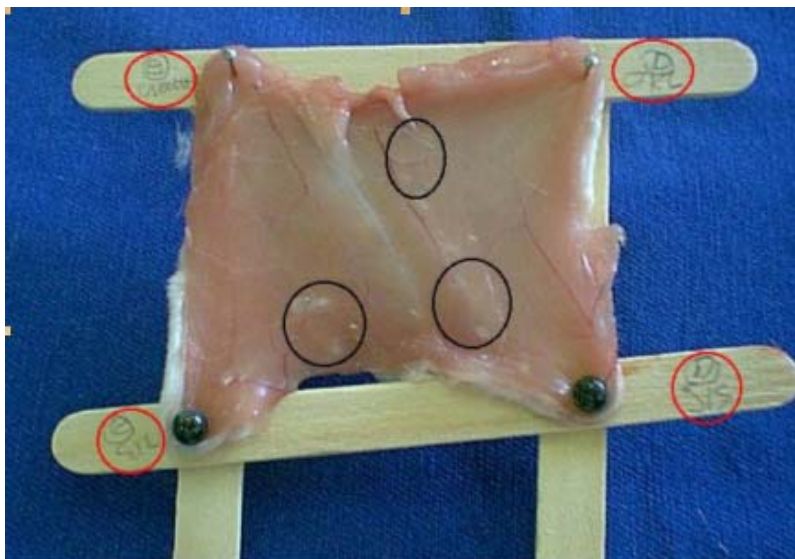
Isotrópico é o órgão ou tecido que apresenta as mesmas características em todas as direções. Significa homogeneidade. Cortes histológicos isotrópicos são aqueles nos quais a estrutura aparece homogeneamente, diferente dos cortes anisotrópicos, com orientação na apresentação do material. Por exemplo, a mucosa do intestino é anisotrópica, pois há superposição do epitélio apoiado sobre o conjuntivo. As fibras do músculo bíceps braquial são anisotrópicas, pois são mais longas do que largas e orientadas longitudinalmente e os cortes histológicos podem mostrá-las em secção transversa, longitudinal ou oblíqua. Já cortes da glândula parótida em microscopia óptica tendem a ser isotrópicos, assim como do parênquima hepático. Para obter sempre cortes AUI de qualquer tecido ou órgão conta-se hoje com o método do orientador (MATTFELDT et al, 1985). Um fragmento de tecido deve ser seccionado em dois cortes consecutivos. O primeiro corte deve ser realizado num

ângulo determinado aleatoriamente, por exemplo, codificado conforme uma tabela de números aleatórios. Depois a face do corte deve ser apoiada no plano da mesa e novamente o tecido deve ser seccionado segundo um ângulo aleatório. Agora já é possível admitir que os fragmentos obtidos contêm tecido de modo isotrópico. Entretanto, algumas vezes é preferível trabalhar com cortes de orientação conhecida, chamados de cortes verticais. São cortes perpendiculares a um determinado plano horizontal que pode ser arbitrado pelo pesquisador.

Nesta tese, após retirar a parede abdominal contendo os materiais de sling, a peça foi fixada e os cortes aleatórios obtidos foram conseguidos através de secção perpendicular ao plano longitudinal (Figuras 10 e 11).



**Figura 10** - Retirada da parede abdominal após sacrifício do animal. Este método permitiu a retirada uniforme dos cortes verticais.

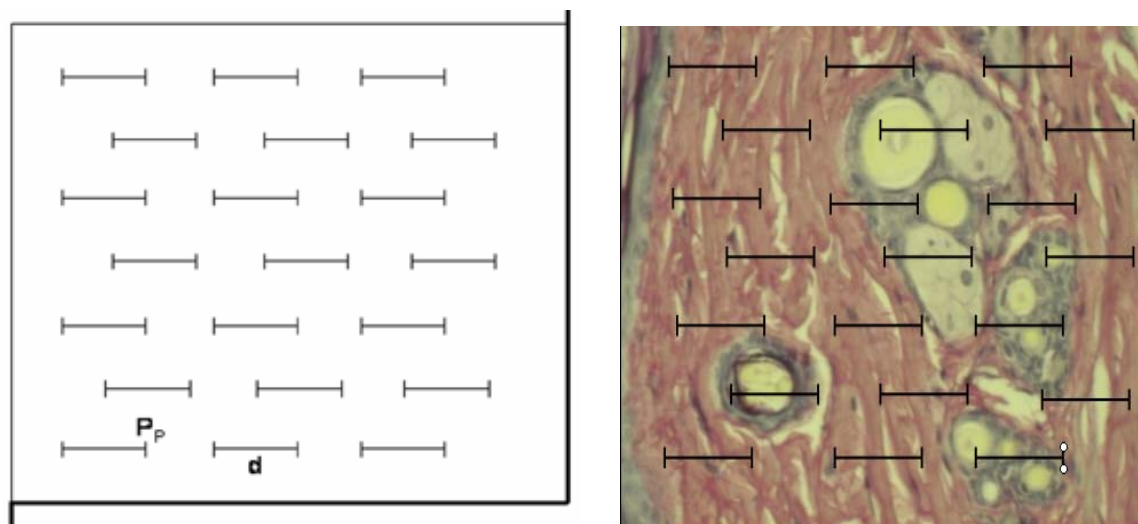


**Figura 11** - A moldura em madeira impede retração após fixação com formalina, sem alteração significativa do volume real. As marcações em preto são os implante dos diferentes *slings*, e a marcação em vermelho identifica o material.

#### 1.8.6 - Aquisição de dados

Qualquer sistema- teste deve ser sobreposto sobre a imagem. Pode ser colocado sobre o monitor do vídeo-microscópio. (MANDARIM-DE-LACERDA, 1999).

O exemplo abaixo é de corte contendo o *sling* SIS (submucosa intestinal suína) após 90 dias de pós-operatório (Figura 12). O objetivo é avaliar a densidade volumétrica da fibrose.



**Figura 12** - Sistema-teste M42 no lado esquerdo e sobreposto no monitor do vídeo-microscópio para contagem de pontos.(WEIBEL et al., 1966).

### 1.9 - Justificativa do estudo

Na revisão sistemática, realizada pela Fundação Cochrane, que busca trabalhos randomizados, há dois estudos comparando seis tipos diferentes de *sling*: politetrafluoroetileno expandido, politetrafluoroetileno; prolene; derme suína; dura-máter liofilizada; e fásia do reto do abdômen. Os resultados foram semelhantes, porém não existem dados suficientes com maior período de tempo. Há outro estudo que compara fásia do reto do abdômen com politetrafluoroetileno expandido, sem diferenças estatisticamente significantes no índice de cura. Entretanto, com menores índices de complicações obstrutivas pós-operatórias para a fásia. (BEZERRA e BRUSCHINI, 2005).

Complicações como obstrução infravesical, disfunções miccionais, infecção e erosão do *sling* levaram a procura de novos materiais (BENT et al., 1993). Isso também decorreu dos casos de falha cirúrgica associada com prolapsos genitais, obesidade, e em pacientes sem tratamento anterior.

Vários materiais para *sling* foram testados e reprovados, como o politetrafluoroetileno (PTFE), politetrafluoroetileno expandido, silicone isolado, poliéster e pericárdio bovino (MORGAN et al., 2000) (PALMA et al, 2001). Atualmente, entre os materiais mais utilizados estão as malhas de polipropileno mono ou multifilamentares.

Este estudo foi concebido, visando a obtenção de dados objetivos sobre o processo de integração tecidual de diferentes *slings* sintéticos, adicionando o método estereológico, para se determinar a densidade volumétrica da fibrose formada. Trata-se de método quantitativo direto e, até o momento, sem similar na literatura.

## ***2 - OBJETIVOS***

- Quantificar a fibrose induzida por quatro diferentes materiais usados para *sling* com base em critérios estereológicos (densidade volumétrica das fibras colágenas).
- Determinar, qualitativamente, as características da reação inflamatória que ocorrem durante a integração de quatro diferentes propostas para confecção de slings suburetrais.

### ***3 - ARTIGO***

# A stereological analysis of fibrosis and inflammatory reaction induced by four different synthetic slings

MARCELO THIEL, PAULO C. RODRIGUES PALMA, CÁSSIO L.Z. RICCETTO, MIRIAM DAMBROS and NELSON R. NETTO Jr

Division of Urology, Universidade Estadual de Campinas, and Hospital Estadual Sumaré, Campinas, SP, Brazil

Accepted for publication 22 November 2004

## OBJECTIVES

To analyse quantitatively, using stereological methods, the density of the collagen fibres induced by four types of sling materials, and verify by a histopathological analysis the corresponding inflammatory reaction, as fibrosis secondary to sling implantation is considered responsible for restoring urethral support and re-establishing continence in women with stress urinary incontinence, and new synthetic materials that promote adequate fibrosis with the least intensity and duration have been proposed to substitute the aponeurotic sling.

## MATERIALS AND METHODS

The study comprised 70 isogenic white Wistar rats divided into three groups: group A (30 rats) had 8 × 4 mm strips of silicone and porcine small intestine submucosa (SIS) implanted in the abdominal subcutaneous tissues; group B (30 rats) had 8 × 4 mm strips of polycaprolactone and poly(lactic acid

copolymers and monofilament polypropylene (PLP) implanted the abdominal subcutaneous layer; while a control group of 10 rats had dissection and suturing with 5/0 Nylon in the abdominal subcutaneous layer, as used to fix the strips in the other rats. Picro-Sirius staining was used to assess collagen fibres, and haematoxylin-eosin for the histopathological study. At 7, 30 and 90 days after surgery, 10 rats from each group were killed and assessed.

## RESULTS

After 7 days all the materials induced a moderate inflammatory reaction that did not differ from that in the control group. At 30 days there was no difference between the control and polycaprolactone and poly(lactic acid copolymers, having the least inflammatory reaction. PLP and silicone produced a moderate inflammatory reaction, while the porcine SIS induced a more intense reaction. At 90 days there was a more intense inflammatory reaction in polycaprolactone

and poly(lactic acid copolymers than before but it was less than with PLP and silicone, which again were no different. During this period the inflammatory reaction induced by SIS was greater. The stereological analysis indicated that collagen fibres induced by polycaprolactone and poly(lactic acid copolymers and PLP were less dense (61% and 65%, respectively), and significantly less than with silicone (85%) and SIS (86%).

## CONCLUSION

PLP was the best nonabsorbable material as it induced a less intense inflammatory reaction than the other tested materials. As porcine SIS was completely absorbed the intense fibrosis induced is useful, as it is exclusively responsible for the urethral support later after surgery.

## KEYWORDS

fibrosis, sling, materials, stress urinary incontinence

## INTRODUCTION

Suburethral slings initially used for treating stress urinary incontinence were created from grafts taken from patients, and promoted organized fibrosis that reinforced the sphincter mechanism through improved suburethral support [1]. Currently, several materials are available [1,2] for this purpose, e.g. mono- and multifilament polypropylene (PLP) mesh, porcine small intestinal submucosa (SIS), human dermal matrix, and other materials being continuously developed. Some of these materials have been tested and rejected, e.g. PTFE and bovine pericardium.

The material that provides the best adequate long-lasting suburethral support with a low risk of local complications, e.g. sclerosis, infection and extrusion, has still not been defined. To date no study has objectively

compared the intensity of fibrosis produced by different materials. Fibrosis is considered a good indicator of suburethral support, that substitutes for weakened natural ligaments and promotes the coaptation of the urethra under stress.

The purpose of the present study was to experimentally assess the intensity of fibrosis based on the volumetric density of the collagen fibres induced by four different materials used in the manufacture of slings, and to qualitatively determine the characteristics of the inflammatory reaction that occurs during its integration with the host tissue.

## MATERIALS AND METHODS

The study comprised 70 female virgin Wistar rats (8 weeks old, mean 250 g), maintained in

a controlled environment (25 ± 2 °C; exposed to a daily light cycle for 12 h) and with free access to water and food. The study was conducted in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Health Institute (Publication 85-23, revised 1985) and the Animal Protection Committee of our University approved the protocol.

Four types of material were compared; PLP, porcine SIS, silicone, and copolymers of poly(lactic acid and polycaprolactone (GAL). The animals were randomly divided into three groups and had materials implanted into the abdominal submucosa, as follows: group A (30 rats) had 8 × 4 mm strips of silicone and porcine SIS; group B (30 rats), strips of GAL and PLP of the same dimensions, and a control group (10 rats) had dissection of the subcutaneous tissue and suturing with

5/0 Nylon. The strips were attached in all the animals at their extremities to the superficial fascia of the abdomen with two 5/0 Nylon sutures.

The rats were anaesthetized with a solution of chloral hydrate injected into the caudal vein. The animals were then placed in the dorsal decubitus position, their abdomens shaved and antiseptics applied as a solution of polyvinylpyrrolidone. A 5-cm median incision was made in the lower abdominal region and dissected up to the subcutaneous tissue. After implanting and fixing the strips, the incision was sutured with 5/0 Nylon.

The animals in Groups A and B were divided into subgroups of 10 animals that were killed after 7, 30 and 90 days, using an intravenous injection with sodium thiopental. The animals were then totally dissected, which included the skin, subcutaneous layer, superficial fascia, musculature and deep fascia. These were stretched on a support to avoid retraction during specimen processing.

Picro-Sirius staining was used for the histological analysis of fibrosis, and for the remaining histological features the slides were stained with haematoxylin and eosin. The inflammatory reaction was qualitatively classified according to its intensity as absent (no inflammation or  $\leq 5\%$  of the slide area), light (inflammatory reaction in 5–25% of the area), moderate (25–70% of the area) and intense ( $\geq 70\%$  of the area). All the samples were evaluated by the same pathologist.

Collagen fibres were quantified using the stereological method in rats killed at 90 days, to determine the three-dimensional features of the anatomical structures based on bi-dimensional sections. This theory is based on Delesse's principle [3], which states that the relationship between the surface area of the organ and the section of the structure is the same as that between the volume of the structure and volume of the entire organ. The volumetric density of collagen fibres was quantified stereologically by superimposing the M-42 grade system (Tonbridge, UK) on the morphological image of the slide. The volumetric density corresponds to the relative concentration of the structure or tissue of the study sample. The formula  $V = (Pp/Pt) \times 100\%$  was used to calculate the volumetric density (V) of the collagen fibres, where Pp is the number of points in the structure (collagen fibres) and Pt the number of points tested (42

**TABLE 1** The degree of inflammatory infiltration (absent/mild/moderate/severe) for each material after 7, 30 and 90 days. At 7 days there was no significant difference among the groups, at 30 and 90 days the SIS produced the most intense inflammatory reaction

| Group      | Inflammatory infiltrate, n at |         |         |
|------------|-------------------------------|---------|---------|
|            | 7 days                        | 30 days | 90 days |
| Control    | 0/2/7/1                       | 1/8/1/0 | 7/3/0/0 |
| A SIS      | 0/1/8/1                       | 0/1/4/5 | 0/4/2/4 |
| A silicone | 0/3/6/1                       | 0/4/5/1 | 0/6/4/0 |
| B GAL      | 0/2/5/3                       | 0/7/3/0 | 4/4/2/0 |
| B PLP      | 0/2/5/3                       | 0/3/7/0 | 2/3/5/0 |

in this case). The quantitative measure was obtained using a light microscope and the fibres counted at  $\times 400$  magnification in 10 random microscopic fields in each group [4].

The intensity of the inflammation was assessed statistically at each sample time and expressed as the absolute frequency, using nonparametric tests as this variable was measured using a nominal (infiltration) or ordinal (the rest) scale. Because comparing the materials produced independent samples (obtained from different rats), the Kruskal–Wallis test was used to assess differences between the variables and the chi-square test to verify the hypothesis, involving contingency tables (presence or absence of inflammation). ANOVA was used to evaluate the volumetric density of the collagen fibres around the implanted material; in both tests  $P < 0.05$  was considered to indicate significant differences.

## RESULTS

There was no significant difference in the intensity of the inflammatory reaction induced by the various materials in rats killed after 7 days ( $P = 0.784$ ) (Table 1). All the materials produced a moderate reaction, even in the control group. Intense inflammatory reactions were more frequent in group B, but not significantly so.

There were significant differences in all the rats assessed after 30 days ( $P < 0.001$ ; Table 1), most of the rats (86%) having an inflammatory reaction that was either moderate or mild. There was no significant difference between the control and GAL, in which there was a less intense inflammatory reaction, and no differences between the silicone and PLP implants, both with moderate

inflammatory reactions. Of all the materials tested, SIS produced the most intense inflammatory reaction.

After 90 days, the implanted materials produced significant differences ( $P < 0.001$ ; Table 1). The control group had the least reaction, followed in increasing order by GAL, PLP and silicone, the last two being very similar. SIS induced a more intense inflammatory reaction similar to that at 30 days.

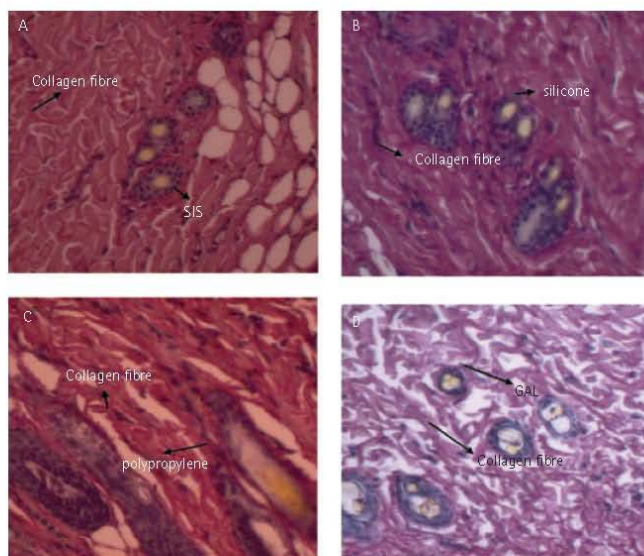
The stereological assessment was used only at 90 days to determine collagen deposited around each implant (Fig. 1). This showed that all the implants induced changes in the distribution of collagen fibres in the abdominal walls, and there were significant differences in the volumetric density of the collagen fibres around the implants. The collagen fibres induced by SIS occupied 86% of the area of the abdominal wall around the implant. Likewise silicone induced collagen fibres in 85% of the total area, PLP in 65% and GAL in 61%.

## DISCUSSION

Slings are used to provide urethral support in patients with stress urinary incontinence, because the pubourethral ligaments that usually provide this support are weak [5]. Therefore, long-lasting suburethral support depends on the biomechanical characteristics of the material used to make the sling, as well as its capacity for inducing a reaction in the host that produces fibrotic support, which represents the main element of long-term support, especially in biological or absorbable synthetic slings [6].

Slings not only fulfil physiopathological requirements but are also less invasive and

FIG. 1. Microscopic aspect of the implants after 90 days. SIS, silicone, PLP and GAL induced collagen fibres in 88%, 85%, 65% and 61% of the analysed area, respectively. (A) porcine SIS; (B) silicone; (C) monofilament PLP; (D) GAL (haematoxylin and eosin,  $\times 400$ ).



help the patient to rapidly return to normal activities, with a favourable outcome in the medium-term. A previous study [7] aimed to determine the biomechanical characteristics of slings, including those of synthetic (Gore-Tex<sup>TM</sup> and PLP), cadaveric (decellularized and frozen skin,  $\gamma$ -ray irradiated fascia) and autologous materials (skin, rectus fascia and vaginal mucosa). When the entire strip of material was tested, the cadaveric fascia had the best performance, followed by the synthetic materials and last the autologous tissues ( $P < 0.05$ ). When used as a patch, the synthetic materials were significantly better than the autologous and cadaveric fascia ( $P < 0.05$ ). Although this analysis is important, it cannot be considered conclusive, as the final biomechanical characteristics of the sling may significantly change after incorporation by the host. As there are many materials now available with several different characteristics, the present study aimed to verify the tissue reactions induced by each material after implantation. Nonabsorbable synthetic materials generally present a greater risk for urethral erosion, but there

is no consensus about the safest material. Theoretically, it is recommended that any sling should induce a minimum inflammatory reaction related to the capacity of promoting urethral support, which may depend to greater or smaller degree on local fibroid reaction [8]. A previous study comparing the changes in patients who had autologous, aponeurotic and PLP slings implanted concluded that although the outcomes related to urinary incontinence were similar, the synthetic material triggered a greater reaction in the local tissue, which was probably the result of a delayed hypersensitive immune reaction that could be extensive or not, depending on the biocompatibility of the material being used [9].

To identify factors associated with synthetic sling rejection, 428 sling were implanted by gynaecologists who used PTFE or PLP slings. The minimum follow-up in these 386 women was 24 months. Rejection or associated symptoms occurred in 47 women (12.2%). After introducing preoperative prophylactic

antibiotics against anaerobes, and antiseptics with chlorhexidine acetate, there were fewer complications. There was no relationship between rejection and sling material, age or concomitant prolapse [10]. Except for the usual antiseptics procedures, no prophylactic antibiotics were used in the present study, to avoid any interference in the diagnoses of subsequent infections.

The main characteristic of porcine SIS is its behaviour as a collagen matrix for the growth of host tissue. After a prolonged period it induces remodelling and complete substitution of the surrounding recipient tissue, differing from simple random post-traumatic fibrosis. Preclinical studies of this biomaterial indicated that it has a greater resistance to bacterial infection than synthetic grafts [11], because of rapid neovascularization soon after implanting [12]. A SIS pubovaginal sling was used in 152 patients [13]; after 4 years of follow-up, 93.4% were still continent. However, 50.7% had urge incontinence, and the frequency was variable and persistent in some until much later. There were no reports of infection, erosion or rejection.

A sling material developed using biodegradable polycaprolactone and polylactic acid copolymers with a structure similar to absorbable surgical suture was also analysed. The substitution of the host fibrous tissue during scarring is a characteristic of this material. A previous unrandomized study assessed the use of this sling in 11 patients and an early follow-up assessment showed that eight of the patients were continent, in accordance with the subjective assessment criteria [14].

Although silicone has been widely used in prostheses for several years, very little is known about its behaviour when used in slings. Only one previous study has reported a case of a urethrovaginal fistula attributed to the use of silicone [15].

The present histopathological assessment of the samples showed clearly that the intensity of the inflammatory reaction induced by the various implant materials differed. The analysis at 7 days represented the early reaction to the implant, while those at 30 and 90 days mimic late and final integration stages, respectively. The results showed that during the first 7 days all materials induced a similar response and did not differ

significantly from the control group, but at 30 and 90 days this changed. After 30 days, the response to GAL was similar to that in the control for the inflammatory reaction, suggesting that there are unlikely to be inflammatory exudates and extrusion during this phase. PLP and silicone produced a more intense reaction than in the control and GAL, but less intense than that induced by SIS. After 90 days, there was a more intense reaction to all implanted materials; the stereological analysis showed that GAL had the least capacity for stimulating the production of collagen fibres. This is a long-term absorbable material, and thus this characteristic represents a potential disadvantage because the main element that provides long-lasting support is the fibrous tissue newly formed in response to the implant.

PLP stimulated an intermediate inflammatory reaction, greater than that of GAL and less than that of SIS and silicone. As it is currently the most used material, it is also the most studied for use in slings. Despite there being several clinical studies they rarely discuss aspects related to sling integration and reactions induced in the host tissue. A recent study [16] conducted on humans used tissue biopsy to compare polypropylene with another synthetic material, Mersilene, and verified minimal changes in the connective tissue at the site, which was in accordance with the findings of the present study. The advantage of using propylene instead of the other synthetic materials is its low rate of complications, which can be explained by the low intensity of tissue reaction to the implant, as confirmed here. Considering the good clinical results with PLP slings and the incorporation of this material, another conclusion suggested is its independence from newly formed local collagen in the long-term maintenance of continence. Hence, it can be inferred that the nonabsorbable PLP mesh is important in late postoperative urethral support. There has been speculation about the possible influence of PLP mesh pores (quantity and dimension) in relation to the predisposition to local infection and biocompatibility [17].

The degree of inflammatory reaction induced by silicone is similar to that of PLP. Nevertheless, the stereological analysis showed that the capacity to promote fibrosis around the graft (mean 85% volumetric density) was intense. Overall, reports on the

use of silicone in slings characterize it as having the highest rate of graft complications and rejection [16], and a high rate of urethral or vaginal wall erosion, abscess or pseudocyst formation involving the graft [18]. These findings are attributed to the surface characteristics; silicone is smooth and not porous, contrary to polypropylene mesh. Nonetheless, the present analysis indicated that most of these features in clinical use are probably caused by the intense inflammatory response induced by the graft and the consequent local exudation and necrosis that make the site more susceptible to complications. Despite the high rejection rates for this type of implant, the same studies report high cure rates for urinary incontinence during a prolonged follow-up, even in women who have had the sling removed, and in those who had early removal of the implant at 4 weeks after initial surgery [18]. These apparently contradictory data are explained by the intense deposition and organization of collagen fibres around the graft, as noted here. These findings also reinforce the idea that acute stimulation of fibrosis around the implant is one of the factors responsible for the effectiveness of this technique, even with materials associated with a high rate of complications after surgery.

The most inflammation was provoked by SIS; the stereological analysis indicated that of all the tested materials, it was the greatest stimulus for the formation of collagen fibres (86% volumetric density), a little more than that of silicone and much more intense than the GAL or monofilament PLP. Although there are few clinical studies on this material, the results showed that treatment with this type of sling was highly effective and had the lowest complication rate [13]. This material can be considered an allograft, representing the only natural material analysed in the present study. The SIS surface is wrinkled and has pores, characteristics that differentiate it from silicone and more like PLP. However, it differs from the latter because after promoting the induction of new collagen tissue by the host tissue, it is completely absorbed later. The importance of these differences in clinical practice should be assessed by clinical assays before reaching a conclusion. Nevertheless, this material produced the highest stimulus for the formation of collagen fibres around the graft, that might guarantee long-term maintenance of continence after the

procedure, an indispensable characteristic for a sling that is completely absorbed after some time.

Currently, more intensive research aimed at reducing complications is being conducted in the area of implantable urinary tract biomaterials, whether for use in endoluminal catheters, slings or even for partial or total organ substitution. With the development of *in vitro* cell culture techniques and tissue recovery through gene therapy, research on this aspect has changed recently. Therefore, similar experimental and prospective studies on biocompatibility have become increasingly necessary before these materials can be made available for general use. Hence, biomaterials may be associated in future with a low risk of infection, erosion, mineral deposition, migration of particles, secondary reactions, but with better durability.

In conclusion, urethral support, the main objective of any sling, depends on its specific resistance, determined by its physicochemical properties and the response induced in the host by the sling, represented by new local fibrous tissue. Therefore, the lower the persistence and specific resistance of the material, the greater its capacity for inducing a resistant support at the site. From the present study, PLP and SIS represent materials that combine these characteristics in a balanced and synergistic manner. The former is the most adequate nonabsorbable material because it induces an inflammatory reaction that is less intense than with other materials. As the SIS was completely absorbed after some time, the intense fibrosis is advantageous, as it is responsible for urethral support after surgery. Thus, in relation to the histopathological and stereological characteristics of the host integration process, PLP and SIS are the best alternatives for manufacturing slings, and better than silicone and GAL.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior (CAPES) and the Foundation for Research Support, State of São Paulo – FAPESP (Proc 01/11205–5). This paper forms part of a thesis submitted to the Department of Surgery of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, UNICAMP, in

partial fulfilment of the requirements for the PhD degree in surgery.

#### CONFLICT OF INTEREST

None declared.

#### REFERENCES

- Cardozo L, Bidmead J. Sling techniques in the treatment of genuine stress incontinence. *BJOG* 2000; **107**: 147–56
- Morgan TO Jr, Westoney L, McGuire EJ. Pubovaginal sling: 4-year outcome analysis and quality of life assessment. *J Urol* 2000; **163**: 1845–8
- Delesse M. Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches. *Ann Mines* 1848; **13**: 379–88
- Hally A. A counting method for measuring the Volumes of tissue components in microscopical sections. *Quart J Microsc Sci* 1964; **105**: 503–17
- Petros PE, Ulmsten U. An integral theory of female urinary incontinence. *Acta Scand Obstet Gynecol Suppl* 1990; **153**: 7–31
- Cardozo L, Bidmead J. Sling techniques in the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 2000; **107**: 147–56
- Choe JM, Kothandapani R, James L, Bowling D. Autologous, cadaveric, and synthetic materials used in sling surgery: comparative biomechanical analysis. *Urology* 2001; **58**: 482–6
- Bemelmans BL, Chapple CR. Are slings now the gold standard treatment for the management of female urinary stress incontinence and if so which technique? *Curr Opin Urol* 2003; **13**: 301–7
- Debodinance P, Cosson M, Burlet G. Tolerance of synthetic tissues in touch with vaginal scars: review to the point of 287 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; **87**: 23–30
- Persson J, Iosif C, Wolner-Hanssen P. Risk factors for rejection of synthetic suburethral slings for stress urinary incontinence: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 629–34
- McGuire EJ, Lytton B. Experience with pubovaginal slings for urinary incontinence at the University of Michigan. *J Urol* 1987; **138**: 525–6
- Palma P, Dambros M, Riccetto C, Herrmann V, Netto NR. Pubovaginal sling using the porcine small intestine submucosa for stress urinary incontinence. *Braz J Urol* 2001; **27**: 483–8
- Rutner AB, Levine SR, Schmaelzle JF. Processed porcine small intestine submucosa as a graft material for pubovaginal slings: durability and results. *Urology* 2003; **62**: 805–9
- Palma PCR, Riccetto CLZ, Herrmann V, Thiel M, Dambros M, Netto NR Jr. Sabre: experiência inicial com um novo modelo de sling sintético autofixável e absorvível, para tratamento da incontinência urinária de esforço feminina. *Urodin Uroginecol* 2002; **5**: 14–20
- Shobeiri SA, Echols KT, Franco N. Sinus formation after insertion of a silicone-coated suburethral sling. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; **14**: 356–7
- Morgan JE, Heritz DM, Stewart FE. The polypropylene pubovaginal sling for the treatment of recurrent stress urinary incontinence. *J Urol* 1995; **154**: 1013–4
- Staskin DR, Plzak L. Synthetic slings: pros and cons. *Curr Urol Rep* 2002; **3**: 414–7
- Duckett JRA, Constantine G. Complications of silicone sling insertion for stress urinary incontinence. *J Urol* 2000; **163**: 1835–7

Correspondence: Marcelo Thiel, Rua Barão de Jaguará, 601, apto 122, Campinas SP Brazil CEP 13015-001.  
e-mail: thiel7@uol.com.br

Abbreviations: SIS, porcine small intestinal submucosa; PLP, multifilament polypropylene; GAL, copolymers of polylactic acid and polycaprolactone.

## ***4 - CONCLUSÕES***

Em relação às características estereológicas, a submucosa intestinal suína apresentou a maior densidade volumétrica de fibras colágenas, seguida do silicone e polipropileno monofilamentar, respectivamente. Os copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico obtiveram a menor densidade.

A reação inflamatória dos quatro materiais, diferiu significativamente após 30 dias. A intensidade da inflamação foi maior na submucosa intestinal suína, enquanto que no silicone, no polipropileno monofilamentar e nos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico a reação permaneceu moderada na maior parte do tempo.

## ***5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

ABBAS SHOBEIRI,S.;GASSER, R.F.; CHESSON, R.R., ECHOLS, K.T. The anatomy of midurethral slings and dynamics of neurovascular injury. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct**,14(3):185-90, 2003.

AHERNE, W.A.; DUNNIL, M.S. **Morphometry**. London: Ed. Edward Arnold, 1982.p.205.

ALDRIGE, A. H. Transplantation of fascia for the relief of urinary incontinence. **Am J Obstet Gynecol**, 44: 398-411, 1942.

ASPDEN, R.M. Fibre reinforcing by collagen in cartilage and soft connective tissues. **Proc R Soc Biol Sci Lond**, 258:195-200,1994.

BADYLAK, S.F.; KROPP, B.;MCPHERSON, T.; LIANG, H.; SNYDER, P.W. Small intestinal submucosa: a rapidly resorbed bioscaffold for augmentation cystoplasty in a dog model. **Tissue Eng**, 4(4):379-87, 1998.

BALMFORTH , J.; CARDOZO, L. Trends toward less invasive treatment of female stress urinary incontinence. **Urology**, 62(4 Suppl): 52-60, 2003.

BENT, A.E.; OSTERGARD, D.R.; ZWICK-ZAFFUTO, M. Tissue reaction to expanded polytetrafluoroethylene suburethral *sling* for urinary incontinence: clinical and histological study. **Am J Obstet Gynecol**, 169: 1198-204, 1993.

BEZERRA, C.A.; BRUSCHINI, H.; CODY, D.J. Traditional suburethral sling operations for urinary incontinence in women.Cochrane Database Syst Rev: banco de dados. Disponível em <<http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lang=&PHPSESSID=c793c72e706efb67a037f25313436fe8>>. Acesso em: 21 fev. 2006.

BONNEY, V. On diurnal incontinence of urine in women. **J Obstet Gynaecol Br Emp**,30: 358-65, 1923.

BURCH, J.C. Urethrovaginal fixation to Cooper's ligament for correction of stress incontinence, cystocele and prolapse. **Am J Obstet Gynecol**, 81:281-90, 1961.

CANNON, T.W.; SWEENEY, D.D.; CONWAY, D.A.; KAMO, I.; YOSHIMURA, N.; SACKS, M. et al. A tissue-engineered suburethral sling in an animal model of stress urinary incontinence. **BJU Int**, 96(4):664-9, 2005.

CARDOZO, L.; BIDMEAD, J.- *Sling techniques in the treatment of genuine stress incontinence*. **BJOG**, 107:147-56, 2000.

CHAIKIN, D.C.; ROSENTHAL, J.; BLAIVAS, J.G. Pubovaginal sling for all types of stress urinary incontinence: long-term analysis. **J Urol**, 160:1312-6, 1998.

DEBODINANCE, P.; DELPORTE, P.; ENGRAND, J.B.; BOULOGNE, M. Complications of urinary incontinence surgery ;800 procedures. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, 31(7):649-62, 2002.

DELESSE, A.E. Procédé mécanique pour déterminer la composition de roches, **C. R. Acad. Sci.**, 25:544-5, 1847.

DELORME, E. La bandelette trans-obturatrice: un procédé mini-invasif pour traiter l'incontinence urinaire d'effort de la femme. **Prog Urol**, 11(6):1306-13, 2001.

DELORME, E.; DROUPY, S.; DELMAS, V. Transobturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. **Eur Urol**, 45(2): 203-7, 2004.

ELLIOTT, D.S.; BOONE, T.B. Is fascia lata allograft material trustworthy for pubovaginal sling repair? **Urology**, 56:772-6, 2000.

FRANKENHEIM, P. Zur operativen behandlung der inkontinenz der männlichen harnröhre. *Verh Dtsch. Geseusch Chir*, 43:149-54, 1914.

GANDHI, S.; KUBBA, L. M.; ABRAMOV, Y.; BOTROS, S. M.; GOLDBERG, R. P.; VICTOR, T. A. et al. Histopathologic changes of porcine dermis xenografts for transvaginal suburethral slings. **Am J Obstet Gynecol**, 192(5): 1643-8, 2005.

GIORDANO, D. Twentieth Congress Franc de Chir, 1907, Paris. **Anais**. Paris, 1907, p.506.

GOEBELL, R. Zur operativen Besierigung der angeborenen incontinentia vesical. **Z Gynäk Urol**,2:187-91, 1910.

HANSON,D.; LANGEMO, D.; THOMPSON, P.; ANDERSON, J.; HUNTER, S. Understanding wound fluid and the phases of healing.**Adv Skin Wound Care**,18(7):360-2, 2005.

HIJAZ, A.; DANESHGARI, F.; CANNON, T.; DAMASER, M. Efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence. **J Urol**, 172: 2065-8, 2004.

KEITH, A. Man's posture: its evolution and disorders. **Br Med J**, 2:451-4, 1923.

KELLY, H.A. Incontinence of urine in women. **Urol Cutan Rev**, 17: 291-3, 1913.

KROPP, B. P.; EPPLEY, B. L.; PREVEL, C. D.; RIPPY, M. K.; HARRUFF, R. C.; BADYLAK, S. F. et al. Experimental assessment of small intestinal submucosa as a bladder wall substitute. **Urology**, 46(3): 396-400, 1995.

LEACH,G.E.; DMOCHOWSKI, R.R.; APPELL,R.A.; BLAIVAS, J.G.; HADLEY,H.R.; LUBER,K.M. et al. Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel summary report on surgical management of female stress incontinence. The American Urological Association. **J Urol**, 158:857-80, 1997.

MANDARIM-DE-LACERDA, C.A. What is the interest of normal and pathological morphological research to be quantitative? The example of the stereology. **Braz J Morphol Sci**, 16: 131-9, 1999.

MARSHALL,V.F.; MARCHETTI,A.A.;KRANTZ,K.E. The correction of stress incontinence by a simple vesicourethral suspension. **Surg Gynecol Obstet**, 88:509-18, 1949.

MATTFELDT, T.; MOBIUS, H.J.; MALL, G. Orthogonal triplet probes: an efficient method for unbiased estimation of length and surface of objects with unknown orientation in space. **J Microsc**, 139 (Pt 3): 279-89, 1985.

MCGUIRE, E.J.; LYTTON, B. Pubovaginal sling procedure for stress incontinence. 1978. **J Urol**, 167:1120-3, 2002.

MORGAN JR, T.O.; WESTENEY, L.; MCGUIRE, E.J. Pubovaginal *sling*: 4-year outcome analysis and quality of life assessment. **J Urol**, 163: 1845-8, 2000.

NAGER, C.W.; KUMAR, D.; KAHN, M.; STANTON, S.L. Management of pelvic floor dysfunction. **Lancet**, 350:1751-4, 1997.

PALMA, P.C.R.; DAMBROS, M.; RICCETTO, C.L.Z., HERRMANN, V.; NETTO Jr., N.R.. Pubovaginal sling using porcine small intestine submucosa for stress urinary incontinence. **Braz J Urol**, 27:483-8, 2001.

PALMA, P.C.R.; RICCETTO, C.L.Z. DIAS FILHO, A.C.; DAMBROS, M.; THIEL, M.; NETTO JR, N.R. Is the anterior vaginal wall a good alternative for intrinsic sphincter insufficiency. **Int Braz J Urol**, 28(4): 349-55, 2002.

PALMA, P.; RICCETTO, C.; HERRMANN, V.; DAMBROS, M.; THIEL, M.; BANDIERA, S. et al. Transobturator SAFYRE sling is as effective as the transvaginal procedure. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct**, 16(6):487-91, 2005.

PEREIRA, L.M.; MANDARIM-DE-LACERDA, C.A.. Glomerular profile numerical density per area and mean glomerular volume in rats submitted to nitric oxide synthase blockade. **Histol Histopathol**, 16: 15-20, 2001.

PETROS, P.; ULMSTEN, U. An integral theory on female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 153: 7-31, 1990.

PETROS, P.; ULMSTEN, U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. **Scand J Urol Nephrol**, 153 (suppl): 1-93, 1993.

RABAH, D.M.; BEGIN, L.R.; ZAHRAN, A.; CORCOS, J. Tissue reactions of the rabbit urinary bladder to cadaveric human fascia lata and polypropylene surgical mesh. **Can J Urol**, 11(4):2344-9, 2004.

RAZ, S.; SIEGEL, A.L.; SHORT, J.L.; SYNDER, J.A. Vaginal wall sling. **J Urol**, 141:43-6, 1989.

RECHBERGER, T.; WROBEL, A.; ADAMIAK, A.; SKOMRA, D.; KOROBOWICZ, E.; TOMASZEWSKI, J. et al. Tissue reaction to polypropylene mono-or multi-filament tapes used in surgical techniques of stress urinary incontinence treatment. **Ginekol Pol**, (9):1008-13, 2003.

REZAPOUR, M.; FALCONER, C.; ULMSTEN, U. Tension-free vaginal tape (TVT) in stress incontinent women with intrinsic sphincter deficiency (ISD): a long-term follow-up. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct**, 12:12-4, 2001.

SIEGEL, A.L.; KIM, M.; GOLDSTEIN, M.; LEVEY, S.; ILBEIGI, P. High incidence of vaginal mesh extrusion using the intravaginal slingplasty sling. **J Urol**, 174:1308-11, 2005.

SIMSIMAN, A.J.; CURT R. POWELL, C.R.; STRATFORD, R.R.; MENEFEE, S.A. Suburethral sling materials: Best outcome with autologous tissue. **Am J Obstet Gynecol**, 193: 2112-6, 2005.

SLACK, M.; SANDHU, J.S.; STASKIN, D.R.; GRANT, R.C. In vivo comparison of suburethral sling materials. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct**, 6: 56-9, 2005.

STASKIN, D.R.; PLZAK, L. Synthetic slings: pros and cons. **Curr Urol Rep**, 3:414-17, 2002.

STOECKEL, W. Über die Verwänderung der musculi pyramidales bei der opeutinen behandlung der incontinentia urinae. **Zentrabl Gynakol**, 41:11-7, 1917.

TENNSTEDT S; URINARY INCONTINENCE TREATMENT NETWORK. Design of the Stress Incontinence Surgical Treatment Efficacy Trial (SISTER). **Urology**, 66(6):1213-7, 2005.

THOMPSON R. Urinary incontinence treatment. **Br J Dis Child**, 20: 116-9, 1923.

ULDBJERG, N.; ULMSTEN, U.; EKMAN, G. The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. **Clinical Obstetrics and Gynecology**. Stockholm : Harper & Row Publishers, 1983. p.14-26.

ULMSTEN, U.; FALCONER, C. Connective tissue in female urology incontinence. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 11:509-15,1999.

ULMSTEN, U.; HENRIKSSON, L.; JOHNSON, P.; VARGHOS, G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunction**, 7(2):81-6, 1996.

ULMSTEN, U. Some reflections and hypotheses on the pathophysiology of female urinary incontinence. **Acta Obstet Gynecol Scand Suppl**, 166:3-8,1997.

WALTERS, M.; TULIKANGAS, P.; LASALA, C.; MUIR, T. Vascular injury during tension-free vaginal tape procedure for stress urinary incontinence. **Obstet Gynecol**, 98: 957-9, 2001.

WATSON, B.P. Imperfect Urinary control following childbirth and its surgical treatment. **Br Med J**, 11: 566, 1924.

WEBER, K. T. Metabolic Responses of Extracellular Matrix in Tissue Repair. **Annals of Medicine**, 29: 333-8,1997.

WEIBEL, E.R.; KISTLER, G.S.; SCHERLE, W.F. Practical stereological methods for morphometric cytology. **J Cell Biol**, 30: 23-38, 1966.

WHITESIDE, J. ; WALTERS, M. Anatomy of the obturator region: relations to a trans-obturator sling. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct**, 15(5): 223-6, 2004.

WIEDEMANN, A.; OTTO, M. Small intestinal submucosa for pubourethral sling suspension for the treatment of stress incontinence: first histopathological results in humans. **J Urol**, 172(1):215-8, 2004.

YILDRIM, A.; BASOK, E.K.; GULPINAR, T.; GURBUZ, C.; ZEMHERI, E.; TOKUC, R. tissue reactions of 5 sling materials and tissue material detachment strength of 4 synthetic mesh materials in a rabbit model. **J Urol**, 174(5): 2037-40, 2005.

## ***6 - ANEXOS***

## 6.1 - Análise histopatológica

Analisaram-se as diferenças entre quatro materiais: copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico (GAL); polipropileno monofilamentar (PLP); silicone (SILI); submucosa intestinal suína (SIS) e também, em relação ao controle.

Classificou-se o infiltrado inflamatório em: agudo; linfoplasmocitário e granulomatoso.

Para análise qualitativa da inflamação, determinou-se que a intensidade da reação analisada, equivaleria à porcentagem ocupada no campo de observação do microscópio (Tabela 1).

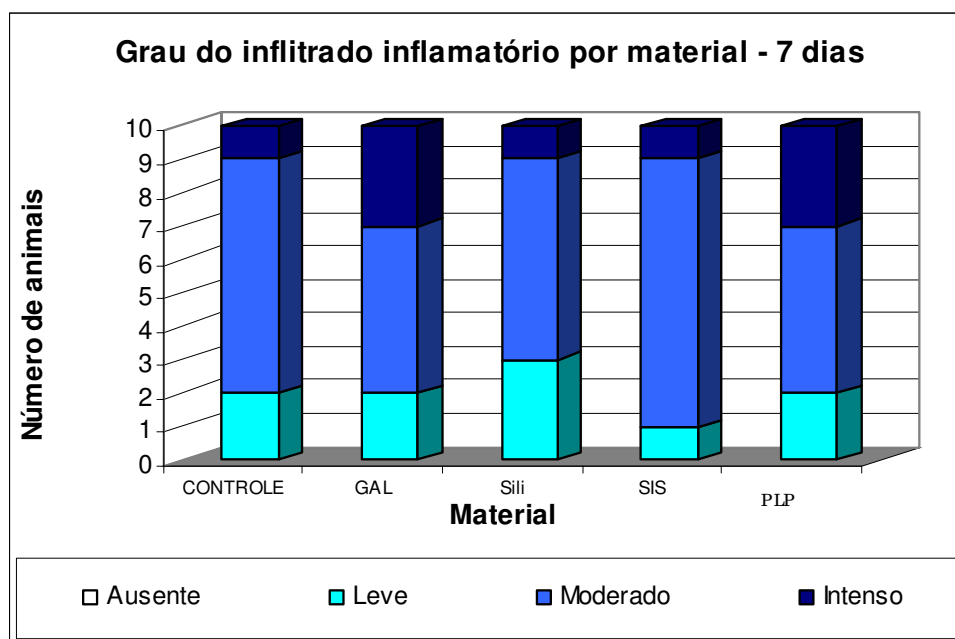
**Tabela 1** - Intensidade da reação inflamatória e sua correspondência à área ocupada no campo do microscópio.

| <b>Intensidade</b> | <b>Área</b> |
|--------------------|-------------|
| Ausente            | <5%         |
| Leve               | 5-25%       |
| Moderada           | 25-70%      |
| Intensa            | >70%        |

### 6.1.1 - Grau da inflamação

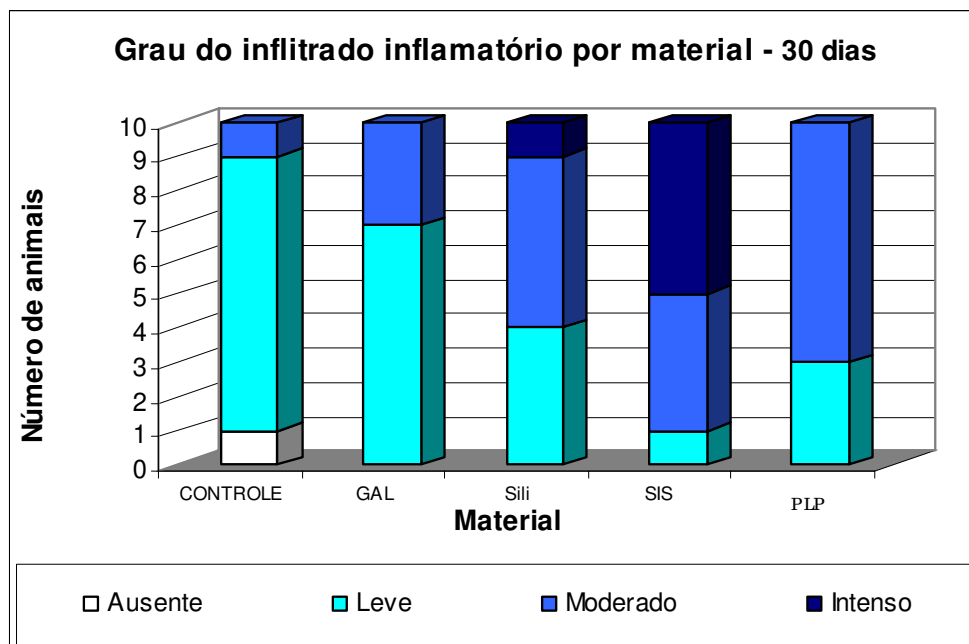
Os gráficos 1, 2 e 3 apresentam o grau do infiltrado inflamatório.

Abaixo de cada gráfico, identifica-se o valor  $p$  para o teste de Kruskal-Wallis.



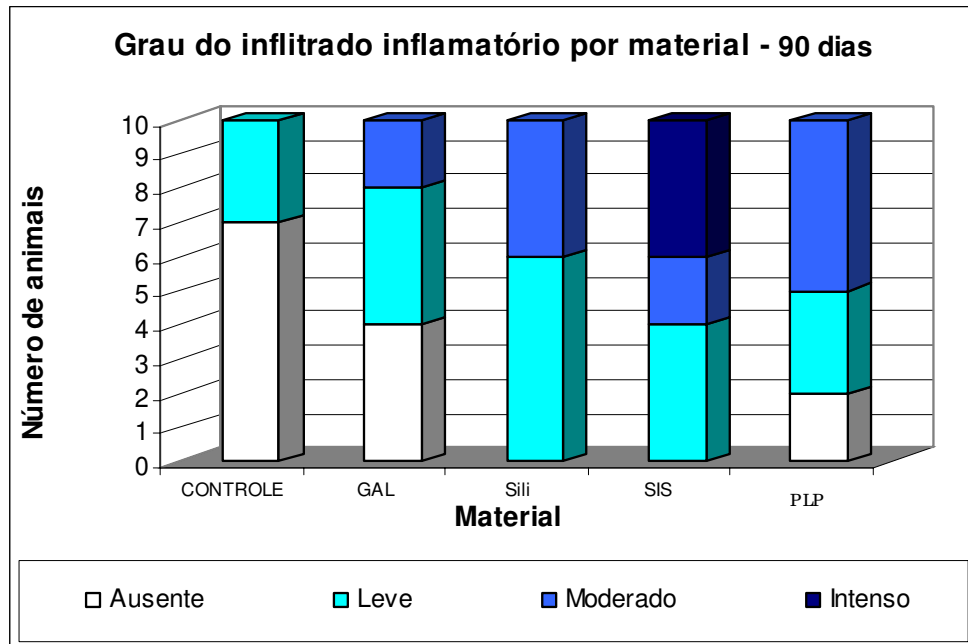
**Gráfico 1** - Grau do infiltrado inflamatório em 7 dias ( $p=0,748$ ).

Não ocorreram diferenças significativas entre os cinco materiais aos 7 dias em relação ao grau de inflamação ( $p=0,784$ ). Em todos os *slings* preponderou o grau moderado. Os copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e polipropileno monofilamentar apresentaram maior número de animais com inflamação intensa do que os demais, porém sem significância estatística. Dos nove animais com infiltrado inflamatório intenso, quatro eram do tipo granulomatoso simples, dois do tipo agudo/granulomatoso e três do tipo linfoplasmocitário/granulomatoso.



**Gráfico 2** - Grau do Infiltrado inflamatório em 30 dias ( $p < 0,001$ ).

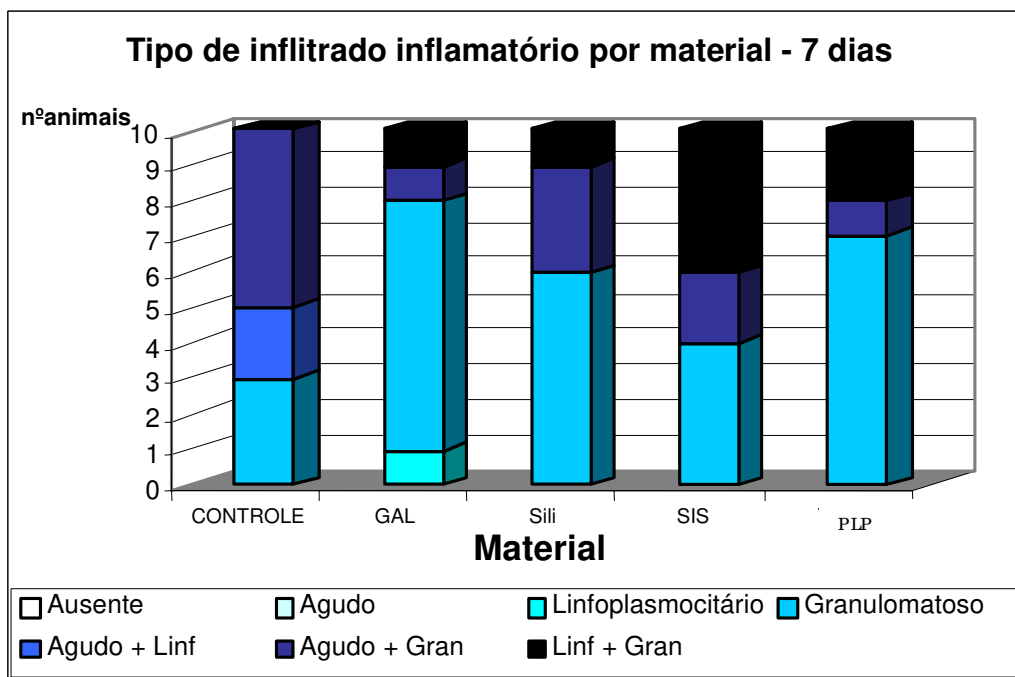
Aos 30 dias, houve diferença entre os materiais ( $p < 0,001$ ). Os graus leve e moderado ocorreram em 86% do total dos animais, em proporções semelhantes. Não ocorreu diferença significativa entre controle e os copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico, que apresentaram os graus mais baixos em relação aos demais. Os *slings* de silicone e polipropileno monofilamentar apresentaram intensidade moderada, sem diferenças entre si, porém diferiram dos demais. SIS produziu o maior grau de inflamação entre todos os materiais testados. Os infiltrado inflamatório intenso foi do tipo linfoplasmocitário/granulomatoso em 3 animais e granulomatoso simples em outros três.



**Gráfico 3** - Grau do infiltrado inflamatório em 90 dias ( $p=0,001$ ).

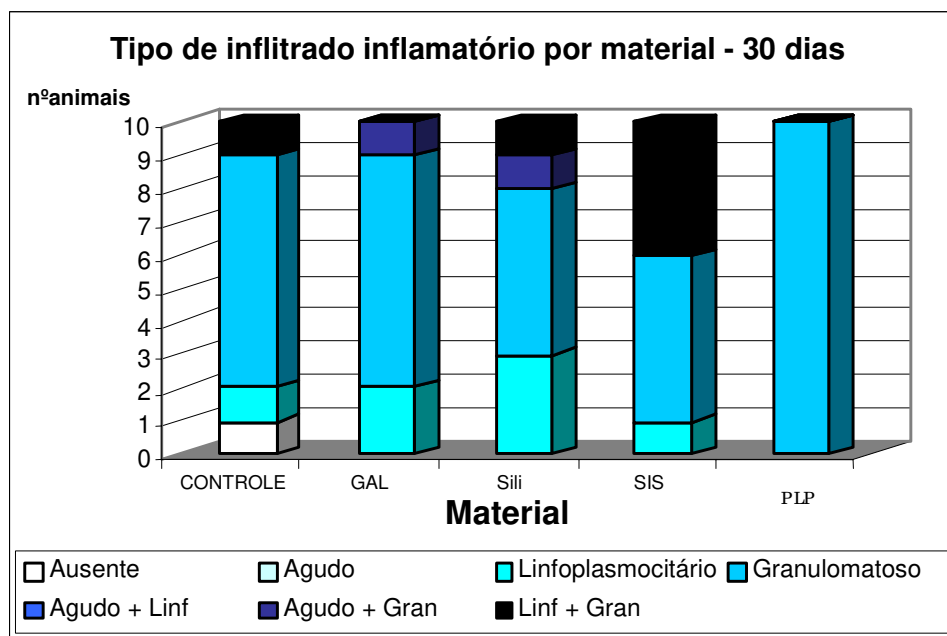
Aos 90 dias, ocorreram diferenças significativas entre os materiais utilizados ( $p=0,001$ ). O controle apresentou o menor grau de inflamação, seguido na ordem pelos materiais copolímeros de poligalactina, polipropileno monofilamentar, silicone (esses dois últimos não diferiram entre si), e finalmente SIS com grau maior.

### 6.1.2 - Tipo de infiltrado inflamatório



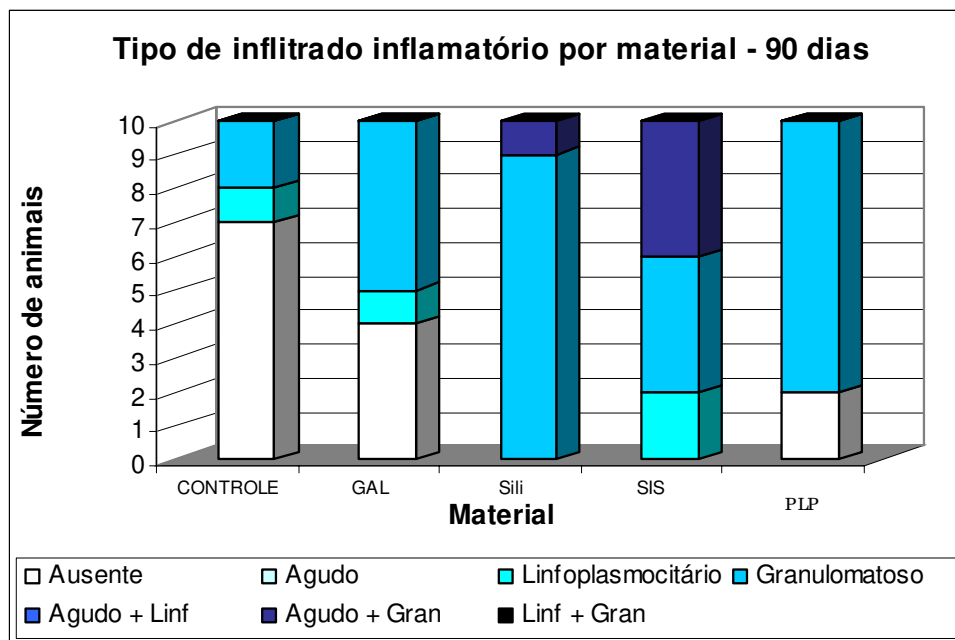
**Gráfico 4** - Tipo de Infiltrado inflamatório em 7 dias

Aos sete dias, todos os animais apresentaram algum tipo de infiltrado inflamatório. O tipo agudo não apareceu isoladamente, ao contrário, sempre combinado com outro tipos (granulomatoso ou linfoplasmocitário). O tipo mais frequente para o silicone, copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e polipropileno monofilamentar foi o granulomatoso. Para SIS foram frequentes o tipo granulomatoso e o linfoplasmocitário combinado com o granulomatoso. O grupo controle apresentou o tipo combinado agudo/granulomatoso. Do total de animais, 54% apresentaram infiltrado inflamatório granulomatoso. Considerando-se todos os animais com esse tipo de infiltrado, inclusive quando combinado, sua frequência chegou a 94%. O tipo linfoplasmocitário isolado apareceu apenas nos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico.



**Gráfico 5 - Tipo de Infiltrado inflamatório em 30 dias**

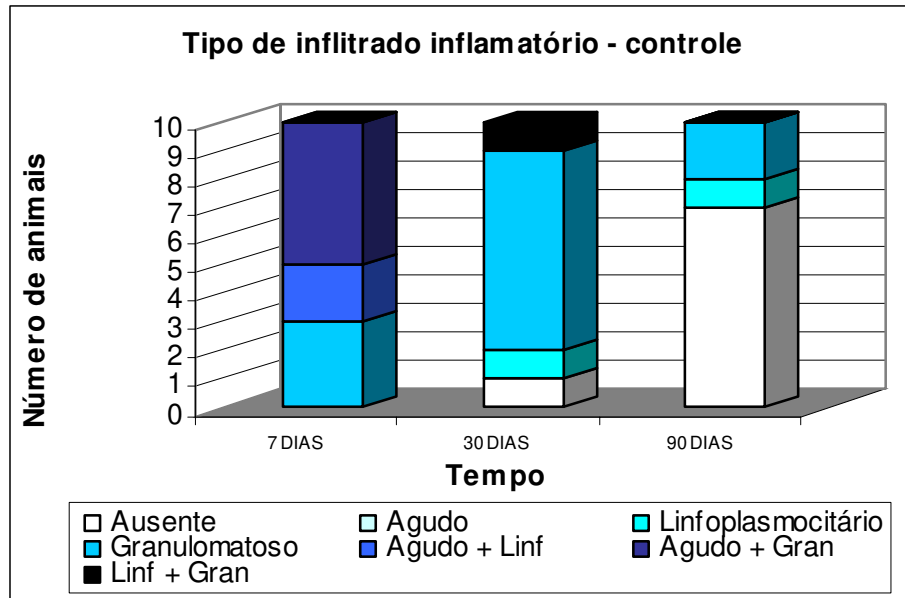
Aos 30 dias, apenas um animal não apresentou nenhum tipo de inflamação. Esse animal pertenceu ao grupo controle. O tipo agudo e combinado agudo/linfoplasmocitário não apareceram em nenhum dos materiais. O mais freqüente, para todos os materiais, foi o granulomatoso (presente em 68% dos animais). No controle e nos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico, a porcentagem de animais com esse infiltrado foi de 70% e, de 50% no SIS e no silicone. O tipo linfoplasmocitário ocorreu em todos os materiais, com maior freqüência aos 30 dias em relação a 7 dias, com exceção do polipropileno monofilamentar.



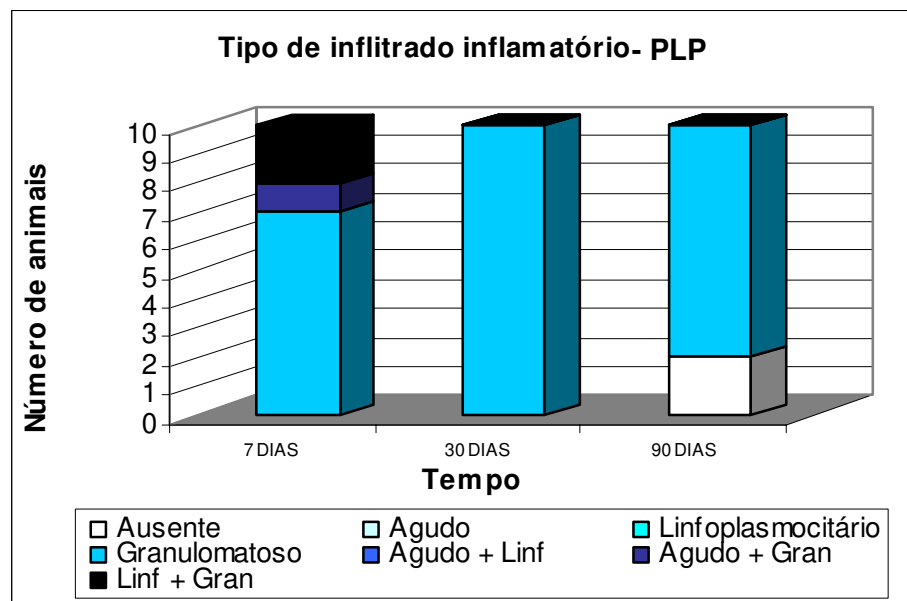
**Gráfico 6 - Tipo de Infiltrado inflamatório em 90 dias**

Aos 90 dias, treze animais (26%) não apresentaram nenhum tipo de reação inflamatória. Desses, 7 pertenciam ao grupo controle, 4 aos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e 2 ao polipropileno monofilamentar. Observou-se reação inflamatória em todos os animais dos grupos SIS e silicone. O tipo de infiltrado inflamatório mais freqüente foi o granulomatoso. O tipo linfoplasmocitário combinado não foi observado em nenhum material, porém surgiu isoladamente em quatro animais: um do grupo controle; um dos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico e dois do SIS. O tipo agudo não apareceu isoladamente. Apenas combinado com o granulomatoso, no silicone e no SIS, com maior freqüência nesse último.

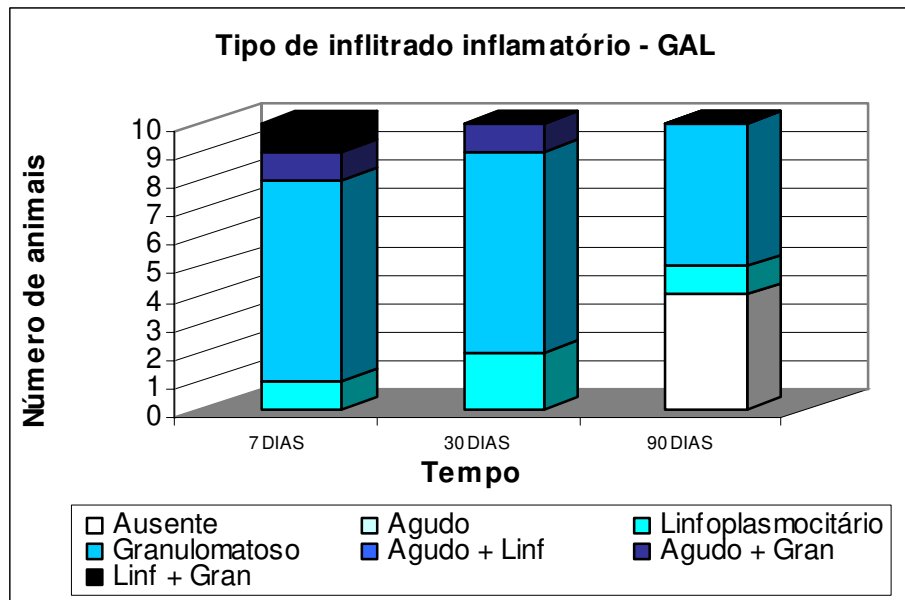
Os gráficos a seguir (7,8,9,10) mostram o tipo de infiltrado de cada material em função do tempo.



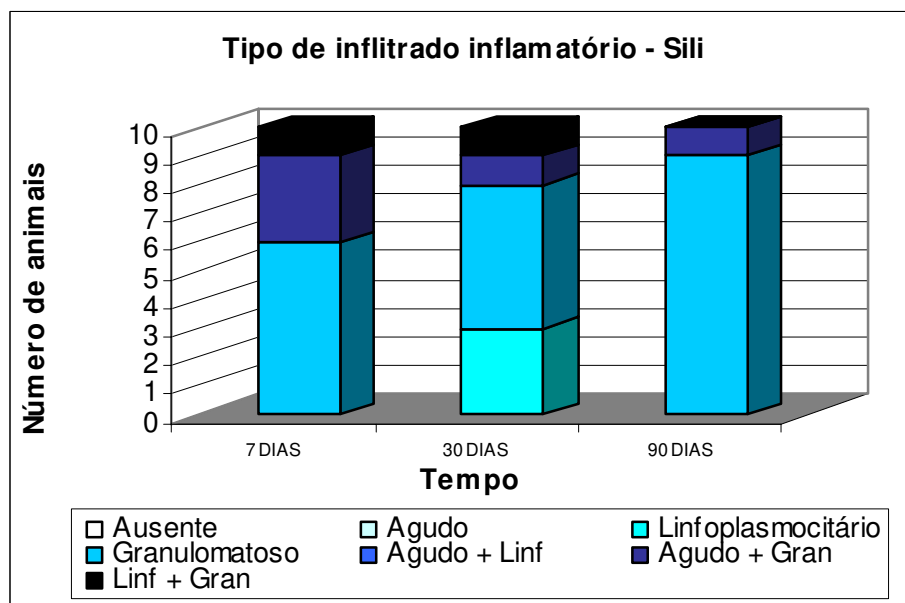
**Gráfico 7 - Infiltrado Inflamatório no controle**



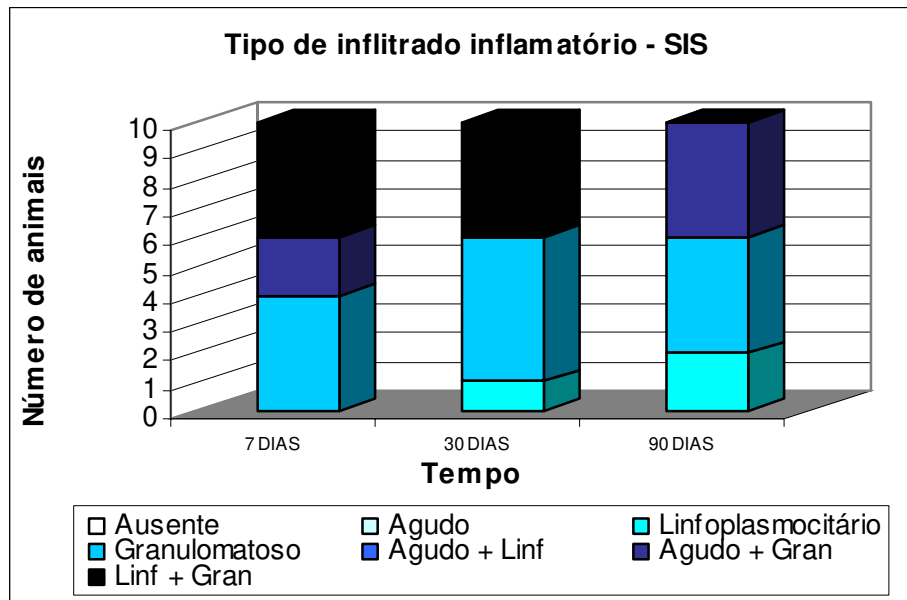
**Gráfico 8 - Infiltrado Inflamatório no polipropileno monofilamentar**



**Gráfico 9** - Infiltrado Inflamatório nos copolímeros de poligalactina com ácido poliglicólico



**Gráfico 10** - Infiltrado Inflamatório no silicone



**Gráfico 11 - Infiltrado Inflamatório no SIS**