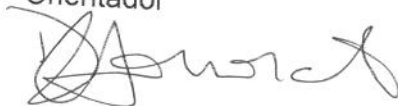


LUIZ GONZAGA DADALT FILHO

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área Neurologia.
Campinas, 21 de fevereiro de 2001.

Prof. Dr. Donizeti Cesar Honorato
Orientador



***ESTUDO EXPERIMENTAL COMPARATIVO DA REPARAÇÃO
NERVOSA COM SUTURA SOB TENSÃO, ENXERTO DE
NERVO E SEGMENTO DE VEIA PARA ALÍVIO DE TENSÃO:
AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA E BIOMECÂNICA***

CAMPINAS

2001

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

LUIZ GONZAGA DADALT FILHO

***ESTUDO EXPERIMENTAL COMPARATIVO DA REPARAÇÃO
NERVOSA COM SUTURA SOB TENSÃO, ENXERTO DE
NERVO E SEGMENTO DE VELA PARA ALÍVIO DE TENSÃO:
AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA E BIOMECÂNICA***

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

Orientador: Prof. Dr. Donizeti César Honorato

CAMPINAS

2001

NIDADE	B2
CHAMADA	T/UNICAMP
	D12e
FX	
ONTO	48312
	16.837/02
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	10/04/02
Nº CPD	

BIBID. 238354

CM00165626-9

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

D12e

Dadalt Filho, Luiz Gonzaga

Estudo experimental comparativo da reparação nervosa com sutura sob tensão, enxerto de nervo e segmento de veia para alívio de tensão: avaliação morfométrica e biomecânica / Luiz Gonzaga Dadalt Filho. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Donizeti César Honorato

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Nervos periféricos. 2. Suturas. 3. Nervos-suturas-estudos experimentais. I. Donizeti César Honorato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Donizeti Cesar Honorato

Membros:

1. Prof. Dr. Rino Ferreira da Silva

2. Prof. Dr. Angelo João Stopiglia

3. Prof. Dr. Heitor José R. Ulson

4. Profa. Dra. Vanda M^{te} G. Gonçalves

5. Prof. Dr. Donizeti Cesar Honorato

Curso pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 21 / 02 / 2001

DEDICATÓRIA

A meus pais, Luiz e Edir,

As minhas irmãs, Luisiana e Ailen,

A minha esposa, Eloísa

Aos meus filhos, Rhari e Luísa,

Com carinho.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, nosso pai, por me ter concedido saúde e acompanhar-me nesta pesquisa, fosse nas rodovias, laboratórios ou junto aqueles envolvidos com este trabalho. Pelos animais que utilizei experimentalmente (instrumentos de vossa vontade).

Ao Prof. Dr. Donizete César Honorato, pela orientação docente recebida neste trabalho e pela constante motivação.

Ao Prof. Dr. Ciro Ferreira da Silva, por me conceder a oportunidade de realizar o estudo morfométrico desta pesquisa no seu Laboratório de Neurobiologia, no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo, pela cooperação, presteza e dedicação profissional.

Ao Prof. Dr. Heitor J. R. Ulson, por permitir-me desenvolver sua idéia da técnica cirúrgica estudada nesta pesquisa; pela constante motivação e exemplos de humildade ; pelos seus ombros de gigante sobre quais cresci, pessoal e profissionalmente, e de onde pude ver como é bela a prática honesta e séria da cirurgia da mão; pelos constantes exemplos de cultura e de relacionamento social e familiar.

Ao engenheiro Tomaz Puga Leivas, por me ter aberto o Laboratório de Biomecânica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Universidade de São Paulo, em São Paulo, SP, para desenvolver os ensaios mecânicos desta pesquisa; pela constante orientação técnica e simpatia em receber-me, quando solicitado.

Ao Prof. Dr. Wilian Dias Belangero pelo incentivo no desenvolvimento deste trabalho e pelo prestígio aos amantes da cirurgia da mão.

Ao Prof. Dr. Gottfried Köberle pelo exemplo de guerreiro ao abraçar a profissão e realizá-la com dedicação e rigor científico, mesmo quando diante de dificuldades pessoais; pela constante prontidão em orientar-me nesta pesquisa e ao longo da minha formação acadêmica.

À Profa. Dra. Vanda Maria Gimenes Gonçalves pelo constante apoio e motivação recebidos, para desenvolver e terminar esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ângelo João Stopiglia pelos exemplos de trabalho e companheirismo na linha de pesquisa sobre regeneração de nervo periférico.

Aos Drs. Luiz Gonzaga Jacob, Luiz Gustavo Barbosa Ulson, João José Sabonge Neto, Vilnei Mattioli Leite e Fausto Laurito, pelo companheirismo neste trabalho e no convívio em pesquisas na cirurgia da mão e reparação nervosas.

Ao Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médica da UNICAMP ter-me aceito no curso de pós-graduação

Ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela permissão do uso do Laboratório de Técnica Cirúrgica LIM-26 nas cirurgias experimentais.

Aos senhores Willian Adalberto Silva e Ana Cristina de Moraes pelo persistente apoio técnico recebido nestes oito anos dentro do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP, e pelos exemplos de simplicidade e eficiência profissional .

Aos assistentes Srta. Josidelma Francisca de Souza, Sra. Juliana Justi, Srta. Márcia Maria Guerreiro, Sr. Juracir Gomes Ferreira, Sr. Geraldo José de Camargo e Sra. Duiva de Carvalho pelo apoio bibliotecário, de digitação e de computação gráfica recebidos durante o desenvolvimento deste trabalho.

Às Srtas. Raquel Lainatte, Raquel Simone Pires pelo apoio e colaboração na contagem e medição das fibras nervosas e pela orientação dentro do Laboratório de Neurobiologia, no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo.

	<i>Pág</i>
RESUMO	xxxv
1. INTRODUÇÃO	39
2. REVISÃO DA LITERATURA	43
2.1. Estrutura do nervo periférico.....	45
2.2. Alterações estruturais e classificação das lesões do nervo.....	49
2.3. Regeneração do nervo.....	52
2.4. Técnicas cirúrgicas usuais de reparação de perda de substância do nervo.....	63
2.4.1. Sutura término-terminal sob tensão (SST).....	64
2.4.2. Enxerto livre de nervo (ENX).....	66
2.4.3. Tubulização.....	68
2.5. Propriedades biomecânicas da sutura término-terminal sob tensão, do nervo e veia periférica íntegros.....	70
3. MATERIAL E MÉTODOS	73
3.1. Avaliação morfométrica.....	78
3.1.1. Modelo experimental em cães.....	78
3.1.2. Técnicas cirúrgicas de reparação.....	81
3.1.3. Sutura término-terminal sob tensão (SST).....	81
3.1.4. Enxerto livre de nervo autógeno (ENX).....	82
3.1.5. Reparação do nervo com segmento de veia (VEIA).....	83

3.1.6. Processamento para microscopia de luz e eletrônica.....	91
3.1.7. Morfometria.....	93
3.2. Avaliação biomecânica.....	95
3.2.1. Coleta e preparação dos corpos de prova.....	95
3.2.2. Ensaaios mecânicos.....	103
3.2.3. Diagramas força-deslocamento.....	105
3.3. Análise estatística.....	108
4. RESULTADOS.....	111
5. DISCUSSÃO.....	163
6. CONCLUSÕES.....	179
7. SUMMARY.....	183
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	187
9. OBRAS CONSULTADAS.....	213
10. APÊNDICE.....	217

	<i>Pág</i>
Tabela 1: Número de cães aproveitados para a avaliação morfométrica conforme o tempo de seguimento pós-operatório (mês), lado operado e a técnica cirúrgica.....	93
Tabela 2: Número de cães utilizados no ensaio mecânico segundo a estrutura e forma de distribuição.....	95
Tabela 3: Número de axônios mielínicos na região proximal dos nervos peroneiros comuns (<i>Nervi peroneus communis</i>) reparados e dos controles, após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.....	113
Tabela 4: Número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns nas regiões proximal e distal dos nervos reparados, e o respectivo diferencial relativo (%) segundo a técnica utilizada, após 3 meses de seguimento pós-operatório.....	115
Tabela 5: Número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns nas regiões proximal e distal dos nervos reparados, e o respectivo diferencial relativo (%) segundo a técnica utilizada, após 6 meses de seguimento pós-operatório.....	117
Tabela 6: Diâmetro médio(μm) dos axônios amielínicos, após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	119
Tabela 7: Diâmetro médio(μm) dos axônios amielínicos, após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	120

Tabela 8:	Diâmetro médio(μm) dos axônios mielínicos após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	122
Tabela 9:	Diâmetro médio(μm) dos axônios mielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	123
Tabela 10:	Diâmetro médio(μm) das fibras mielínicas após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	125
Tabela 11:	d Diâmetro médio(μm) das fibras mielínicas após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	126
Tabela 12:	Espessura média(μm) das bainhas de mielina após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	128
Tabela 13:	Espessura média(μm) das bainhas de mielina após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.....	129
Tabela 14:	Medidas descritivas da razão 'G' média após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.	131
Tabela 15:	Medidas descritivas da razão 'G' média após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.	132
Tabela 16:	Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região proximal (fp) após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada.....	134

Tabela 17:	Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região proximal (fp) após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada.....	135
Tabela 18:	Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das técnicas, em cada parâmetro na região proximal (fp) após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.....	136
Tabela 19:	Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região distal (fd) após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada.....	137
Tabela 20:	Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região distal (fd) após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada.....	138
Tabela 21:	Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das técnicas em cada parâmetro, na região distal (fd), após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.....	139
Tabela 22:	Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das regiões proximal (fp) e distal (fd) em cada técnica, após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.....	140
Tabela 23:	Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do nervo peroneiro comum (<i>Nervus peroneus communis</i>) íntegro.....	151
Tabela 24:	Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do ramo cranial da veia safena lateral (<i>Ramus cranialis</i> da Vena <i>saphena laterais</i>) íntegra.....	152
Tabela 25:	Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do nervo peroneiro comum reparado com a sutura término-terminal sob tensão (SST).....	153

Tabela 26:	Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do nervo peroneiro comum reparado com o segmento do ramo cranial da veia safena lateral.....	154
Tabela 27:	Resumo estatístico, média $\pm$ desvio-padrão (erro padrão da média), das características mecânicas à tração: resistência (N), deformação específica (%) e Rigidez (N/m) no limite de elasticidade, e resistência (N) e deformação específica (%) no limite de resistência das neurorrafias realizadas com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia.....	155
Tabela 28:	Tabela de valores da resistência máxima (N) e deformação máxima (%) entre as reparações de nervo com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia aberto longitudinalmente (VEIA).....	156
Tabela 29:	Tabela de valores da resistência elástica (N), deformação elástica (%) e rigidez (N/m), entre as reparações de nervo com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia aberto longitudinalmente (VEIA).....	157

	<i>Pág</i>
Figura 1: Vias de acesso ao nervo peroneiro comum (<i>Nervus peroneus communis</i>) e ramo cranial da veia safena lateral (<i>Ramus cranialis da Vena saphena lateralis</i>).....	79
Figura 1A: Plano cirúrgico do ao nervo peroneiro comum no nível anatômico em que se realizaram as neurorrafias e a retirada do segmento de nervo íntegro que serviu de controle.....	80
Figura 2: Neurectomia segmentar no terço médio do nervo peroneiro comum de cão, cujo membro pélvico encontra-se em flexão (quadril e joelho).....	82
Figura 3: Exposição do ramo cranial da veia safena lateral.....	84
Figura 3A: Segmento do ramo cranial da veia safena lateral, de 15 mm de comprimento.....	85
Figura 3B: Abertura longitudinal do segmento do . ramo cranial da veia safena lateral.....	86
Figura 4: Posicionamento do segmento de veia para início da sua sutura no coto distal do nervo.....	88
Figura 4A: Aproximação dos cotos do nervo peroneiro comum que sofreu perda de substância, com tração axial do conjunto ‘segmento de veia e coto distal’ do nervo, no sentido proximal.....	89
Figura 5: Representação esquemática da técnica cirúrgica proposta para reparação da perda de substância de nervo periférico, utilizando um segmento de veia autógeno aberto longitudinalmente.....	90
Figura 6: Ensaio mecânico. Fase inicial da tração axial do ramo cranial da veia safena lateral.....	98

Figura 6A:	Deformação do ramo cranial da veia safena lateral, submetido à tração axial. O corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras.....	99
Figura 7:	Teste de tração axial no nervo peroneiro comum íntegro. O corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras.....	100
Figura 8:	Teste de tração axial nervo peroneiro comum reparado com a sutura término-terminal sob tensão. Corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras.....	101
Figura 9:	Teste de tração axial no nervo peroneiro comum reparado com o segmento de veia aberto longitudinalmente. O corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras, e os cotos do nervo permanecem aproximados pela contenção exercida pelo segmento da veia.....	102
Figura 10:	Máquina universal de ensaios mecânicos Kratos K-5002 e registrador gráfico Servogor 790 BBC Goerz-Metrawatt, com os quais testamos os corpos de prova e obtivemos os diagramas de força-deslocamento.....	104
Figura 11:	Paquímetro quadrimensional digital Mitutoyo Digimatic 500/215 com o qual medimos o comprimento útil e a largura dos corpos de prova.....	107
Figura 12:	Dispersão do número de axônios mielínicos na região proximal dos nervos peroneiros comuns (<i>Nervi peroneus communis</i>) de cães, e de nervos contralaterais normais (controles), após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.....	114

Figura 13:	Dispersão da diferença relativa do número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns de cães, proximal e distal à região reparada, após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada. Não houve diferença significativa entre as técnicas (SST x VEIA, p valor = 0,47, teste de Mann-Whitney; ENX x VEIA, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 prova de Wilcoxon para amostras relacionadas).....	116
Figura 14:	Dispersão da diferença relativa do número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns de cães, proximal e distal à região reparada, após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada. Não houve diferença significativa entre as técnicas (SST x VEIA, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 prova de Wilcoxon para amostras relacionadas).....	118
Figura 15:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios amielínicos após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas.....	121
Figura 16:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielínicos após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas.....	124
Figura 17:	Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas.....	127
Figura 18:	Dispersão da espessura média das bainhas de mielina, entre os meses de seguimento pós-operatório (3 e 6 meses), segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas.....	130

Figura 19:	Dispersão da razão ‘G’ média, nos meses de seguimento pós-operatório (3 e 6 meses), segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas.....	133
Figura 20:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios amielínicos após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	141
Figura 21:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielínicos após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	142
Figura 22:	Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	143
Figura 23:	Dispersão da espessura média das bainhas de mielina após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	144
Figura 24:	Dispersão da razão ‘G’ média após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	145
Figura 25:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios amielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	146
Figura 26:	Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	147
Figura 27:	Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	148

Figura 28:	Dispersão da espessura média das bainhas de mielina após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	149
Figura 29:	Dispersão da razão 'G' média após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas.....	150
Figura 30:	Resistência (N), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA).....	158
Figura 31:	Deformação (m), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA).....	159
Figura 32:	Rigidez (N/m), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA).....	160
Figura 33:	Resistência (N), no limite de resistência, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA).....	161
Figura 34:	Deformação (m), no limite de resistência, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA).....	162



RESUMO

No decorrer do século vinte, especialmente após as grandes guerras mundiais, muitas informações foram acrescentadas sobre a reparação de perda de substância nervosa. Porém, a despeito de todo o conhecimento adquirido, este problema continua sendo um dos maiores desafios na microcirurgia reconstrutiva. Os objetivos deste trabalho experimental foram: 1. desenvolver uma técnica cirúrgica inédita de reparação de perda de substância neural de 10 mm em média, do nervo peroneiro comum (*Nervus peroneus communis*) de cão (*Canis familiaris*); 2. avaliar os resultados de morfometria obtidos após a reparação de perda de substância do nervo com a técnica cirúrgica proposta e compará-los aos conseguidos com a sutura término-terminal sob tensão e com o do enxerto livre de nervo autógeno; 3. comparar o comportamento de biomecânica de nervos reparados com a técnica proposta, aos do enxerto livre de nervo autógeno e ao da sutura término-terminal sob tensão. A técnica proposta utiliza um segmento de veia autógeno aberto longitudinalmente, ramo cranial da veia safena lateral (*Ramus cranialis da Vena saphena lateralis*), para aproximação dos cotos e alívio de tensão na interface de aposição. Comparamos os resultados de morfometria obtidos nas reparações realizadas com a técnica cirúrgica proposta (n=8), sutura término-terminal sob tensão (n=8) e enxerto livre de nervo autógeno (n=8). Utilizamos nervos íntegros como controle (n=8), e os tempos de seguimento pós-operatório foram de 3 e 6 meses. Após estes períodos realizamos a análise morfométrica dos nervos, empregando um sistema computadorizado que permitiu a contagem do número total de axônios mielínicos. Posteriormente, com um sistema semi-automático, medimos as áreas e os perímetros dos axônios mielínicos, amielínicos e as espessuras das bainhas de mielina previamente registrados em fotos de cortes ultrafinos transversais, aumentados 5.640X. Comparamos, também, os comportamentos de biomecânica dos nervos peroneiros comuns submetidos a cargas de tração longitudinal que foram reparados com a técnica cirúrgica proposta (n=19) ou com a sutura término-terminal sob tensão (n=19). Os resultados mostraram não haver diferença significativa no número de axônios mielínicos e razões 'G', entre os nervos reparados com a técnica cirúrgica proposta ou com a sutura término-terminal sob tensão ou com o enxerto livre de nervo autógeno. Mostraram, também, que a técnica que utiliza o segmento de veia aberto longitudinalmente propicia rigidez superior e resistência máxima, pelos menos, duas vezes acima da sutura término-terminal sob tensão. Concluímos que a reparação de perda de substância de neural de 10

mm em média, com enxerto venoso, proporciona resultados de morfometria semelhantes aos da sutura término-terminal sob tensão e aos do enxerto livre de nervo autógeno, e que ela oferece maior segurança mecânica às reparações de perdas de substância sujeitas a forças de tração longitudinal.



1. INTRODUÇÃO

A lesão nervosa continua sendo um grande problema na microcirurgia reconstrutiva e importante fonte de incapacidade crônica (DAGUM, 1998; BRANT, DAHLIN, LUNDBOG, 1999).

A lesão de nervo é uma grande fonte de incapacidade crônica, porque, deixa seqüela funcional em 45 a 75% das vezes, particularmente, alterações sensitivas. (PEACOCK & PROCTOR 1977; VISSER *et al.*, 1980; LJUNDBERG *et al.*, 1999).

Estatisticamente, 99% das lesões de nervo em civis são causados por vidro ou faca, comprometendo o punho ou a mão em 95% das vezes (SMITH, 1986). Em 45 % das lesões de nervo estão acompanhadas de algum dano vascular (SMITH *et al.*, 1974; NICHOLS & LILLEHEI, 1988) sendo que esta não influencia decisivamente na regeneração nervosa (GELBERMANN *et al.*, 1979).

A regeneração do nervo reparado cirurgicamente depende de múltiplos fatores intrínsecos e extrínsecos ao nervo e pode ser beneficiada por estratégias técnicas facilitadoras de crescimento axonal e pela reparação cirúrgica primária (FU & GORDON, 1997).

O mérito da reparação primária é controverso e situação clínica ótima para executá-la é raramente observada (LJUNDBERG *et al.*, 1999). Quando a sutura término-terminal é impossível de ser utilizada devido a distância entre os cotos, esta dificuldade deve ser superada com algum recurso de técnica cirúrgica, e o clássico método empregado é o enxerto livre de nervo autógeno, com sutura epi-epineural (EDSHAGE, 1964; MILLESI, 1981a,b,c). Uma das principais conveniências deste método é a eliminação da tensão na zona da sutura. Mas a insuficiência de áreas doadoras, a morbidade, o sacrifício de uma região anatômica de inervação normal e as dificuldades encontradas pelos axônios em regeneração para progredirem através dos locais das rafia e do enxerto propriamente dito (MILLESI, 1981a,b), têm motivado cirurgiões a encontrar a técnica cirúrgica reconstrutiva que evite as referidas inconveniências e que proporcione acurada regeneração nervosa e melhores resultados clínicos (WATCHMAKER & MACKINNON, 1997).

A tubulização (FIELDS & ELLISMAN, 1986a,b) é uma das alternativas de reparação de perda de substância neural, permitindo a manipulação e o monitoramento do microambiente da regeneração (CHIU, 1999; DA SILVA, 1987).

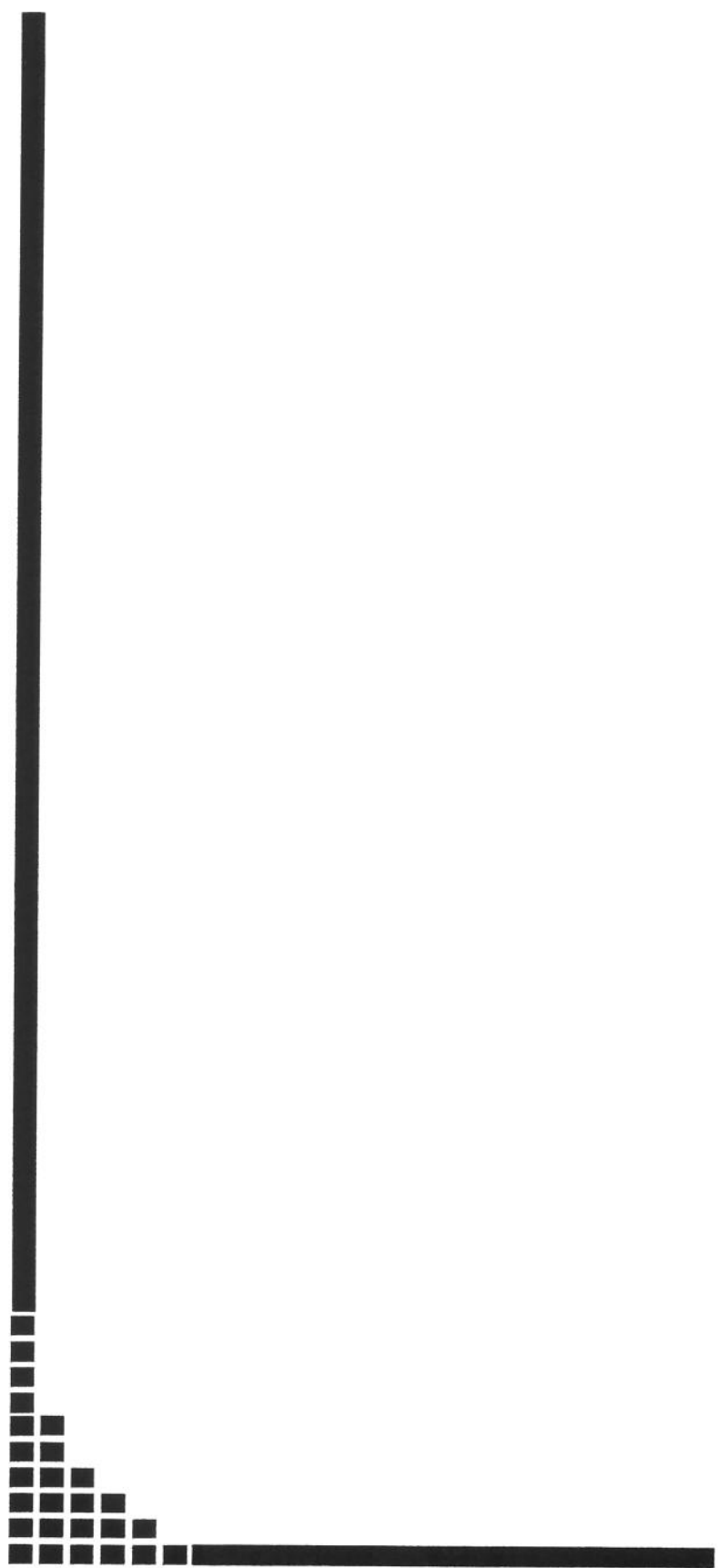
A veia autógena é uma outra possibilidade técnica de reparação nervosa, e serve como condutora biológica favorável à regeneração axonal (RICE & BERSTEIN, 1984; CHIU, 1999). Suas propriedades elásticas, contudo, são inexploradas para aproximar os cotos de nervo e aliviar a tensão na interface de aposição.

Os objetivos deste trabalho experimental foram:

1. Desenvolver uma técnica cirúrgica de reparação de perda de substância de nervo, (10 mm em média) utilizando um segmento de veia autógeno aberto longitudinalmente, para aproximá-los e aliviar a tensão na interface de aposição dos cotos neurais.

2. Avaliar a morfometria dos axônios e fibras nervosas obtidas na reparação de perda de substância de nervo (10 mm em média) empregando a técnica proposta e compará-la à conseguida através da com a sutura término-terminal sob tensão ou o enxerto livre de nervo autógeno.

3. Avaliar o comportamento de biomecânica da técnica cirúrgica proposta e compará-lo ao da sutura término-terminal sob tensão e ao do enxerto livre de nervo autógeno.



2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ESTRUTURA DO NERVO

Anatomicamente, o tecido nervoso de vertebrados é constituído pelo sistema nervoso central (encéfalo e medula espinhal) e pelo sistema nervoso periférico (gânglios e nervos). No homem, partindo de cranial para caudal, há 31 pares de raízes ventrais e dorsais que se unem para formar os nervos espinhais. Estes nervos, após um curto trajeto, bifurcam-se em dois ramos, um dorsal e outro ventral que, em continuidade, constituem os nervos.

O nervo é formado por uma população de fibras nervosas, mielínicas e amielínicas, vasos sanguíneos, linfáticos, tecido conjuntivo e células de suporte (glia), derivadas do ectoderma. Estes constituintes variam de proporção em um mesmo nervo, dependendo do nervo, do seu nível anatômico e ainda entre indivíduos (SUNDERLAND, 1991c).

O neurônio é formado pelo corpo celular ou centro trófico, pelo seu axônio envolvido pela bainha de mielina e por arborizações dendríticas. Os corpos celulares dos neurônios do nervo localizam-se ou no corno ventral da medula espinhal (motoneurônios), ou no gânglio sensitivo do ramo dorsal (neurônios sensitivos). O axônio contido no nervo origina-se de uma estrutura piramidal do corpo celular denominada de cone ou hilo de implantação e progride distalmente por alguns milímetros (mm) ou até mais de metro (m) (DANIEL & TERZIS, 1977a). Ele tem forma cilíndrica, afunila-se gradualmente no sentido periférico, e apresenta locais de estreitamento transitório no seu diâmetro devido à configuração da fibra nervosa, (nódulos de Ranvier, e incisuras de Schmidt-Lantermann). Excluindo-se estes locais, o axônio tem diâmetro variável de 0,5 a 10 micrômetros (μm) (SUNDERLAND, 1991a). A fibra nervosa é a unidade condutora do nervo, sendo constituída pelo axônio, bainha de mielina (no caso dos axônios mielínicos), citoplasma e núcleo da célula de Schwann, lâmina basal da célula de Schwann e fibras colágenas do endoneuro, sequencialmente. Estes dois últimos componentes formam a parede que limita externamente a fibra nervosa e constituem o tubo endoneural. A fibra pode ser mielínica ou amielínica, dependendo da relação entre o axônio e a bainha de mielina (LUNDBORG, 1988a).

As células de Schwann estão dispostas em uma sequência longitudinal ao longo de toda superfície do axônio, encontrando-se uma com a outra a cada nódulo de Ranvier, distanciados, nas fibras mais largas, a cada 2 mm, (OH,1993).

Os nervos são geralmente mistos, compostos por fibras motoras (eferentes, mielínicas) e fibras sensitivas (aférentes, predominantemente amielínicas). Fibras motoras variam de diâmetro entre 2 e 20 μm , sendo que as de maior calibre inervam as fibras musculares extra-fusais e as de menor calibre as fibras musculares intra-fusais de certos músculos. Fibras sensitivas são predominantemente amielínicas embora em muito menor número sejam mielínicas, variando estas últimas de 1,5 a 20 μm de diâmetro. As fibras amielínicas ou com pouca mielina predominam nos nervos sensitivos e terminam livremente na periferia ou em órgãos receptores especializados. As fibras cutâneas contidas nos nervos cutâneos conduzem estímulos de tato, pressão, dor e temperatura e possuem terminações na pele, nos tecidos superficiais e nas fáscias profundas. As fibras sensitivas profundas, contidas nos ramos profundos de nervos mistos, têm suas terminações em músculos, tendões, estruturas peri-articulares, tecido conjuntivo e ósseo. Estas fibras conduzem estímulos de pressão, dor, temperatura, estiramento e tensão. As fibras simpáticas, através de ramos superficiais e profundos de nervos mistos, inervam vasos, músculos, capilares e estruturas glandulares (SUNDERLAND, 1991a).

A classificação das fibras nervosas em A, B ou C, baseia-se nas propriedades das mesmas, especialmente na velocidade de condução do impulso nervoso e no seu diâmetro. Conforme esta classificação, as fibras pertencentes ao grupo A são somáticas, aferentes e eferente, com diâmetro de 2 a 20 μm , e velocidade de condução de 10 a 120 metros por segundo (m/s). As do grupo B são fibras cujo diâmetro varia de 1,5 a 3 μm , e velocidade de condução de 3 a 15 m/s, pré-ganglionares simpáticas. As do grupo C são fibras com diâmetros menores do que 2 μm , pós-ganglionares simpáticas ou nociceptoras que conduzem estímulos com velocidades entre 0,5 e 2 m/s (SUNDERLAND, 1991a).

A principal função do nervo é conduzir o potencial de ação (excitação), cuja velocidade está relacionada ao diâmetro da fibra. Nas amielínicas a velocidade é igual à raiz quadrada do diâmetro da fibra e nas mielínicas é igual ao produto do diâmetro externo da fibra mielínica por um fator conversor, variável entre nervos e animais. Por exemplo, esse fator é de 4,4 para o nervo sural humano e 6 para o nervo safeno do gato (OH, 1993).

As fibras do nervo estão contidas em um compartimento de tecido conjuntivo, o endoneuro, constituído de fibras colágenas, fibroblastos, vasos sanguíneos, ocasionais mastócitos, macrófagos e células de Schwann (DANIEL & TERZIS, 1977a). No endoneuro, as fibras colágenas estão intimamente relacionadas ao redor de cada fibra nervosa formando a parede de suporte do tubo endoneural. As fibras nervosas têm curso ondulado e tortuoso ao longo do nervo e estão agrupadas e contidas por uma membrana envoltória forte, o perineuro, formando fascículos. Esta membrana protege o conteúdo do espaço endoneural e age como barreira protetora a traumas externos (LUNDBORG, 1988a). A espessura do perineuro guarda uma relação linear com o diâmetro do fascículo, e varia entre 1,3 a 100 μm (THOMAS, 1966; SUNDERLAND, 1990).

Os fascículos não estão dispostos paralelamente ao longo do nervo e sim na forma de plexo. Nenhum fascículo progride independentemente sozinho ao longo de todo o nervo. O maior comprimento de nervo com padrão fascicular constante é de 15 a 20 mm (SUNDERLAND, 1945; SUNDERLAND, MARSHALL, SWANEY, 1959; SUNDERLAND, 1991b).

Ao longo do nervo existem diferentes padrões de organização dos fascículos (SUNDERLAND, 1990, 1991b). O tipo A, polifascicular, tem agrupamento funcional e múltiplos plexos anastomosados entre si. O tipo B, polifascicular, tem agrupamento funcional. O tipo C, polifascicular, com dois grupos funcionais separados entre si e com diferentes funções. O tipo D, polifascicular, com grande quantidade de grupos funcionais paralelos entre si, porém, sem diferenciação funcional (ZANCOLLI & COZZI, 1993).

Em uma área de secção transversal, o percentual de tecido fascicular varia entre 30 e 60 %, dependendo do nervo e do indivíduo (SUNDERLAND, 1991b). Dentro do nervo os fascículos ou grupos de fascículos são envolvidos pelo seu perineuro e estes embebidos e protegidos pelo epineuro interno. Todo este conjunto é contido pelo epineuro externo. O epineuro é composto de tecido adiposo, colágeno e ocasionais fibras elásticas, além de linfáticos e vasos sanguíneos. As camadas do epineuro interno interpõem-se por entre os fascículos e os mantêm intimamente próximos. A quantidade de epineuro do nervo é variável conforme o nervo e o seu nível anatômico. Geralmente, em uma área de secção transversal a quantidade de epineuro do nervo varia entre 30 e 70 %, sendo maior, quanto menores e mais numerosos forem os fascículos (LUNDBORG, 1988a; SUNDERLAND, 1991b,c).

Os vasos linfáticos do nervo formam uma rede capilar no epineuro e drenam para nódulos linfáticos regionais. Não há linfáticos dentro dos fascículos. Neste local eles são substituídos por espaços endoneurais entre as fibras nervosas e lamelas de perineuro (SUNDERLAND, 1991d).

Os vasos sanguíneos do nervo apresentam um padrão de orientação longitudinal e são comunicantes entre si através de numerosas anastomoses, formando uma rede integrada, porém, funcionalmente independente (ADAMS, 1942; EDSHAGE, 1964). A vascularização é dividida em sistema intrínseco, constituído por plexos vasculares no epineuro, perineuro e endoneuro, e sistema extrínseco, constituído por vasos segmentares regionais que chegam ao nervo em vários níveis ao longo do seu curso (LUNDBORG, 1970, 1975; LUNDBORG, 1988a). Vênulas e arteríolas estão presentes tanto no epineuro externo como no interno, assim como entre os fascículos. Os vasos epineurais anastomosam-se intimamente com o plexo vascular perineural através de vasos individuais situados em vários níveis de profundidade, entre as camadas lamelares do perineuro. Estes vasos, usualmente, caminham longitudinalmente e podem percorrer longa distância antes de perfurarem a camada perineural mais interna (LUNDBORG, 1988a, 1970).

O sistema extrínseco é geralmente tortuoso, o que lhe confere a característica de grande reserva de comprimento permitindo alterações na posição do nervo antes da ocorrência de estrangulamento vascular (LUNDBORG, 1977).

O plexo vascular endoneural consiste de capilares, arteríolas e vênulas, caracterizado pela orientação longitudinal e formação de voltas em diferentes planos. A rede microvascular endoneural tem um calibre grande, sobretudo se comparado com o da musculatura esquelética (BELL & WEDDELL, 1982, 1984).

2.2. ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E CLASSIFICAÇÃO DAS LESÕES DO NERVO

Dependendo do tipo, intensidade e duração da agressão, o nervo pode sofrer comprometimento variado, desde alterações puramente funcionais, como o bloqueio da condução do impulso nervoso, até a perda completa da sua integridade estrutural. A lesão pode ser precisamente limitada a um curto segmento ou envolver extensões consideráveis do nervo. O nervo responde à agressão basicamente de duas formas: com desmielinização e remielinização, nas agressões menos intensas e com degeneração nas formas mais severas. As alterações estruturais do nervo podem ser decorrentes de agressões mecânicas, térmicas, químicas e isquêmicas (LUNDBORG, 1988b; SUNDERLAND, 1991f).

Nas agressões menos intensas, as alterações no local do trauma podem ser puramente metabólicas (iônicas), sem nenhuma modificação patológica estrutural, implicando somente no bloqueio na condução do impulso nervoso por tempo limitado e curto. Porém, pode haver também um desarranjo estrutural e local da mielina, com posterior remielinização. Neste tipo de agressão a continuidade do axônio entre seu corpo celular e o órgão alvo da inervação é sempre preservada. A fibra nervosa continua respondendo à estimulação elétrica, proximal e distalmente ao local comprometido (LUNDBORG, MYERS, POWELL, 1983; SUNDERLAND, 1991c).

Nas agressões mais intensas, ocorre reação inflamatória e a fibra nervosa ou todo o nervo é lesado, podendo ocorrer a separação dos seus constituintes e a interposição de plasma sanguíneo, precedentes de uma matriz com fibrina ou fibronectina, que serve de substrato para a regeneração axonal (LE BEAU, ELLISMAN, POWELL, 1988). Os fibroblastos, células de Schwann e endoteliais proliferam-se, provenientes dos segmentos proximal e distal do nervo, e migram sobre a matriz de fibrina (THOMAS, 1966). A união dos prolongamentos das células de Schwann, proximais e distais, através da matriz de fibrina, forma cordões lineares ou cordões de Büngner (VON BÜNGNER, 1891; GUTH, 1956), dentro dos quais os brotamentos de axônios progridem no sentido do coto distal do nervo.

Excluídas as lesões em que ocorre somente o bloqueio transitório da condução do impulso nervoso, as alterações proximais ao local da agressão podem envolver a fibra nervosa, o corpo celular e sinapses, conforme a agressão, nível anatômico em relação ao corpo celular, tipo e tamanho do neurônio, espécie, entre indivíduos e idade (SUNDERLAND, 1991g,h).

As alterações degenerativas nas fibras nervosas progridem até um ou poucos segmentos internodais proximais ao local da agressão, dependendo da intensidade desta agressão (RAMÓN y CAJAL, 1928). As células de Schwann degeneram-se, proximalmente, numa distância menor do que a do axônio e a da mielina, restando um curto segmento de tubo endoneural. Caso o corpo celular do neurônio morra, todas as fibras nervosas acima do local da agressão sofrem degeneração Walleriana (SUNDERLAND, 1991g).

O corpo celular pode recuperar-se, mesmo que incompletamente, ou degenerar-se definitivamente. Caso recupere-se, os axônios mielínicos e amielínicos reorganizam suas membranas plasmáticas e começam a formar brotamentos axonais ou neuritos (BRAY & AGUAYO, 1975; YAWO & KUNO, 1983). Os neuritos dos axônios mielínicos formam-se no nível dos nódulos de Ranvier mais próximos ao local da agressão (McQUARRIE, 1985; MELLER, 1987).

Excetuando-se as situações onde ocorre somente o bloqueio da condução do impulso nervoso, após o trauma, o segmento distal do nervo sofre a degeneração Walleriana (WALLER, 1850). Os primeiros sinais da degeneração axonal surgem poucas horas após a lesão. Em torno de 12 dias os tubos endoneurais sofrem redução dos seus calibres, sendo esta progressivamente maior, até o terceiro mês. Esta redução deve-se à desintegração e remoção do axônio e da mielina (SUNDERLAND, 1991g).

As lesões do nervo são classificadas por Seddon em três estágios conforme a extensão das alterações estruturais ocorridas nos componentes do nervo. São estes: a neuropraxia, a axonotmese e a neurotmese (SEDDON, MEDAWAR, SMITH, 1943).

Na neuropraxia ocorre interrupção temporária da condução do impulso nervoso por desarranjo metabólico transitório na bainha de mielina, decorrente de isquêmica, porém, não há degeneração Walleriana. A condução é restaurada assim que o desarranjo é corrigido. Neste estágio, a continuidade do axônio entre o seu corpo celular e o órgão alvo mantém-se preservada. As fibras nervosas continuam respondendo à estimulação elétrica, tanto proximal quanto distalmente ao local do segmento afetado, embora, o potencial de ação possa estar reduzido e a velocidade de condução diminuída (SUNDERLAND, 1991e). As lesões classificadas como neuropraxias são reversíveis e a recuperação ocorre em alguns dias ou semanas (TROJABORG, 1970).

O estágio axonotmese é a perda de continuidade dos axônios no nível da agressão, porém, mantêm-se íntegros os respectivos tubos endoneurais.

No estágio neurotmese há ruptura de todas as estruturas componentes do nervo, incluindo tubos endoneurais, perineuro e epineuro. O nervo fica completamente separado ou mantém-se aparentemente em continuidade, mas, totalmente permeado por tecido cicatricial, de tal forma que a regeneração não ocorre.

Baseado na patologia dos tecidos componentes do nervo após o trauma existe também a classificação das lesões em cinco tipos distintos (SUNDERLAND, 1951, 1978).

As lesões tipos I e II de Sunderland correspondem à neuropraxia e à axonotmese, respectivamente, da classificação de Seddon.

A lesão tipo III caracteriza-se pela ruptura do axônio da fibra nervosa e do tubo endoneural. Permanecem íntegros o perineuro e o epineuro. Os fascículos permanecem orientados pelo perineuro e a organização geral dentro do nervo é preservada.

A lesão tipo IV de Sunderland caracteriza-se pela ruptura da fibra nervosa, do tubo endoneural e do perineuro. Ocorre, portanto, perda da estrutura fascicular. A integridade aparente do nervo é mantida pelo epineuro, que envolve uma massa de fascículos rompidos e um tecido inflamatório cicatricial. Os efeitos retrógrados são intensos e pode ocorrer fibrose intraneural que interfere na regeneração e reinervação do órgão alvo da inervação. Distalmente à lesão, ocorre degeneração Walleriana.

A lesão tipo V de Sunderland caracteriza-se pela ruptura completa do nervo, afastamento dos seus componentes estruturais e interposição de tecido fibroso, em meio a outro de sustentação constituído por fibroblastos e células de Schwann.

Portanto, os tipos I e II de Sunderland correspondem aos estágios de neuropraxia e axonotmese de Seddon, ao passo que os tipos III, IV e V correspondem à neurotmese da classificação de Seddon.

2.3. REGENERAÇÃO DO NERVO

A regeneração do nervo envolve uma complexa interação de fatores bioquímicos e moleculares que incluem a reorganização do corpo celular do neurônio, a progressão do axônio até o local do trauma e através deste, e a evolução da fibra nervosa até o órgão ou tecido alvo.

O processo de regeneração, no segmento proximal apresenta sinais do crescimento axonal 24 h após a lesão podendo, contudo, retardar-se por dias ou até

semanas, dependendo da intensidade da agressão e da extensão das alterações retrógradadas. (SUNDERLAND, 1991h).

Conforme a agressão, a regeneração do axônio começa a um ou poucos internódulos proximais ao local da agressão (RAMÓN y CAJAL, 1928), contido no seu tubo endoneural, até alcançar o local crítico da agressão (FAWCETT & KEYNES, 1990; MIRA, 1984). Os axônios em regeneração avançam distalmente entre os espaços intercelulares das células Schwann, contidos pela membrana basal da fibra nervosa, na interface entre a lâmina basal e a membrana plasmática da célula de Schwann (DYCK & HOPKINS, 1972).

A regeneração do nervo sofre influência de alguns fatores, dentre os quais:

- a. o tipo de lesão nervosa, a natureza da agressão, o tempo decorrido entre a agressão e o início da reparação, o nível da lesão e o leito da reparação (MACKINNON *et al.*, 1989; SUNDERLAND, 1991h).
- b. a presença de sangue e material estranho no local da reparação (RAMÓN y CAJAL, 1928).
- c. a fibrose cicatricial (RAMÓN y CAJAL, 1928; SUNDERLAND, 1952; EDSHAGE & NIEBAUER, 1966; LANE, BORA, PLEASURE, 1978).
- d. o preparo das interfaces de aposição dos cotos do nervo (DE MEDINACELI, WYATT, FREED, 1983).
- e. o alinhamento dos fascículos do nervo (SPERRY, 1941; BRUSHART & MESULAM, 1980; GAZE, 1980).
- f. a tensão no local da reparação nervosa (MILLES, 1975; KENDALL *et al.*, 1979; DE MEDINACELI, WYATT, FREED, 1983).
- g. a distância entre os cotos do nervo (MIRA, 1981).

- h. a mobilização precoce (LEE, CONSTANTINESCU, BUTLER 1999; KIM *et al.*, 1998).
- i. a diferença de calibre e o tipo de nervo reparado (DANIEL & TERZIS, 1977b; WALL *et al.*, 1986; SUNDERLAND, 1991j).
- j. a experiência e perícia do cirurgião (LUNDBORG, 1984, 1988d; SUNDERLAND, 1991j).

Após a transecção do nervo, forma-se no espaço intermediário entre os cotos, uma matriz composta de fibrina e fibronectina, que atua como substrato para a migração celular e de novos prolongamentos axonais (FIELDS *et al.*, 1989; MATHEWS & FRENCH-CONSTANT, 1995). A partir dos segmentos proximal e distal do nervo, fibroblastos, células endoteliais e células de Schwann progridem rumo ao espaço intersegmentar (WILLIAMS *et al.*, 1983). Através da união das extremidades das células de Schwann e da lâmina basal, formam-se cordões lineares denominados bandas de Büngner (RAMÓN y CAJAL, 1928) que, em conjunto com a síntese de colágeno pelos fibroblastos, constituem pontes comunicantes dentro das quais encontram-se capilares, macrófagos e fibras colágenas. Macromoléculas difusíveis são sintetizadas no coto distal ou nos tecidos alvos da inervação destes axônios e são transportadas pelo fluxo axonal retrógrado (LUNDBORG, 1988c). Na extremidade proximal do axônio em regeneração ocorre uma dilatação, traduzida pelo acúmulo de estruturas como mitocôndrias, microtubos e retículo endoplasmático liso, que dão origem a um grande número de prolongamentos denominados de neuritos. A extremidade destes prolongamentos apresenta uma intumescência denominada cone de crescimento que contém, microespículas, ou filopódios, em sua superfície (RAMÓN y CAJAL, 1928).

As extremidades do cone de crescimento contêm microespículas ou filopódios, em sua superfície, que exploram o microambiente e direcionam o crescimento axonal, por adesão ao substrato intersegmentar (ECCLESTON, FUNA, HELDIN, 1993).

Os axônios, em regeneração que atravessam este substrato e que encontram o tubo endoneural, no coto distal, podem alcançar a periferia, progredindo pela interface entre a lâmina basal e a membrana plasmática das células de Schwann (KUFFLER, 1994; MARTINI & SCHACHNER, 1988).

O brotamento dos axônios através do espaço entre os cotos do nervo sofre influência de gradientes de resistência. Aqueles que encontram menor resistência, conforme a organização do espaço que os interpõem, progridem rapidamente, consoantes à organização estrutural deste espaço. A resistência é menor, quando as fibras colágenas estão arranjadas paralelamente (LUNDBORG, 1988c). Muitos brotos podem entrar e progredir por um mesmo tubo neural, assim como um único axônio em regeneração pode reinervar mais de um tubo neural, por brotamento (SUNDERLAND, 1991h), como ocorre na axonotmese.

Quando o tubo endoneural é preservado, a regeneração axonal encontra condições muito favoráveis, pois não há obstáculo significativo para a progressão dos axônios. O tubo endoneural íntegro, com células de Schwannn apropriadamente alinhadas, mantém a orientação original na direção do órgão ou tecido previamente inervados (SUNDERLAND, 1991h).

Quando há perda da continuidade do tubo endoneural e da preservação do perineuro fascicular, os axônios em regeneração perdem grande parte da orientação original e encontram tecido cicatricial no local da lesão. Mesmo assim a área de dispersão é limitada pelo perineuro.

Quando toda a continuidade do nervo é perdida, os cotos ficam separados e os axônios em regeneração encontram no microambiente que os interpõe, condições adversas que podem interferir, decisivamente, na progressão e orientação espacial.

A severidade das alterações retrógradas compromete a regeneração e correlaciona-se com o nível da agressão. Quanto mais proximal o nível da lesão nervosa, pior o prognóstico da recuperação em razão da intensa reação retrógrada (dissolução dos corpúsculos de Nissl, cromatólise) (RAMÓN y CAJAL, 1928; DANIEL & TERZIS,

1977b) e da distância entre o local da agressão e o tecido ou órgão alvo da inervação. Há uma relação direta entre a severidade da agressão e a recuperação funcional da sensibilidade, em nervos predominantemente sensitivos (TADJALLI *et al.*, 1995).

A distância entre o local da agressão e o órgão alvo da inervação dita o tempo de inatividade funcional do órgão ou tecido previamente inervados, e quanto maior este tempo, menor possibilidade de reversão funcional (RAMÓN y CAJAL, 1928; DANIEL & TERZIS, 1977b; SUNDERLAND, 1991j,h).

A abordagem e a técnica de reparação nervosa que minimizam a formação de fibrose, promovem melhores condições para a regeneração axonal, e facilitam a progressão e a entrada dos axônios nos respectivos tubos endoneurais, no coto distal (LUNDBORG 1984, 1988d; SUNDERLAND, 1991i). A decisão tomada mediante cada situação e a perícia técnica na abordagem e reparação cirúrgica, fazem do cirurgião uma variável de peso (LUNDBORG, 1988d; SUNDERLAND, 1991j). Bons e maus resultados não devem ser atribuídos exclusivamente à perícia do cirurgião porque existem fatores concomitantes que influenciam a regeneração do nervo e a recuperação funcional do indivíduo (SUNDERLAND, 1991j). A recuperação neurológica é parte da recuperação funcional e a abordagem psicossocial, em humanos, aliada ao estímulo de mecanismos compensatórios centrais de reorganização dos circuitos neuronais, contribuem para a obtenção de resultados satisfatórios (WALL *et al.*, 1986).

O leito de boa qualidade no local da reparação nervosa, é favorável à regeneração e minimiza a fibrose entre os cotos do nervo. O leito pode interferir decisivamente no resultado da reparação cirúrgica, caso as condições locais propiciem formação de fibrose. Esta fibrose pode obstruir ou retardar a progressão dos axônios em regeneração ao formar uma barreira mecânica na interface entre os cotos. Pode ainda, causar constrição na neurorrafia e alterar a revascularização da linha de sutura ou de enxerto. (SUNDERLAND, 1991j; LUNDBORG, 1984). A reparação nervosa deve ser evitada sobre leitos infectados ou com risco de infecção, porque estes causam alterações cicatriciais intraneurais e, também, do tecido conjuntivo adjacente (SUNDERLAND,

1991j). O uso de medicamentos, inibidores da formação de fibrose é controverso em relação aos benefícios sobre a regeneração nervosa. (LUNDBORG, 1984).

A diferença de calibres entre os cotos proximal e distal do nervo ou deste com o do enxerto, e a reorientação espacial dos fascículos interferem na progressão dos axônios em regeneração e no grau de recuperação funcional. Nos nervos mistos há maior possibilidade de erro de orientação, em relação aos nervos predominantemente sensitivos ou motores (SUNDERLAND, 1991j). A progressão cruzada entre fibras sensitivas e motoras leva à imperfeição da reinervação. Mesmo nos nervos predominantemente sensitivos ou motores a orientação espacial errada causa prejuízos à qualidade final da inervação (DANIEL & TERZIS, 1977b; WALL *et al.*, 1986; SUNDERLAND, 1991j).

A regeneração nervosa correlaciona-se com o tempo decorrido entre a agressão e a reparação do nervo (BROWN, 1972). Nas lesões de nervo tardiamente reparadas os tubos neurais no coto distal sofrem progressiva fibrose e isto retarda ou impede a progressão dos axônios em regeneração (SALONEN *et al.*, 1988). Dados clínicos e experimentais sugerem que quanto mais breve a integridade do nervo lesado é restabelecida, melhor resultado a longo prazo é obtido (DE MEDINACELI & SEABER, 1989; BARRS, 1991). Em primatas, após ferimentos do tipo guilhotina, consegue-se melhor reinervação motora com a sutura primária do que com a secundária (GRABB, 1968; KLINE & HACKETT, 1975).

As opiniões variam na literatura quanto ao melhor momento para reparar-se o nervo lesado, mormente, quando há concomitância de ferimentos menos contundentes. Contudo, a reparação primária é recomendada, particularmente, mediante condições ideais como: a) com equipe treinada b) facilidades técnicas para o trabalhar-se c) ausência de contaminação ou comprometimento tecidual associados (DANIEL & TERZIS, 1977b).

Nas lesões de nervo associadas a comprometimento tecidual adjacente (vasos, músculos e ossos) e infecção, acredita-se que a reparação secundária seja melhor indicada, pois, após resolver-se as lesões associadas pode-se delimitar melhor a extensão da lesão nervosa e reparar o nervo em condições menos desfavoráveis (WHITE, 1960). Portanto, lesões teciduais associadas à nervosa, agravadas ou não por infecção, devem ser

consideradas na reparação do nervo. Estas agressões podem interferir na fisiologia da regeneração, criando barreiras mecânicas e fisiológicas à regeneração (DANIEL & TERZIS, 1977b).

Segundo alguns autores, entretanto, é possível conseguir bom resultado funcional com a reparação nervosa de lesão menos complexa, após sete a 18 dias da agressão, porque neste período ocorre o pico de síntese axoplasmática, o que facilita o brotamento axonal. (KLEINERT & GRIFFIN, 1973; DANIEL & TERZIS, 1977b).

As propriedades elásticas do nervo conferem-lhe a possibilidade de se retrair após a sua transecção criando um espaço entre os cotos que pode ser de 2 a 4 cm, em ferimentos precisos e agudos (DANIEL & TERZIS, 1977b; SUNDERLAND, 1991L). Aproximadamente 20% das fibras mielinizadas conseguem atravessar um espaço de 10 mm entre os cotos não reparados do nervo do rato (MIRA, 1981) e, normalmente, os axônios em regeneração superam a distância de 10 mm entre os cotos, dentro de câmaras artificiais (LUNDBORG, 1988c). Contudo, a distância entre os cotos neurais deve ser a menor possível para evitar a formação de neuromas (MICHON, 1981). A qualidade de regeneração nervosa diminui conforme aumenta a distância entre os cotos, em virtude da dificuldade de restauração da correlação espacial fascicular, entre outros fatores (SUNDERLAND, 1991L).

A distância crítica entre os coto neurais que permite a reparação término-terminal é bastante controversa entre os pesquisadores e depende do nervo e da sua topografia. Em termos percentuais refere-se em média 5 a 8 % do comprimento livre de nervo como sendo a distância máxima limite entre os cotos (SUNDERLAND, 1991L). Porém, nota-se que com 8 % de alongamento do nervo ocorre uma transitória diminuição da sua perfusão, da ordem de 46% (CLARK *et al.*, 1992).

A sutura sob tensão promove proliferação de tecido conjuntivo na interface de oposição entre os cotos do nervo e este é um dos principais fatores que influenciam negativamente na regeneração nervosa. (MILLES, 1975). Ela estimula a fibrose local, aumenta a pressão do fluxo endoneural, reduz a área transversal do fascículo (SUNDERLAND & ROCHE, 1958) e prejudica a microcirculação intraneural

(LUNDBORG, 1970; LUNDBORG, RYDEVIK, SWEDEN, 1973; MIYAMOTO, WATARI, TSUGE, 1979; MAEDA *et al.*, 1999).

Quando na reparação nervosa evita-se mecanicamente a tensão na linha de sutura, ocorre condição favorável à regeneração porque diminui a intensidade de fibrose na interface de aposição dos cotos neurais (DE MEDINACELI & FREED, 1983).

Há um consenso na literatura de que a idade do paciente tem importância capital no prognóstico da recuperação sensitivo-motora, após a reparação nervosa, e quanto mais jovem o paciente, melhor é o retorno funcional (ALMQUIST, SMITH, FRY, 1983; DYKES, 1984; HUDSON, BOLITHO, HODGETTS, 1997; KEREZOUDI & THOMAS, 1999).

Embora haja uma população de fibras que se regeneram mais rapidamente em todas as idades, a capacidade de brotamento dos neurônios é reduzida quanto maior a idade do indivíduo (PESTRONK, DRACHMAN, GRIFFIN, 1980). Apesar do potencial de regeneração manter-se por toda vida, a velocidade e a intensidade do crescimento axonal diminui com a idade (LAPIERRE, ARBEILLE, MIRA, 1991). O número total de axônios mielínicos em regeneração de nervos de animais mais velhos é menor, ao passo que os amielínicos não variam significativamente (TANAKA & WEBSTER, 1991).

Nota-se uma melhor reeducação cortical em indivíduos mais jovens (WALL *et al.*, 1986; GUTH, 1974).

A mobilização precoce, mesmo que passiva e controlada, evitando-se a tensão na área da neurorrafia, com imobilização articular adjacente à rafia, por exemplo, interfere na revascularização e formação de fibrose no local da reparação nervosa. Ela impede a neoformação vascular proveniente dos cotos do nervo e promove a formação de tecido cicatricial denso (LEE *et al.*, 1999). A mobilização precoce diminui a velocidade de condução das fibras mielínicas (KIM *et al.*, 1998).

No sistema nervoso periférico o crescimento e regeneração axonais são dependentes de moléculas promotoras de crescimento presentes na matriz extracelular e no espaço intersticial (FAWCETT & KEYNES, 1990). A matriz extracelular tem como componentes, dentre outros, as glicoproteínas, laminina e fibronectina. São expressas na lâmina basal das células de Schwann que, com as moléculas de adesão da superfície celular, se responsabilizam pela capacidade das células de Schwann em promover a regeneração axonal (FAWCETT & KEYNES, 1990). Outros componentes da matriz extracelular são a tenascina, a trombospondina, colágeno, as proteoglicanas e as moléculas da super família 'Ig'. Estas moléculas estão envolvidas nas diferentes etapas do desenvolvimento e regeneração do sistema nervoso (REICHARDT & TOMASELLI, 1991; LETOURNEAU, CONDIC, SNOW, 1994 ; MARTINI, 1994).

As proteoglicanas são macromoléculas formadas por cadeias de glicosaminoglicanas ancoradas covalentemente a um eixo protéico (HARDINGHAM & FOSANG, 1992). Elas participam da regulação da morfologia celular e dos processos de proliferação, diferenciação, migração e adesão celular. Estão também relacionadas à ligação e à modulação de ações dos fatores de crescimento (LETOURNEAU *et al.*, 1994).

A proliferação e a diferenciação das células de Schwann no nervo em regeneração dependem, porém, de algum sinal dos axônios em avanço (POLITIS & SPENCER, 1981) e do contato entre os axônios (WEINBERG & SPENCER, 1975; JESSEN & MIRSKY, 1991, 1992). Esta inter-relação entre neurônios e células glia denota a importância de moléculas envolvidas no reconhecimento celular durante o desenvolvimento e regeneração do sistema nervoso.

Após uma observação casual de que o implante de tecido tumoral de camundongo em embriões de galinha representava um forte estímulo para reinervação do tumor, por fibras sensitivas do hospedeiro (BUEKER, 1948), foi descoberto o fator de crescimento Nerve Growth Factor (NGF), e demonstrado que este fator difusível é responsável pela estimulação do crescimento neuronal (LEVI-MONTALCINI & HAMBURGER, 1953). As três décadas seguintes ao seu descobrimento, confirmaram a função do NGF no desenvolvimento de neurônios sensitivos e simpáticos (THOENEN &

BARDE, 1980), e isolaram-se e caracterizaram-se outros fatores neurotróficos, dentre os quais o Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), Neurotrophin 3 (NT-3), Neurotrophin 4/5 (NT 4-5), Neurotrophin 6 (NT-6) e Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) (CROWLEY *et al.*, 1994; DAVIES, 1994).

Algumas moléculas com 150 a 250 aminoácidos constituem a família de fatores neurotróficos denominados de fatores de crescimento de fibroblastos, Fibroblast Growth Factors (FGF) (TROWELL, CHIR, WILLMER, 1939; PRATS *et al.*, 1989; THOMPSON *et al.*, 1991), presentes no interior de células e no meio extracelular de tecido nervoso, (BAIRD & LING, 1987; SENSENBRENNER, 1993). Estas moléculas atuam na proliferação, manutenção e diferenciação celular, a angiogênese, quimiotaxia e reparação (GOSPODAROWICZ *et al.*, 1987; BURGESS & MACIAG, 1989; SENSENBRENNER, 1993).

Estudos realizados com moléculas pertencentes à família do FGF apontam que elas estimulam a regeneração axonal, promovem o crescimento de fibras e o processo de mielinização, após lesão de nervos (DANIELSEN *et al.*, 1988; AEBISCHER, SALESIOTIS, WINN, 1989; CORDEIRO *et al.*, 1989).

Estudos comprovam o conceito de quimiotaxia ou neurotropismo axonal, ou seja, de que axônios em regeneração direcionam-se rumo a substâncias químicas liberadas de uma fonte distante (LUNDBORG, 1988c). Os axônios, através dos cones de crescimento, orientam-se seguindo pistas específicas na superfície celular ou na matriz extracelular.

O crescimento e a orientação axonal é dependente da expressão espacial e temporal dos diferentes receptores para as moléculas envolvidas neste processo. Este sinergismo é observado entre moléculas da superfície celular, componentes da matriz extracelular e fatores neurotróficos (BIXBY & HARRIS, 1991; DODD & JESSEL 1988; LETOURNEAU *et al.*, 1994).

O processo de regeneração prossegue com a diferenciação e a maturação de tecidos, que compreende a formação de capilares, organização funcional dos axônios e células da glia, formação de sinapses e abortamento das conexões inadequadas (PURVES & LICHTMAN, 1983; WERNIG & HERRERA, 1986).

A velocidade de regeneração axonal sofre influência de fatores como a natureza da lesão, a espécie animal e o método de abordagem (TSUGE, IKUTA, SAKAUE, 1975; FORMAN & BERENBERG, 1978; FORMAN, WOOD, DA SILVA, 1979; DANIELSEN *et al.*, 1988; LUNDBORG, 1988c). A velocidade média da regeneração nervosa em ratos, cães e coelhos varia entre 1 a 3,5 mm por dia (BATEMAN, 1962; JACOBSON & GUTH, 1965; SWAIM, 1978).

Em humanos, nota-se que a velocidade de regeneração axonal é menor quanto mais distal o nível da lesão (SUNDERLAND, 1991h). Em média, a velocidade de regeneração é de 1 a 2 mm por dia (SEDDON *et al.*, 1943; BUCHTHAL & KUHL, 1979). As velocidades de crescimento e de maturação axonal, apesar de correlacionadas, ocorrem separadamente. Ambas direcionam-se de proximal para distal, mas a maturação em termos funcionais, sucede o brotamento axonal. (SUNDERLAND, 1991h).

A eficiência funcional do nervo em regeneração depende da maturação das fibras regeneradas, e a recuperação incompleta proximal do neurônio interfere no diâmetro axonal original e no seu grau de mielinização (SANDERS & YOUNG, 1944).

Com o tempo há um gradativo aumento da organização e maturação do tecido nervoso, porém, sem retomar as características morfométricas originais do nervo (número, diâmetro e espessura da bainha mielina) (FIELDS & ELLISMAN, 1986b; LE BEAU *et al.*, 1988).

Os parâmetros morfométricos são considerados freqüentemente na avaliação da regeneração nervosa, ou seja, o número, diâmetro, perímetro ou área de secção transversal dos axônios. Para os mielínicos, a espessura da bainha mielina e a distância internodal também são considerados (SUNDERLAND & ROCHE, 1958; CHADI, 1991, LANGONE, 1991).

Registros eletrofisiológicos indicam, por exemplo, que nos nervos transeccionados, o comprimento internodal apresenta-se diminuído (FIELDS & ELLISMAN, 1986a). A diminuição do calibre dos axônios de nervos regenerados implica na diminuição da velocidade de condução (CRAGG & THOMAS, 1961; GORDON, 1983; TITMUS & FABER, 1990).

A mielinização tem implicação funcional, pois, a proporção entre o diâmetro do axônio, comprimento internodal e espessura da bainha de mielina interfere na propriedade condutora do impulso nervoso (FIELDS *et al.*, 1989).

O diâmetro do axônio mielínico (DAM) e o da fibra mielínica (DFM) têm uma relação de proporcionalidade nos neurônios normais. A razão 'G' (DAM/DFM), introduzida em 1937 (SCHMIDTT & BEAR, 1937), passou a ser utilizada para determinar a adequação da espessura da bainha de mielina em relação ao seu axônio, tendo valores entre 0,65 e 0,80 para fibras normais.

Razão 'G' = DAM/ DFM

Razão 'G' <0,65 → axônios extramielinizados

Razão 'G' entre 0,65 e 0,80 → normomielinizados

Razão 'G' ≥ 0,80 → axônios submielinizados

2.4. TÉCNICAS CIRÚRGICAS USUAIS DE REPARAÇÃO DE PERDA DE SUBSTÂNCIA DO NERVO

Qualquer que seja a técnica utilizada para a reparação de perda de substância do nervo deve-se atentar para a causa mais comum de insucesso da reparação nervosa que é a má restituição da estrutura fascicular, decorrente da ressecção incompleta do neuroma ou glioma dos cotos do nervo (HARRIS & TINDALL, 1991).

A reparação nervosa com a sutura término-terminal pode não ser possível quando ocorre grande retração dos cotos do nervo, nas lesões extensas de nervo tardiamente abordadas, ressecção de parte do nervo decorrente de um tumor primário ou, ainda, por causa da perda de substância pós-trauma envolvendo diferentes extensões do nervo.

Pequenas perdas podem ser tratadas com suave mobilização proximal e distal dos cotos, flexão das articulações adjacentes ao local da lesão nervosa, ou com a transposição do nervo, atentando-se para se evitar a tensão na zona da sutura (BROOKS, 1954; SEDDON, 1963; WATCHMAKER & MACKINNON, 1997).

2.4.1. Sutura término-terminal sob tensão (SST)

A sutura término-terminal sob tensão é evitada na reparação de perda de substância de nervo mais significativa porque a tensão na área de sutura promove invasão de tecido conjuntivo proliferativo na interface de aposição dos cotos, resultando em fibrose constritiva e evasão de axônios em regeneração (MILLES, MEISSL, BERGER, 1972).

A principal fonte de proliferação de tecido conjuntivo é o epineuro (MILLES, 1984). A tensão na área de sutura é o fator individual mais limitante da progressão dos axônios em regeneração (MILLES, 1975; MILLES & MEISSL, 1981).

A sutura sob tensão geralmente requer fio de sutura resistente e este material, no epineuro ou perineuro, induz proliferação fibroblástica intraneural, podendo causar compressão e alteração do direcionamento e progressão dos axônios (BERTELLI & MIRA, 1993).

A regeneração nervosa é pior quanto maior a tensão na área da sutura (MIYAMOTO *et al.*, 1979).

Nas reparações de perda de substância de nervo a sutura término-terminal tem como limite a tensão que causa na área de aposição entre os cotos.

A tensão na linha de sutura aumenta agudamente quando o comprimento do espaço entre os cotos é maior que 4% do comprimento livre dos cotos do nervo (MILLES, *et al.*, 1972; LUNDBORG *et al.*, 1973). A tensão elevada traz danos ao suprimento vascular dos cotos neurais (SUNDERLAND & BRADLEY, 1961; LUNDBORG *et al.*, 1973; MIYAMOTO, *et al.*, 1979; CLARK, *et al.*, 1992).

Estudos eletrofisiológicos e de microscopia eletrônica mostraram a presença de isquemia severa sofrida pelo nervo que é alongado mais de 15%. (LUNDBORG, *et al.*, 1973; LUNDBORG, 1975). A tensão no local da sutura leva à alteração das anastomoses vasculares transversais endoneurais, seguida pela degeneração dos vasos intrafasciculares. Gradualmente os vasos extras fasciculares epineurais e perineurais também se degeneram, formam trombos, e causam necrose do tecido nervoso com conseqüente ruptura da sutura (MIYAMOTO *et al.*, 1979).

Nas reparações agudas e crônicas, nas quais houve 8 % de alongamento do nervo, foram notadas, respectivamente, diminuições do fluxo sanguíneo da ordem de 46 e 54% do fluxo normal e substancial recuperação de 25 a 30 %, após vinte minutos. Nas reparações agudas realizadas com 15% de alongamento, o fluxo sanguíneo diminuiu 78%, e nas crônicas 81% do fluxo normal, sendo que houve alguma recuperação somente nas lesões crônicas devido à característica de encontrar-se maior vascularização nos cotos dos nervos cronicamente lesados (CLARK *et al.*, 1992).

Considerar isquemia em relação à tração longitudinal é particularmente importante na reparação de nervos calibrosos, tendo em vista que em nervos com um ou dois fascículos ocorre boa revascularização proveniente dos tecidos vizinhos (RESTREPO *et al.*, 1983). Nervos calibrosos desenvolvem necrose central (SUNDERLAND, 1968).

Quando se utiliza recurso técnico-cirúrgico para distribuir a tensão mecânica na sutura, poupando de tensão o local da aposição entre os cotos do nervo, a regeneração nervosa é favorecida. Há melhor direcionamento axonal, mínima interposição de material estranho, e boa aposição das extremidades dos axônios lesados (DE MEDINACELI *et al.*, 1983).

O princípio de Saint-Venant, refere-se à distribuição de forças em corpos elásticos. Considerando-se cilindros elásticos submetidos à tração uma axial, a distribuição de forças é uniforme nas seções transversais próximas à extremidade (TIMOSHENKO & GOODIER, 1951).

Estudos experimentais e clínicos demonstraram que nos casos inicialmente reparados sem tensão e que posteriormente foram submetidos a forças que tracionam a linha de sutura, ocorreu importante degeneração envolvendo os axônios que já tinham entrado no coto distal (MILLES, 1975).

2.4.2. Enxerto livre de nervo (ENX)

O enxerto de nervo é um dos recursos técnicos mais utilizado e tradicional para preenchimento de perda de substância de nervo e sua utilização é tão antiga quanto a sutura epi-epineural (MILLES, 1981a,b).

A primeira tentativa de enxerto de nervo ocorreu em 1870 quando se usou um segmento de nervo sublingual para enxertar uma perda de nervo hipoglosso (PHILIPPEAUX & VULPIAN, 1870). O enxerto de nervo é considerado um procedimento de salvação, sendo utilizado mediante a impossibilidade da sutura término-terminal sem tensão (BUNNELL & BOYES, 1939; DAVIS & JONES, 1976).

O enxerto de nervo pode ser proveniente do mesmo indivíduo (auto enxerto ou enxerto autógeno), de outro indivíduo da mesma espécie (homoenxerto ou aloenxerto) ou de indivíduo de espécie diferente (heteroenxerto, xenoenxerto ou enxerto heterogêneo) (SUNDERLAND, 1991m).

O enxerto de nervo autógeno implica no sacrifício de uma área de inervação normal e na crucial desvantagem de impor dois sítios de rafia para serem transpostos pelos axônios em regeneração (TERZIS, FAIBISOLFF, WILLIAMS, 1975; MILLES, 1980, 1981b). Vencidas as dificuldades da passagem pela primeira rafia, os axônios poderão

encontrar na segunda, maior quantidade de fibrose, fator este importante e limitante da progressão distal dos axônios (MILLES, 1977).

O enxerto de qualidade ideal deve trazer consigo características como ser estruturalmente organizado e de composição fascicular facilitadora da progressão axonal em regeneração. Deve ser imunologicamente aceitável, promover pouca reação tecidual, superar a degeneração Walleriana, conter células de Schwann metabolicamente ativas e tornar-se vascularizado (DANIEL & TERZIS, 1977b).

Quando utilizado, o enxerto livre sobrevive se o seu suprimento vascular for restaurado até o 3º dia. Caso contrário, sua viabilidade diminui gradativamente, até ser envolvido por fibrose, colagenização do endoneuro e necrose fascicular (SUNDERLAND, 1991L).

O leito do enxerto livre é a sua principal fonte de revascularização e, por isto, deve ser evitada sua utilização sobre um leito fibrosado, ou incluí-lo em material estranho (SUNDERLAND, 1991L).

O tamanho e a espessura do enxerto, quantidade de tecido epineural e tamanho dos fascículos podem ser correlacionados com o restabelecimento da sua vascularização e da sua vitalidade. Enxertos curtos, menos espessos, de pequenos fascículos e com pouco tecido epineural, revascularizam-se mais facilmente e tem maior viabilidade (SUNDERLAND, 1991L).

Tendo em vista que a sobrevivência do enxerto livre de nervo depende da sua revascularização, o enxerto livre de nervo vascularizado é um tipo de enxerto que elimina esta variável, mas que envolve técnica cirúrgica de microanastomose arteriovenosa para sua execução (SUNDERLAND, 1991L).

Estudos clínicos e experimentais correlacionando os méritos do enxerto livre de nervo vascularizado em relação ao convencional, são conflitantes. De acordo com alguns autores o enxerto vascularizado traz vantagens sobre o convencional (TAYLOR & HAM, 1976; TAYLOR, 1978; KOSHIMA, OKABE, HARRIS, 1981; TOWNSEND & TAYLOR,

1984; RESTREPO, *et al.*, 1985). Outros autores, contudo, não encontram diferença significativa nos resultados obtidos com este ou aquele tipo de enxerto (DOI *et al.*, 1992). Ainda há autores que crêem ser melhor o enxerto convencional (McCULOUGH *et al.*, 1984; DALY & WOOD, 1985; PHO *et al.*, 1985; SECKEL *et al.*, 1986).

O enxerto de nervo interfascicular é utilizado como alternativa de técnica cirúrgica de reparação de perda de substância nervosa e possibilita boa aposição fascicular e melhor direcionamento dos axônios em regeneração. Ele evita a tensão na área da rafia e requer pouco material de sutura para sua execução (MILLES *et al.*, 1972; MILLES, 1975).

2.4.3. Tubulização

O nervo regenera-se através de pequenas distâncias entre os cotos, quando dentro de condutores pré-formados (LUNDBORG & HANSSON, 1979). O maior comprimento de regeneração dentro de condutores de nervo, em modelo experimental, utilizando-se coelhos é de 3 cm (STRAUCH, *et al.*, 1996).

Em primatas é possível ocorrer a regeneração nervosa entre os cotos de nervo separados 3 cm, quando se utiliza tubo pseudosinovial vascularizado (MACKINNON *et al.*, 1985). É possível conseguir resultados clínicos em humanos com a reparação nervosa de alguns nervos sensitivos (CHIU & STRAUCH, 1990) ou mistos (LUNDBORG, *et al.*, 1994, 1997) utilizando condutores biológicos e sintéticos, quando os cotos do nervo estão separados 3 a 5 cm.

A técnica de tubulização consiste basicamente na introdução dos cotos neurais no interior de tubos sintéticos ou biológicos, ancorados ou não por pontos de sutura ou por substância adesiva (DA SILVA, 1987; LUNDBORG, 1987; FIELDS *et al.*, 1989; CHADI, 1991). Dentre os materiais biológicos utilizados como tubos temos:

- a. osso (GLUCK, 1880; VANLAIR, 1882)
- b. artéria (VON BÜNGNER, 1891; HUBER, 1920; WEISS & DAVIS, 1943; WEISS, 1944)
- c. veia (VON BÜNGNER, 1891; WEISS, 1943; RICE & BERSTEIN, 1984; WANG *et al.*, 1993; CHIU, 1999)
- d. fáscia muscular (HUBER, 1920)
- e. membrana peritonal bovina (HUBER, 1895, 1920)
- f. tubo mesotelial (LUNDBORG & HANSSON, 1979)
- g. tubo de colágeno (WEISS & TAYLOR, 1946; MADISON, DA SILVA, DIKKES, 1988; MACKINNON & DELLON, 1990)
- h. tubo de colágeno / extrato de membrana basal (DA SILVA & MADISON, 1986)
- i. tubo de éster hialurônico (FAVARO *et al.*, 1990)
- j. tubo de ácido poliglicólico (HENTZ, *et al.*; 1991)

Dentre os materiais sintéticos temos:

- a. silicone (DUCKER & HAYES, 1968; LUNDBORG, LONGO, VARON, 1982a; LUNDBORG *et al.*, 1982b, 1982c; LONGO *et al.*, 1983a, 1983b; CHADI, 1991; STOPIGLIA, 1992)
- b. poliéster (REID *et al.*, 1978; DA SILVA *et al.*, 1984; MADISON *et al.*, 1984)
- c. polietileno (CHI & DAHL, 1983; DA SILVA & LANGONE, 1989)
- d. vidro biodegradável (LENIHAN *et al.*, 1998).

A tubulização permite a utilização de um recurso artificial ou biológico na confecção do tubo, cujo diâmetro pode ser variado em função do nervo a ser reparado. Esta técnica possibilita a manipulação química do micro ambiente da regeneração, a orientação dos axônios em crescimento e a redução da invasão de células do tecido conjuntivo no local da regeneração (DA SILVA *et al.*, 1984; DA SILVA, 1987; LUNDBORG, 1987).

A utilização do nervo peroneiro comum (Nervus peroneus communis - *NP C*) em pesquisas anteriores é referida na sua reparação com a técnica de tubulização em coelhos (LENIHAN *et al.*; 1998), e sobre mudanças morfológica e morfométricas deste nervo relacionada à idade de cães (BRAUND, MCGUIRE, LINCOLN, 1982).

2.5. PROPRIEDADES BIOMECÂNICAS DA SUTURA TÉRMINO-TERMINAL SOB TENSÃO, DO NERVO E VEIA PERIFÉRICOS ÍNTEGROS

Considera-se o período menor que 12h após a interrupção da circulação, como limite máximo para a obtenção e aproveitamento de tecidos (AMATUZZI *et al.*; 2000).

O nervo apresenta um comportamento viscoelástico tempo dependente, ou seja, um alongamento gradual em função do tempo, sob força fixa de tração e relaxamento de estresse (relaxamento da tensão, após alongamento fixo). Quando submetido a uma carga constante, alonga-se gradualmente com o tempo e, após um ponto fixo de alongamento, continua se alongando, porém, com uma menor tensão (OZKAYA & NORDIN, 1991).

Sob uma força de tração longitudinal, o nervo comporta-se como material elástico até o ponto em que deixa de ser francamente elástico (limite elástico) e passa a assumir característica semiplástica, até seu ponto de ruptura, que é o ponto em que a força de carga leva a resistência do nervo progressivamente a zero (SUNDERLAND & BRADLEY, 1961).

O limite elástico do nervo, ou seja, percentual de alongamento até no qual este é proporcional ao estresse, tem variação entre indivíduos, mas é da ordem de 20% (KENDAL *et al.*, 1979). O nervo não reage uniformemente à tração longitudinal. A região

nodal, inicialmente, permanece imutável e a internodal torna-se mais longa e fina para depois ocorrer o rompimento. A região internodal não interrompe sua condução com alongamento de 30% do seu comprimento original, e as fibras podem continuar a condução quase até o ponto de ruptura (SUNDERLAND & BRADLEY, 1961).

A propriedade viscoelástica do nervo confere-lhe proteção contra cargas persistentemente elevadas. Estudo utilizando-se nervo ciático de rato mostra que com um alongamento fixo, a tensão diminui 30 % nos primeiros 10 min, e é ainda menor nos vinte minutos seguintes (KENDAL *et al.*, 1979).

Em termos percentuais, geralmente o nervo sofre danos variáveis quando alongado acima de 4% (LIU, BENDA, LEWEY, 1948). O nervo poplíteo, por exemplo, apresenta alterações significativas com 11% de alongamento (HIGHET & SANDERS, 1943).

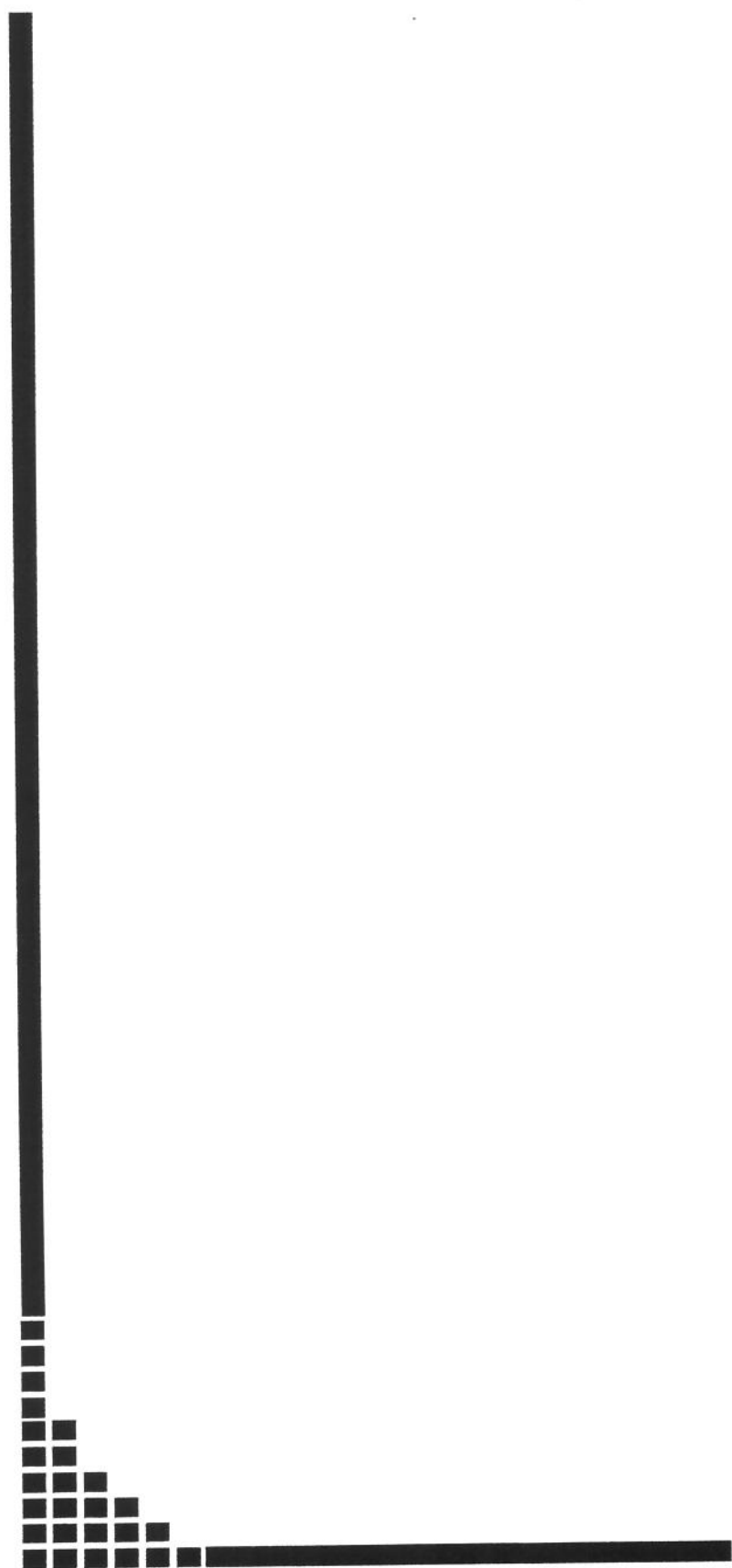
O perineuro é considerado o maior suporte de carga à tração longitudinal do nervo (KWAN *et al.*, 1992).

Estudos de biomecânica envolvendo nervos isquiáticos (*Nervus sciadicus*) de ratos reparados e submetidos a cargas axiais, mostram que durante um período inicial após a neurografia (sete dias), a ruptura mecânica ocorre no local da neurografia. Após este período, o comportamento do nervo reparado é semelhante ao normal (BORA, RICHARDSON, BLACK, 1980; ABRAMS, *et al.*, 1998).

As propriedades mecânicas dos vasos sanguíneos são determinadas pelos componentes da parede vascular (colágeno, elastina e músculo liso). Testes de biomecânica com veias de caninos sugerem que a elastina contribui predominantemente na propriedade elástica longitudinal das veias e que o músculo liso contribui predominantemente na propriedade elástica circunferencial. Sugerem também que a veia é 28% mais elástica na direção longitudinal do que na circunferencial (LEE & WILSON, 1986).

Testes de biomecânica, com veias ilíacas de cães mostraram que estas se distendem mais longitudinalmente, 37%, e menos circunferencialmente 25%, para carga de 400 Kpa (LEE & WILSON, 1986).

Um material elástico responde com deformação, instantaneamente, e esta deformação não muda se for mantida constante a carga.



3. MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos com animais neste trabalho de pesquisa respeitaram os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 1991).

Os 34 animais destinados à avaliação morfométrica foram submetidos a um controle veterinário pré-operatório no Centro Multi-Institucional de Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas, SP, (UNICAMP), durante 15 dias, visando adequação nutricional e sanitária, e operados no Laboratório de Microcirurgia do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da UNICAMP.

O processamento histológico e a avaliação morfométrica foram realizados no Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, SP, (USP).

Os 26 animais destinados à avaliação biomecânica vieram do Serviço de Controle de Zoonoses da Grande São Paulo e submetidos a um preparo pré-operatório por um período mínimo de 15 dias, antes de serem enviados à Diretoria Técnica de Apoio ao Ensino e à Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP.

Retiramos os corpos de prova (estruturas objeto dos testes de biomecânica) dos cães que foram previamente utilizados no treinamento dos graduandos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Para isto, operamos estes animais imediatamente após as suas eutanásias, no Laboratório de Técnica Cirúrgica LIM - 26 da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP.

Como as estruturas testadas nesta pesquisa foram avaliados através de simulações biomecânicas cabe esclarecer que:

1. Carga é a força aplicada ou esforço externo à estrutura responsável pelas deformações da mesma. A carga no limite de elasticidade representa a maior força externa na qual, uma vez retirada, não se constata danos ou deformações permanentes. A Carga Máxima representa a maior carga suportada pela estrutura antes de se romper.

2. Simulação Biomecânica é o ensaio mecânico de um sistema composto por diversas estruturas no qual simula-se o mecanismo de falha principal e procura-se determinar, além das propriedades mecânicas, a estabilidade e os pontos críticos do sistema, ou seja, a ocorrência relativa dos diversos tipos ou formas de falhas, a seqüência das falhas, seus mecanismos e locais.

3. Tensão é a resistência interna de uma estrutura, a uma força externa aplicada a ele, por unidade de área.

4. Deformação é a variação de qualquer dimensão da estrutura decorrente da aplicação de esforços externos a mesma.

No caso de tração a deformação pode ser denominada de alongamento.

5. Resistência é a capacidade de uma estrutura ou material de suportar cargas, forças ou esforços externos ou, mais adequadamente, de suportar as tensões internas resultantes, exercidas sobre o mesmo.

6. Rigidez é a característica que define a proporção entre a carga aplicada (ou tensão) e a deformação resultante.

7. Fase de acomodação é a fase inicial ascendente do diagrama, onde ocorre a equalização do estiramento das fibras e a homogeneização das tensões ao longo da secção transversa.

8. Fase elástica é a fase linear ascendente do diagrama na qual a deformação é proporcional à carga aplicada. Em regime elástico o material não apresenta qualquer dano ou deformação permanente, ou seja, retirada a carga, o corpo volta ao seu estado inicial. A fase elástica se encerra no Limite de Elasticidade, que é o ponto de máxima carga do diagrama em que se verifica a manutenção de sua integridade.

9. Limite de Elasticidade é o ponto do diagrama que indica o final da fase elástica. No caso de materiais biológicos é recomendado estimar o limite de elasticidade pelo limite de proporcionalidade através do método gráfico de Johnson (Limite de Johnson).

10. Fase plástica é a fase com inclinações variáveis (curvas) na qual a deformação deixa de ser proporcional à carga aplicada. Esta fase inicia-se no fim da fase elástica, no limite de proporcionalidade, e estende-se até a ruptura da estrutura. No diagrama convencional ocorre uma descendente após o pico (limite de resistência) até a ruptura da estrutura.

11. Limite de Resistência é o pico ou ponto máximo do diagrama. É a maior carga ou força externa suportada pela estrutura.

12. Elasticidade é a capacidade de um material ou de uma estrutura de se deformar em regime elástico.

13. Plasticidade é a capacidade de um material ou de uma estrutura de se deformar em regime plástico.

14. Resistência é a capacidade de absorver energia até o final do regime elástico.

15. Viscoelasticidade é a característica de um material ou de uma estrutura de se comportar de maneira intermediária entre um corpo predominantemente elástico (mola perfeita) e predominantemente viscoso (amortecedor perfeito). Apresenta propriedades de tensão e deformação tempo-dependente: diagramas tensão-deformação com histerese, fluência (deformação ao longo do tempo com carga constante), relaxamento da tensão (redução da tensão ao longo do tempo com a manutenção da deformação) e recuperação (volta gradual às dimensões iniciais após a retirada da carga). Materiais viscoelásticos são especialmente adaptados e adequados para a absorção e dissipação de energia e a homogeneização de tensões (impactos) e para a adaptação de forma. Estas características estão presentes nos materiais preenchidos por fluidos, como nos materiais biológicos, notadamente naqueles constituídos por colágeno.

16. Relaxamento de estresse é a propriedade do material viscoelástico que permite a diminuição da tensão com o tempo, após estirá-lo (KENDAL *et al.*, 1979; SOUZA, 1982; TOBY *et al.*, 1999).

3.1. AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA

3.1.1. Modelo experimental em cães

Utilizamos 34 cães adultos, machos e fêmeas, sem raça definida, com peso médio de 7 Kg, variando de 6 a 20 Kg, média de 8,3 Kg. Operamos os seus respectivos 68 nervos peroneiros comuns (*Nervi peroneus communis* - *N P C*), com diferentes técnicas cirúrgicas. Dividimos os animais em dois grupos (I e II), conforme o lado e a técnica cirúrgica utilizada. Constituímos o grupo I com 17 cães que sofreram à direita, neurectomia e reparação do nervo com a sutura término-terminal sob tensão (STT), e à esquerda, neurectomia e reparação com enxerto de nervo autógeno (ENX), utilizando como tal o segmento do nervo contralateral que fora retirado. Constituímos o grupo II com 17 cães que sofreram à direita, neurectomia e reparação do *N P C* com um segmento de veia autógena para aproximação e alívio da tensão na interface de aposição dos cotos (VEIA), e à esquerda, neurectomia segmentar do nervo homônimo, que serviu de controle.

Para o ato operatório, instalamos venóclise periférica, no membro torácico direito, mantida com solução isotônica de cloreto de sódio. Induzimos a anestesia com 2 ml de uma solução de citrato de fentanila (78,5 mcg/ml) e droperidol (2,5 mg/ml), Inoval, Janssen-Cilag Farmacêutico Ltda e com 25 mg/Kg de tiopental sódico (25 mg/ml), Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Posicionamos o animal em decúbito ventral sobre uma mesa para cirurgia experimental em forma de 'V', com abdução e semiflexão dos quadris e joelhos. Após intubação endotraqueal ventilamos o animal com um ventilador mecânico (Harvard Pump Animal Ventilator), volume corrente de 20 ml/Kg, frequência respiratória de 15/minuto, com fração inspirada de oxigênio de 21% (ar ambiente). Prosseguimos com a tricotomia da face lateral dos membros pélvicos, assepsia com álcool iodado a 2% e colocação de campos cirúrgicos esterilizados. Incisamos a pele, do trocânter maior (*Trochanter major*) ao côndilo lateral (*Condylus lateralis*) do osso fêmur (*Os femoris*), e atentando-se para a hemostasia, divulsionamos a musculatura subjacente entre o músculo vasto lateral (*Musculus vastus lateralis*) e o músculo bíceps femoral (*Musculus biceps femoris*), até atingirmos o *N P C*, no seu trajeto sobre o músculo gastrocnêmio (*Musculus gastrocnemius*). (Figuras 1, 1 A,)



Figura 1: Vias de acesso ao nervo peroneiro comum (*Nervus peroneus communis*) e ramo cranial da veia safena lateral (*Ramus cranialis da Vena saphena lateralis*)

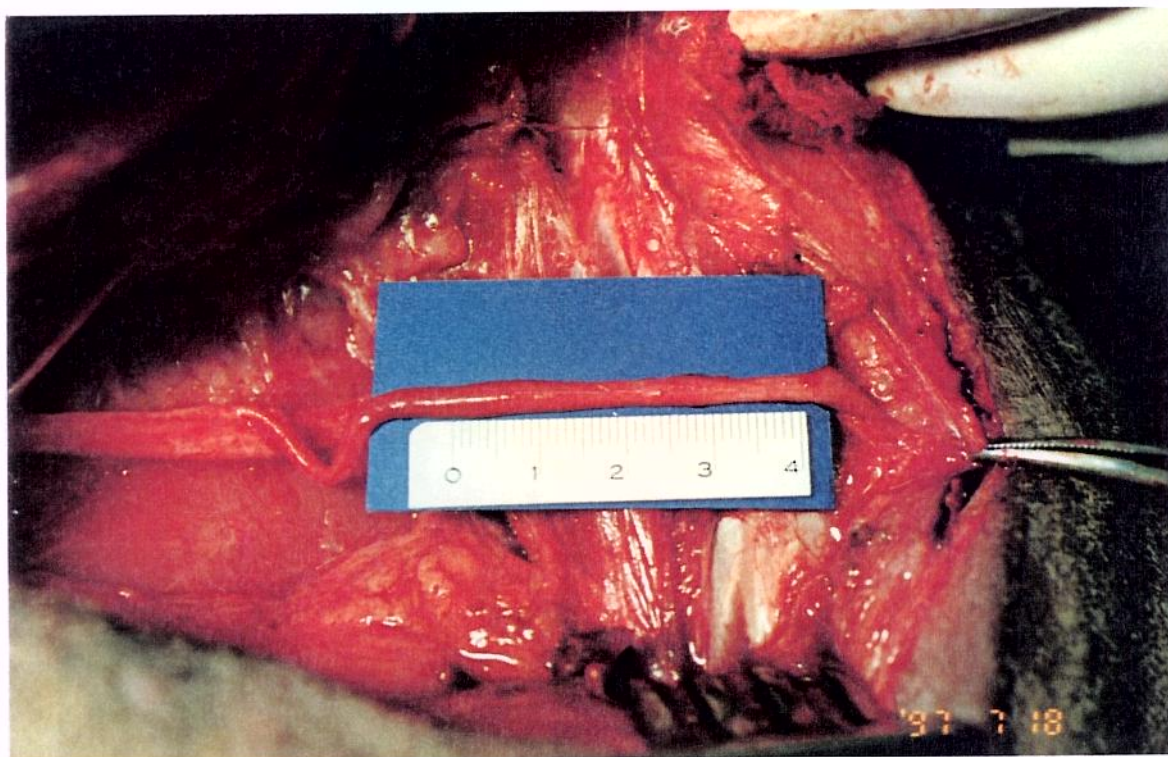


Figura 1 A: Plano cirúrgico do nervo peroneiro comum, no nível anatômico em que se realizaram as neurorrafias e a retirada do segmento de nervo íntegro que serviu de controle

3.1.2. Técnicas cirúrgicas de reparação

Operamos todos os *N P C*, utilizando microscópio cirúrgico DF Vasconcellos, (modelo FC 250, lente de 200 mm, aumento de 10X), e instrumental de microcirurgia. A mesma equipe de profissionais médicos e técnicos, detentora de treinamentos em cirurgia experimental e microcirurgia de nervos periféricos, participou regularmente dos procedimentos preparatórios e cirúrgicos.

3.1.3. Sutura término-terminal sob tensão (SST)

Os 17 animais do grupo I sofreram no terço médio do *N P C*, membro pélvico direito, neurectomia segmentar de 10 mm em média, variando de 9 a 11 mm, utilizando lâmina de corte preciso, criando uma perda média de substância de 11 mm, variando de 10 a 12 mm (Figura 2 e figura 5 A). Este espaço foi vencido com tração dos cotos, pelo epineuro, utilizando pinças de microcirurgia. Realizamos a sutura término-terminal (SST), epi-epineural, sob tensão, com fio de sutura de nylon, monofilamentar, 8-0, agulha atraumática de 0,65 cm, monofilamentar, sendo dados seis pontos epineurais separados e eqüidistantes, com três nós direito e justos a cada ponto. Após a neurorrafia revimos a hemostasia e aproximamos o plano muscular. Prosseguimos com a sutura da pele utilizando fio de sutura de nylon, monofilamentar, 3-0, agulha traumática de 2 cm, sendo dados pontos separados, com três nós diretos e justos a cada ponto.

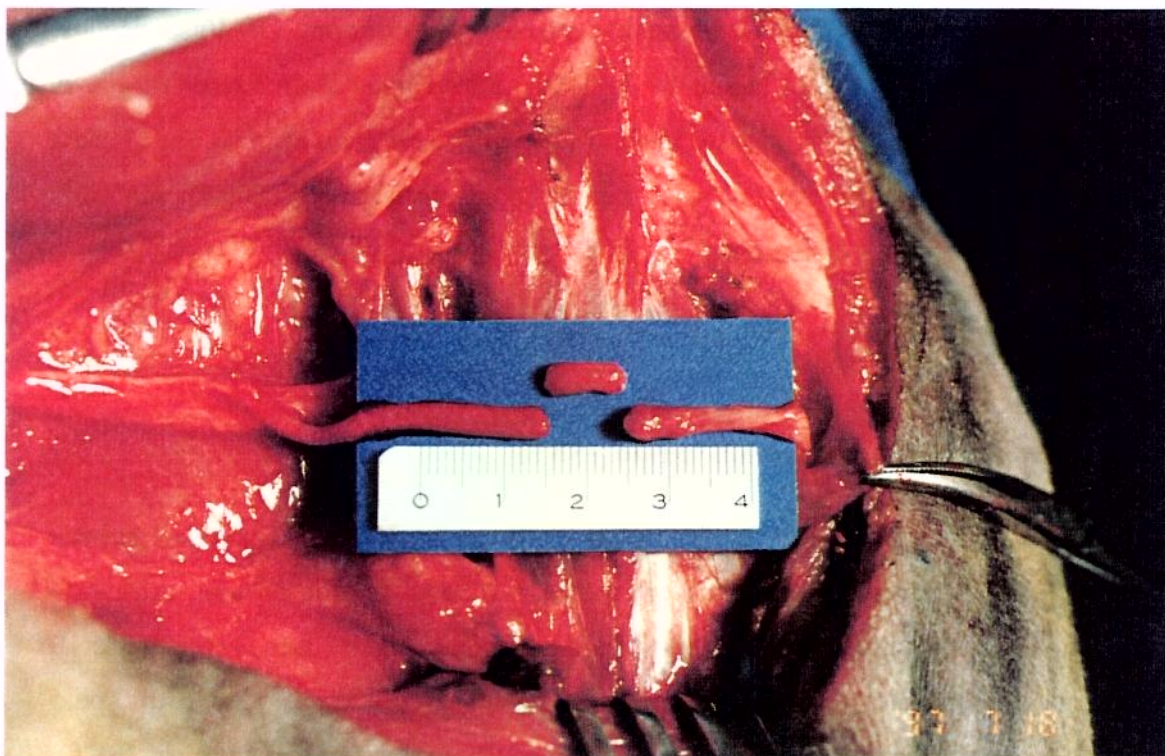


Figura 2: Neurectomia segmentar no terço médio do nervo peroneiro do cão, cujo membro pélvico encontra-se em flexão (quadril e joelho)

3.1.4. Enxerto livre de nervo autógeno (ENX)

Aproveitando os mesmos 17 animais do grupo I preparados para a cirurgia, conforme descrito anteriormente, porém, agora trabalhando no membro pélvico esquerdo, chegamos ao *N P C* com a mesma técnica de dissecação e de neurectomia descritos para operar o membro pélvico direito. Reparamos a perda de substância do *N P C*, com o segmento de nervo retirado do *N P C* contralateral, que serviu, portanto, de enxerto livre de nervo autógeno. Na enxertia, mantivemos a orientação rotacional e de sentido cranial-caudal original do enxerto e realizamos as duas suturas com fio de nylon, monofilamentar, 8-0, agulha atraumática de 0,65 cm, seis pontos epi-epineurais separados e eqüidistantes,

com três nós diretos e justos a cada ponto. Aproximamos a musculatura e suturamos a pele conforme o fizemos do lado direito.

3.1.5. Reparação do nervo com segmento de veia (VEIA)

Os 17 animais do grupo II sofreram no terço distal do *N P C*, do membro pélvico direito, uma neurectomia segmentar de 10 mm em média, variando de 9 a 11 mm, com lâmina de corte preciso, criando-se assim uma perda média de substância de 11 mm, variando de 10 a 12 mm.

Ainda do lado direito destes animais, agora no terço médio da perna, fizemos uma segunda incisão na pele, de cranial para caudal de 4 cm de comprimento aproximadamente, acompanhando a projeção oblíqua do ramo cranial da veia safena lateral (*R C V S L*). (Figura 1 A).

Divulsionamos a pele, isolamos 15 mm de veia e ligamos as extremidades da mesma com fio de algodão 3,0, três nós diretos e justos a cada ponto, entre o ramo anastomótico da veia safena medial (*Ramus anastomoticus* da *Vena saphena medialis*) e o ramo caudal da veia safena lateral (*Ramus caudalis* da *Vena saphena lateralis*). Evitamos a presença de tributárias no segmento de veia retirado. Em seguida, abrimos longitudinalmente o segmento de veia retirado, com tesoura de microcirurgia e auxílio de lupa de aumento de 3,5X (Designs for vision's Surgical Telescopes). (Figuras 3, 3 A,B).

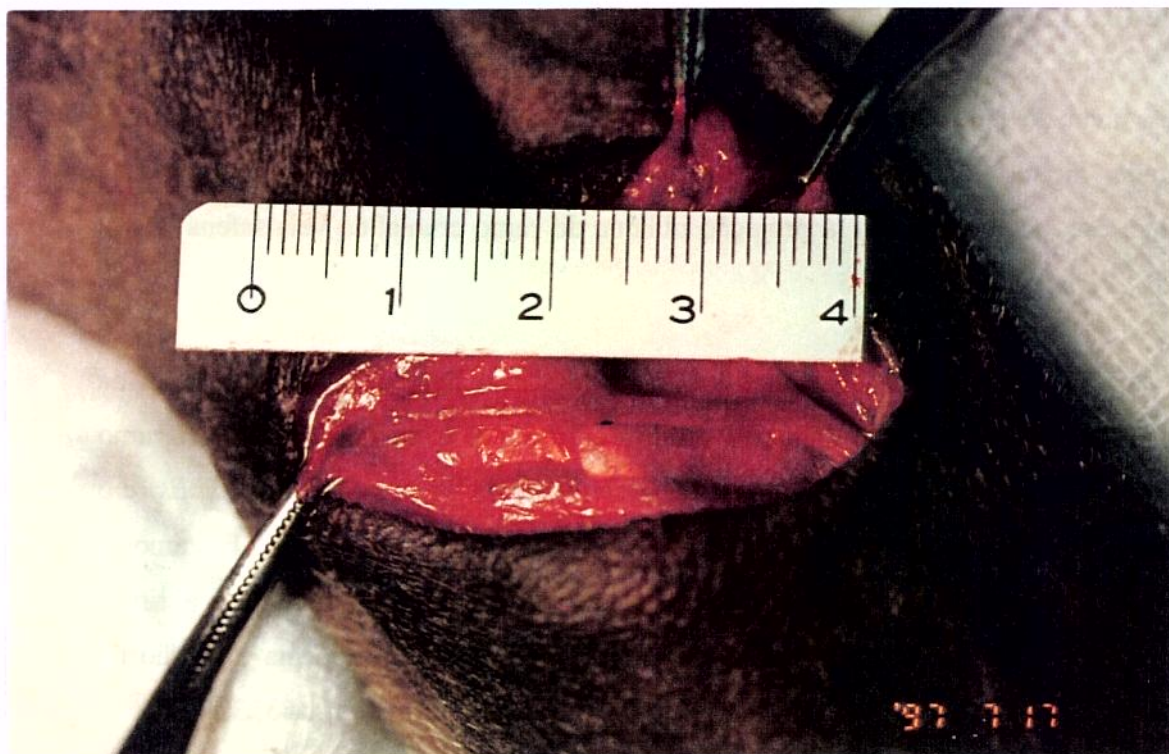


Figura 3: Exposição do ramo cranial da veia safena lateral



Figura 3 A: Segmento do ramo cranial da veia safena lateral, de 15 mm de comprimento

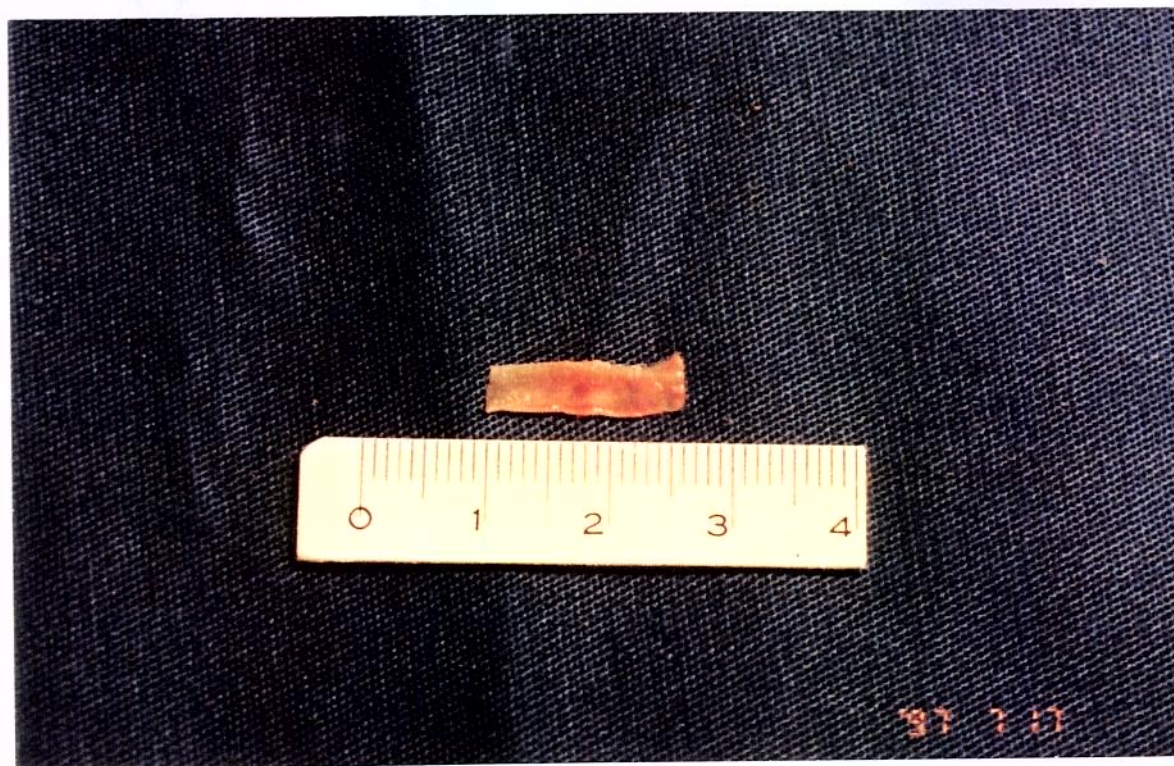
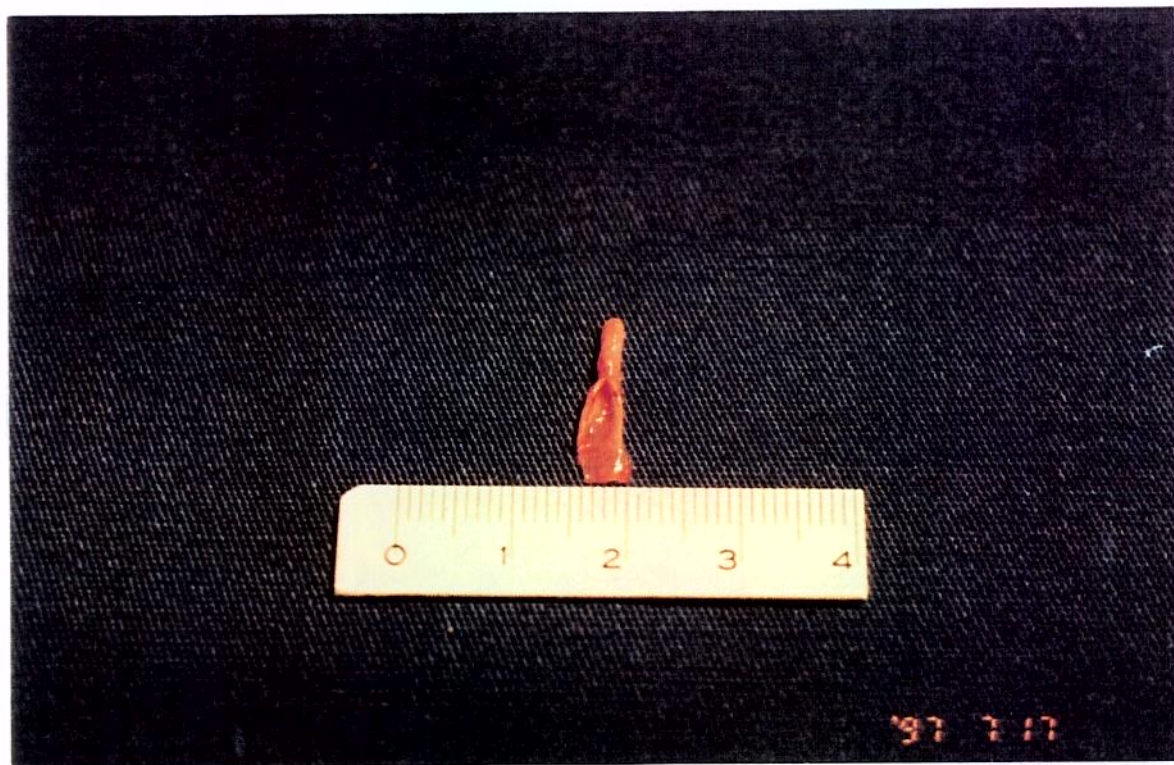


Figura 3 B: Abertura longitudinal do segmento do ramo cranial da veia safena lateral

Mantivemos o segmento de veia aberto longitudinalmente em solução isotônica de cloreto de sódio, até fazermos a hemostasia local e suturamos a pele, com fio de nylon monofilamentar 3-0, agulha traumática de 2 cm, pontos separados, sendo dados três nós diretos e justos a cada ponto.

Para a reparação da perda de substância criada no nervo do membro pélvico direito, suturamos metade do comprimento do *R C V S L*, fendida no coto distal, a 0.75 cm do seu bordo livre, com quatro pontos equidistantes, em cada lado do nervo, sendo dados três nós diretos e justos a cada ponto. Os pontos transfixaram o bordo livre da veia aberta longitudinalmente e o epineuro do nervo. Suturemos com dois pontos tranfixantes a extremidade distal da veia e o epineuro do coto distal. Utilizamos fio de sutura de nylon, monofilamentar, 8-0, agulha atraumática de 0,65cm. Durante a sutura da veia no epineuro, mantivemos a veia tracionada longitudinalmente, com pinça de microcirurgia, no sentido proximal, até que todos os pontos fossem dados. A face endotelial da veia ficou voltada para o nervo e o envolveu em metade do seu diâmetro. Para a aproximação dos cotos do nervo, tracionamos este conjunto formado pelo coto distal do nervo e veia, no sentido proximal, até conseguirmos a aposição entre os cotos (Figuras 4, 4 A e Figuras 5 B,C,D).

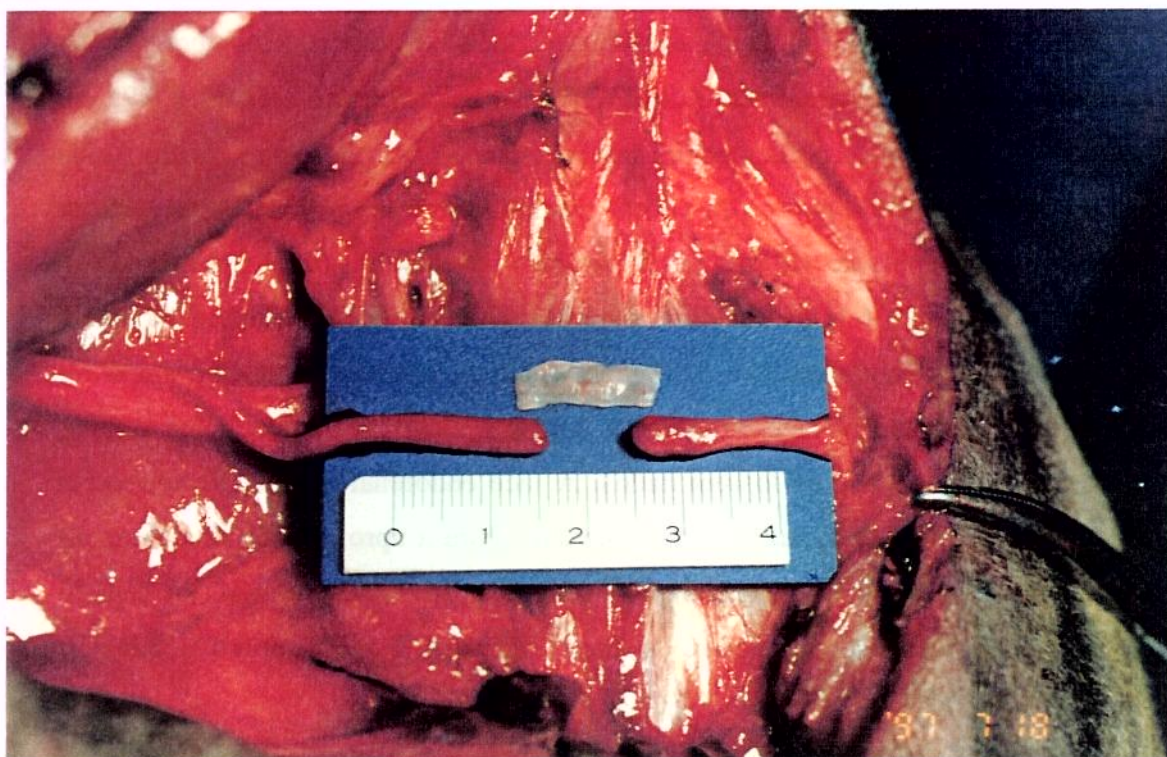


Figura 4: Posicionamento do segmento de veia para início da sua sutura no coto distal do nervo

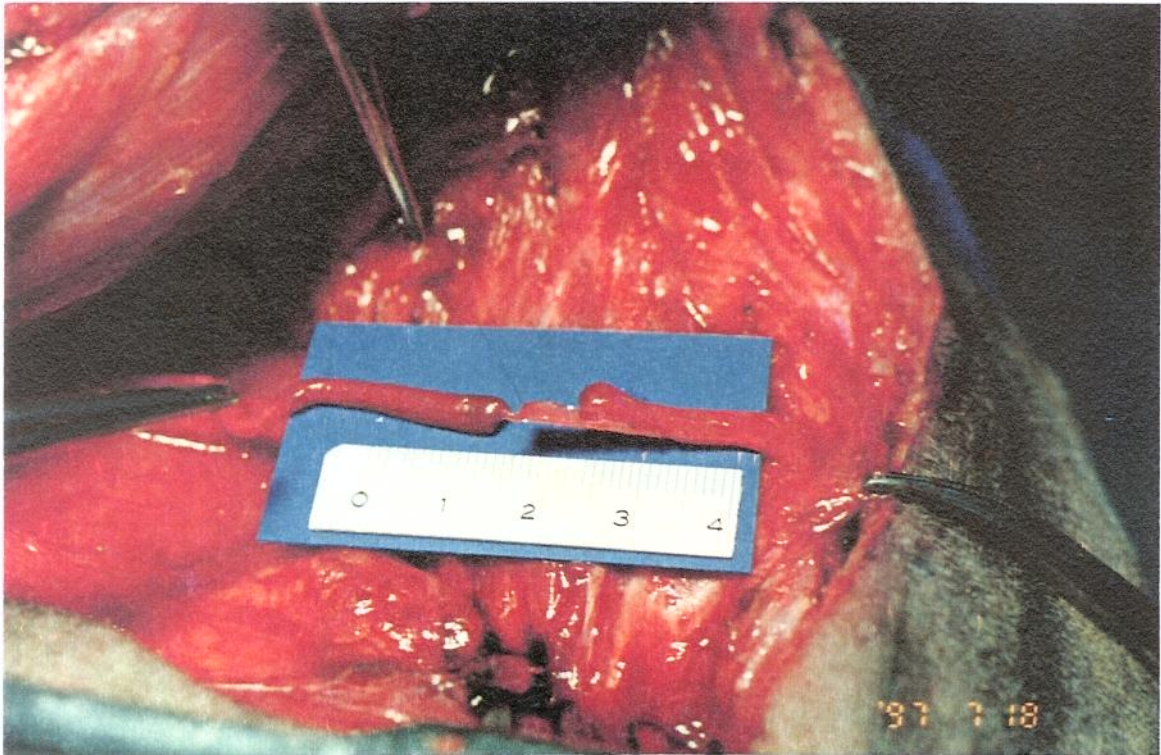


Figura 4 A: Aproximação dos cotos do nervo peroneiro comum que sofreu perda de substância, com tração axial do conjunto ‘segmento de veia e coto distal’ do nervo, no sentido proximal

Suturamos, a seguir, a metade proximal da veia, no coto proximal do nervo, repetindo a técnica e quantidade de pontos realizados no coto distal. Finalizando, suturamos com dois pontos de fechamento, epi-epineurais, os bordos livres dos cotos do nervo que não foram envolvidos pelo enxerto venoso (FIGURA 5 E)

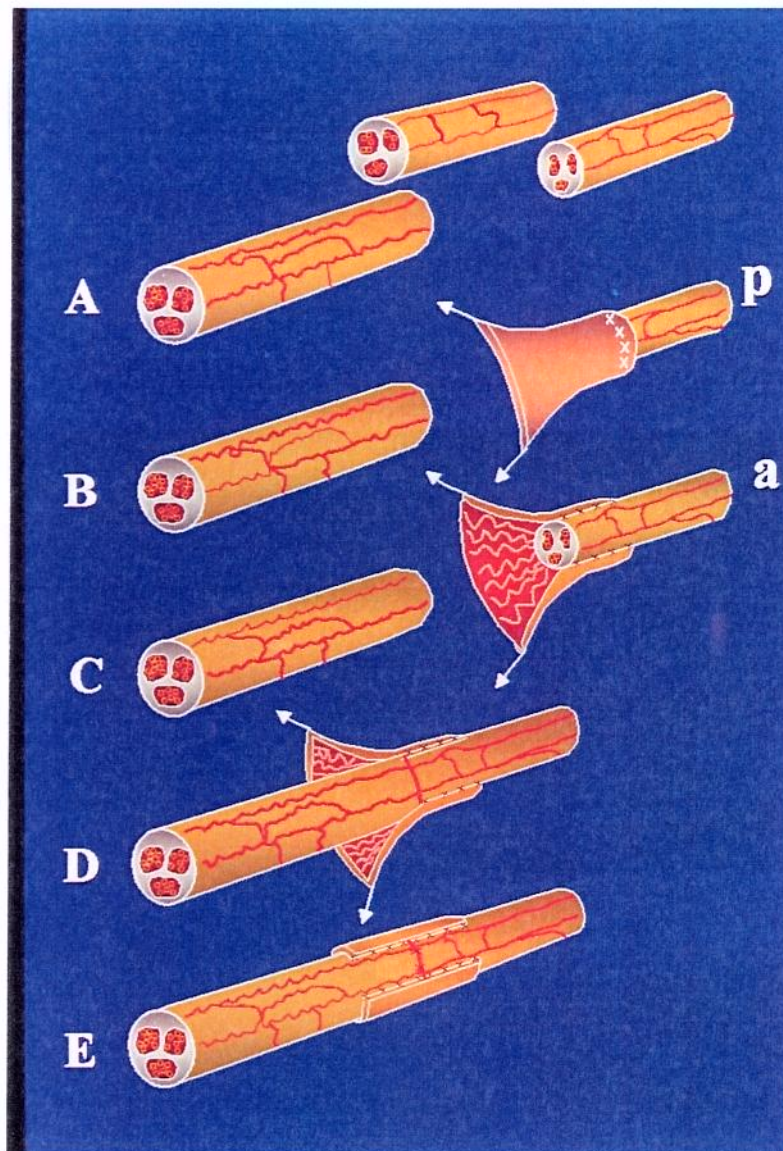


Figura 5: Representação esquemática da técnica cirúrgica proposta para reparação da perda de substância de nervo periférico, utilizando um segmento de veia autólogo aberto longitudinalmente

- A - Neurectomia segmentar, criando uma perda de substância
- B - Sutura da veia, aberta longitudinalmente, na face posterior do coto distal do nervo. Face endotelial da veia voltada para o nervo
- C - Tração proximal do conjunto 'veia e coto distal do nervo', para aproximar os cotos do nervo
- D - Aposição dos cotos do nervo, após vencer a perda de substância
- E - Nervo reparado. Tensão tendendo a zero, na interface de aposição

Do lado esquerdo dos animais, imediatamente antes da eutanásia, realizamos neurectomia de 10 mm, para controle, na mesma topografia dos nervos operados à direita, utilizando instrumental de microcirurgia e lâmina de corte preciso.

Em todas as microneurorrafias realizadas, independentemente da técnica utilizada, atentamos para a manutenção da orientação espacial fascicular entre os cotos do nervo.

Terminada a reparação do nervo, revimos a hemostasia, aproximamos o plano muscular e suturamos a pele com fio de nylon, monofilamentar, 3-0, agulha traumática de 2 cm, com três nós diretos e justos a cada ponto. Extubamos os animais e administramos, no pós-operatório imediato, via intramuscular, dose única de pentabiótico veterinário (1,7g), (Fort Dodge Saúde animal Ltda). Mantivemos os animais no canil, em acomodação individual, sob supervisão técnica parcial, por um período mínimo de noventa dias e no máximo de 180 dias, livres de qualquer imobilização dos membros operados.

Para a eutanásia dos animais, injetamos tiopental sódico e Inoval nas concentrações e posologia anteriormente descritas, aprofundando a anestesia, seguida de 10 ml de cloreto de potássio a 19.1%, intravenoso.

3.1.6. Processamento para microscopia de luz e eletrônica

Do total de 34 animais operados, aproveitamos 27 no processamento para microscopia de luz e eletrônica, sendo que sete morreram dentro dos primeiros noventa dias de seguimento pós-operatório.

Para a retirada dos segmentos de nervos destinados ao processamento microscópico, reoperamos os animais no Laboratório de Microcirurgia do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Unicamp, e estes receberam tratamento pré-operatório de assepsia e anestesia descritos anteriormente para a realização das

neurorrafias. Depois de expostos, os nervos e suturas foram observados macroscopicamente e fixados por embebição durante 10 minutos, com uma solução de paraformaldeído a 1% e glutaraldeído a 2%, em um tampão fosfato de sódio a 0,1M e pH 7,3.

Do lado direito, retiramos fragmentos do nervo, proximal (fp) e distal (fd) à zona da reparação sob tensão, nos animais do grupo I, e da reparação com a veia para alívio da tensão, nos do grupo II. Do lado esquerdo foram retirados fragmentos do nervo proximal (fp) e distal (fd) ao enxerto livre autógeno contra lateral, nos animais do grupo I, e fragmento de nervo normal contralateral (fcl) para controle nos animais do grupo II. Após retirá-los, acondicionamos os fragmentos em recipiente contendo solução fixadora, sob refrigeração (0°C), para serem transportados durante 1h30, até o Laboratório de Neurobiologia do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Continuando o processamento histológico, os fragmentos ficaram mais de 24 h na solução fixadora, sob refrigeração, antes de serem pós-fixados em solução de tetróxido de ósmio (2% em tampão fosfato de sódio a 0,1M e pH 7,3), por 2 h, a 4°C e, em seguida, desidratado em série crescente de álcool etílico, clareado em óxido de propileno e incluído em resina (Epon 812, Polyscience). Cortes semifinos transversais, com 1 µm de espessura, foram realizados proximal e distal ao local da reparação nervosa. Nos fragmentos de nervo dos animais do grupo II, lado esquerdo (nervo controle), realizamos cortes no nível topograficamente correspondente ao nervo contralateral reparado. Em seguida todos os cortes foram corados com solução de parafenilenodiamina (PPD) (ESTABLE-PUIG *et al.*, 1965).

Cortes ultrafinos, transversais, de 60 a 80 nanômetros (nm), dos mesmos fragmentos, foram coletados em telas de cobre (300 mesh) recobertas com Formvar e carbono, contrastados com citrato de chumbo e acetato de uranila. Posteriormente, fotografamos estes cortes, ao microscópio eletrônico de transmissão (Jeol 100 CX II).

Dos animais operados, aproveitamos 16 para a análise histológica dos nervos sendo oito do Grupo I e oito do Grupo II. Sete animais morreram, e 11 não foram aproveitados devido inadequação técnica final das lâminas para a análise de microscopia eletrônica (quatro do Grupo I e sete do Grupo II).

Tabela 1: Número de cães aproveitados para a avaliação morfométrica conforme o tempo de seguimento pós-operatório(mês), lado operado e a técnica cirúrgica

SEGUIMENTO	GRUPO				TOTAL
PÓS-OPERATÓRIO	I		II		
(Mês)	SST	ENX	VEIA	Controle	
	(direito)	(esquerdo)	(direito)	(esquerdo)	
3		4		4	8
6		4		4	8
TOTAL		8		8	16

3.1.7. Morfometria

Para a contagem das fibras mielínicas utilizamos um sistema computadorizado (Biographics, Wiston Salem, NC, EUA) composto por um microscópio de luz (Zeiss Axioscop) interligado a um computador PC 486. Uma mesa anexa de digitalização, acoplada ao microscópio, permitiu a interação do campo de observação do operador com o computador, através de uma câmara clara e de um monitor. Empregamos o programa CARP (Computer Aided Reconstruction Package), baseado no sistema operacional UNIX. Traçamos o contorno externo do corte a ser analisado, e este dado ficou automaticamente armazenado na memória do computador. Com um aumento maior da objetiva do microscópio (lente de imersão de 100 X) o computador dividiu o campo traçado em uma série de quadros, através de um sistema de grade. Em cada quadro o observador indicou a posição das fibras mielínicas com o auxílio de um cursor, de uma câmara clara e de um monitor. Ao terminar a contagem das fibras de cada quadro, um novo (campo) veio à tela. Desta forma, varremos todo o corte previamente contornado. Terminada a contagem no último quadro, o sistema exibiu os axônios mielínicos, e registrou o total de fibras contadas. Com este sistema, evitamos a contagem repetida de fibras nervosas.

Para a análise dos diâmetros dos axônios, das fibras e espessuras das bainhas de mielina, fotografamos ao microscópio eletrônico de transmissão cortes ultrafinos de quatro campos de cada segmento, cujos negativos foram copiados em papel fotográfico (Kodak, F 4) e ampliados em 5100X.

Utilizando um sistema computadorizado, formado por um computador PC 486, monitor de vídeo, mesa digitalizadora e um programa de morfometria (Sigmascan Measurement, Jandel Co., Sausalito, CA, EVA), dimensionamos o perímetro e a área das fibras mielínicas (axônio e bainha de mielina), dos axônios mielínicos e amielínicos.

Realizamos este procedimento fixando cada foto (micrografia eletrônica) à mesa de digitalização e traçando manualmente os contornos das fibras e axônios com o auxílio de um cursor. Dentre as fibras mielínicas excluimos aquelas seccionadas obliquamente.

Objetivamos maior fidelidade na análise, utilizando somente axônios e fibras cuja relação $4\pi.A/p^2$ fosse maior que 0,75 ($\pi = 3,1416$; A = área medida; p = perímetro (LANGONE, 1991)).

Partindo dos perímetros medidos calculamos os valores dos diâmetros das fibras mielínicas (DFM) e dos axônios mielínicos (DAM) e amielínicos (DAA). Consideramos a espessura da bainha de mielina (EBM) dos axônios mielínicos como sendo igual ao valor da altura de um trapézio regular no qual as bases maiores e menores correspondiam, respectivamente, aos perímetros das fibras e dos axônios (FERRIERE, 1985 e LANGONE, 1991).

Calculamos o valor da razão 'G' (quociente entre DAM/DFM) com o objetivo de verificar o grau de adequação da mielina ao diâmetro do axônio.

Dos 27 animais que tiveram os segmentos de nervo coletados para o processamento das lâminas, excluimos 11 por não se atingir a qualidade final de preparação para análise microscópica.

3.2. AVALIAÇÃO BIOMECÂNICA

O ensaio mecânico consistiu em submeter nervos e veias periféricos íntegros e também nervos reparados, quer com a técnica cirúrgica proposta quer com a sutura término-terminal sob tensão, a forças de tração axial pura e analisar seus comportamentos quanto à resistência, deformação e rigidez.

Não se considerou a reparação com enxerto livre de nervo autógeno porque mecanicamente, seu comportamento equivale ao de um sistema de suturas término-terminais sob tensão em série (extremidades proximal e distal do enxerto), no qual a falha do sistema corresponde à da sutura de menor resistência do par e, portanto, o limite de resistência do sistema é o da sutura que falhar primeiro.

3.2.1. Coleta e preparação dos corpos de prova

Obtivemos os nervos e veias de 26 carcaças de cães adultos, sem raça definida, machos e fêmeas, com peso de 10 a 16 Kg.

Tabela 2: Número de cães utilizados no ensaio mecânico segundo a estrutura e forma de distribuição

ESTRUTURA	DISTRIBUIÇÃO	CÃES
Íntegros		
Nervo peroneio comum	Ipsolateral*	7
Veia safena lateral		
Nervo Reparado		
- SST	Contralateral alternado	19
- VEIA		
TOTAL		26

*Realizamos a retirada bilateral em 5 cães, totalizando 12 nervos e 12 veias

Para análise da resistência à tração utilizamos segmentos de nervo e veia periféricos íntegros, de cães (*N P C*, e *R C V S L*) e segmentos de nervos homônimos, previamente neurectomizados e reparados com segmento de veia homônima aberta longitudinalmente ou com sutura a término-terminal sob tensão.

Preparamos os corpos de prova isoladamente sendo que e os segmentos de nervos e veias íntegros (controles) foram ipsolaterais, e os segmentos de nervos, previamente lesados e reparados com a sutura término-terminal sob tensão ou com a técnica cirúrgica proposta, foram contralaterais. Desta forma fizemos uma comparação relacionada (pareada).

Retiramos os corpos de prova imediatamente após a eutanásia dos cães, com injeção intravenosa de 10 ml de cloreto de potássio a 19%, precedida de aprofundamento anestésico com Inoval (2 ml), Janssen-CILAG Farmacêutico Ltda, e 25 mg/Kg de tiopental sódico, (25 mg/ml), Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Para a obtenção do corpo de prova ‘veia íntegra’, incisamos a pele obliquamente, aproximadamente 5 cm de comprimento, no sentido cranial-caudal, na face lateral do terço médio da perna, centralizada em relação à pata, na projeção do *R C V S L*. Isolamos a veia e amarramos as extremidades com fio de algodão 3.0. Obtivemos um segmento do *R C V S L*, 15mm de comprimento, entre o ramo anastomótico da veia safena medial e o ramo caudal da veia safena medial e o ramo caudal da veia safena lateral.

Para a obtenção do corpo de prova ‘nervo íntegro’, incisamos a pele do trocânter maior ao côndilo lateral do osso fêmur. Divulsionamos a musculatura subjacente, músculo vasto lateral e músculo bíceps femoral, e atingimos o *N P C*. Seccionamos proximalmente o nervo ciático (*Nervus ischiadicus*), antes da emergência do *N P C* e do nervo tibial (*Nervus tibialis*). Distalmente, seccionamos o *N P C* antes da sua bifurcação em nervo peroneiro superficial (*Nervus peroneus superficialis*) e nervo peroneiro profundo (*Nervus peroneus profundus*).

Para a obtenção do corpo de prova ‘nervo reparado’, incisamos a pele do trocânter maior ao côndilo lateral do osso fêmur. Divulsionamos a musculatura subjacente, entre o músculo vasto lateral e músculo bíceps femoral até atingir o *N P C* sobre o músculo gastrocnêmio. Prosseguimos com a neurectomia segmentar do *N P C*, de 10 mm em média, utilizando lâmina de corte preciso, seguida de sutura término-terminal, epi-epineural sob tensão entre os cotos, com fio de nylon, monofilamentar 8-0, agulha atraumática de 0,65 cm, sendo dados seis pontos equidistantes, com três nós diretos e justos a cada ponto. Outros nervos foram reparados com a técnica proposta que utiliza um segmento do *R C V S L*, aberto longitudinalmente, conforme descrito anteriormente na etapa para avaliação morfométrica. Todos os procedimentos foram realizados com lupa de aumento de 3,5X e instrumental de microcirurgia.

Após retirar os corpos de prova, identificá-los e embalá-los em sacos plásticos sob hidratação com solução fisiológica isotônica de cloreto de sódio a 0°C, transportamos os mesmos para o local dos testes, que foram realizados na primeira hora após as retiradas, conforme recomendação para captação de tecidos (AMATUZZI *et al.*, 2000).

Previamente aos testes, inspecionamos os corpos de prova com lupa de aumento de 3,5X, para excluir aquelas que apresentassem qualquer tipo de anormalidade como mal formação, ramificação no comprimento útil, ou trauma sofrido durante o preparo. Caso se notasse algum destes sinais, todo o conjunto de estruturas relacionadas a este mesmo cão seria descartado.

Durante os testes de biomecânica nos corpos de prova, dispusemos de ambiente climatizado no laboratório ($21 \pm 1^{\circ}\text{C}$).

Testamos os corpos de prova, imediatamente a suas preparações, sendo veias íntegras (n=12), (Figura 6 A,B), nervos íntegros (n=12), (Figura 7), nervos reparados com neurorrafias término-terminais sob tensão (n=19), (Figura 8) e nervos reparados com o segmento de veia aberto longitudinalmente (n=19), (Figura 9).

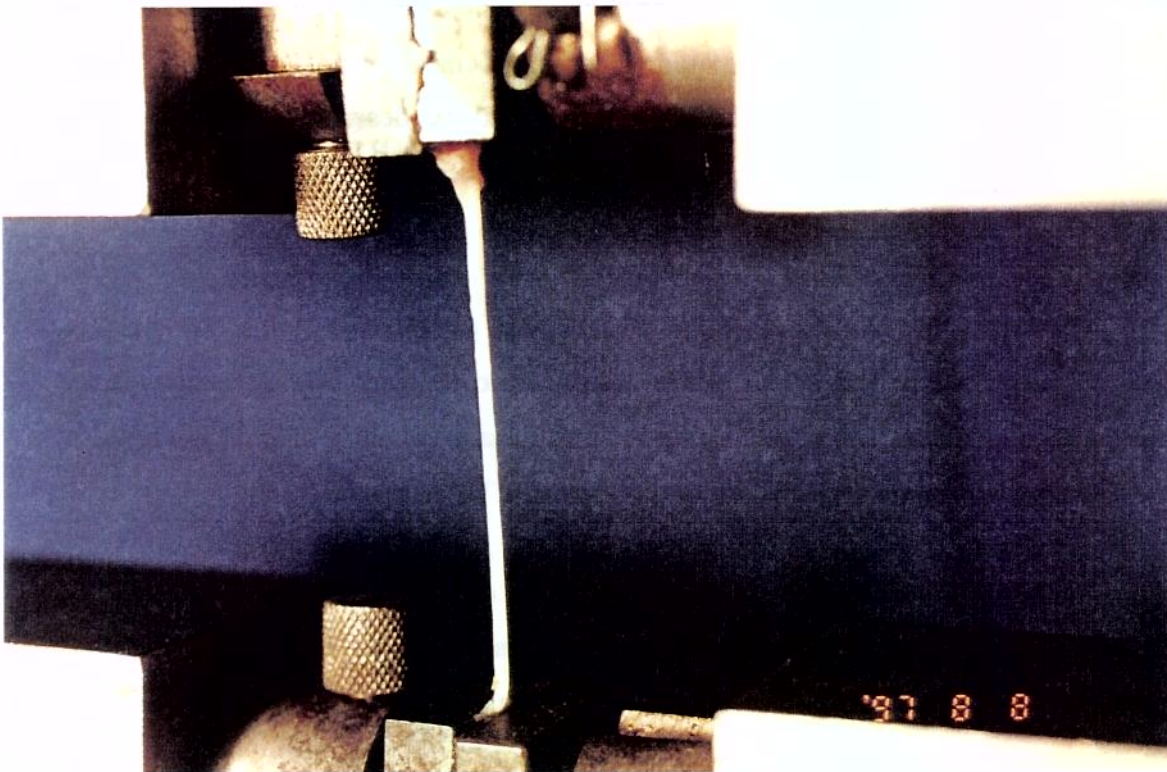


Figura 6: Ensaio mecânico. Fase inicial da tração axial do ramo cranial da veia safena lateral

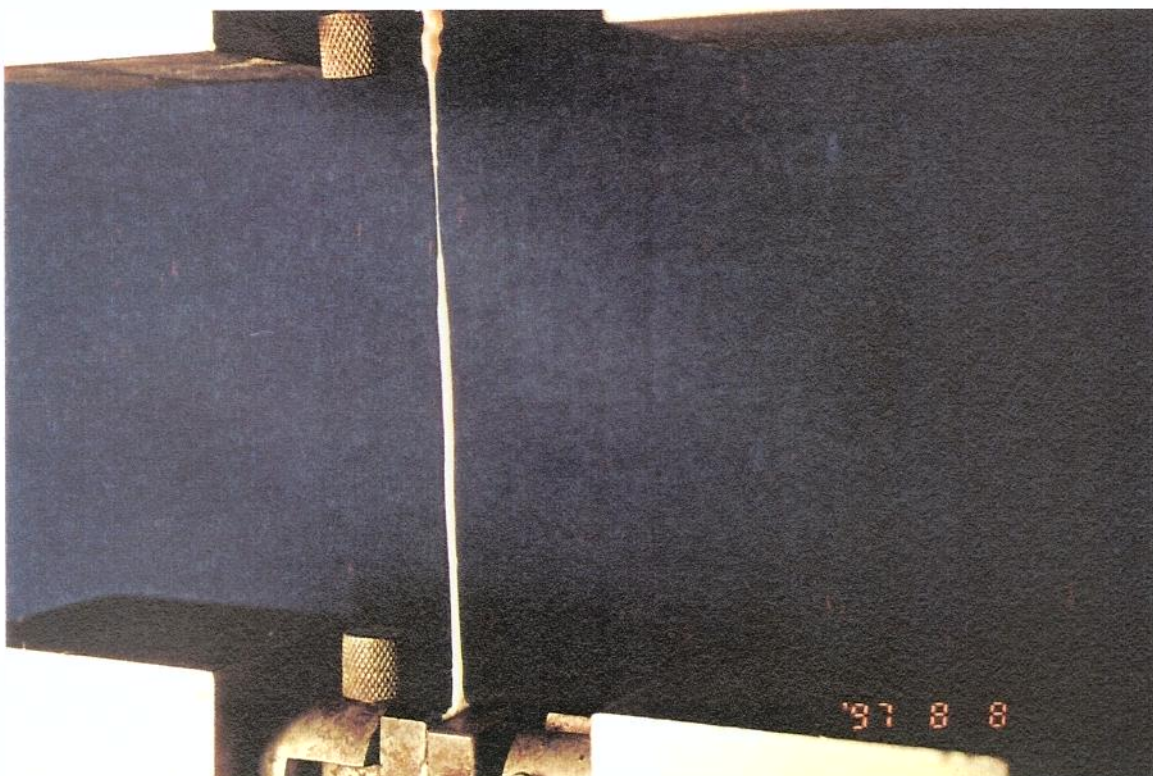


Figura 6 A: Deformação do ramo cranial da veia safena lateral, submetido à tração axial.
O corpo de prova rompeu fora dos locais de prensão nas garras

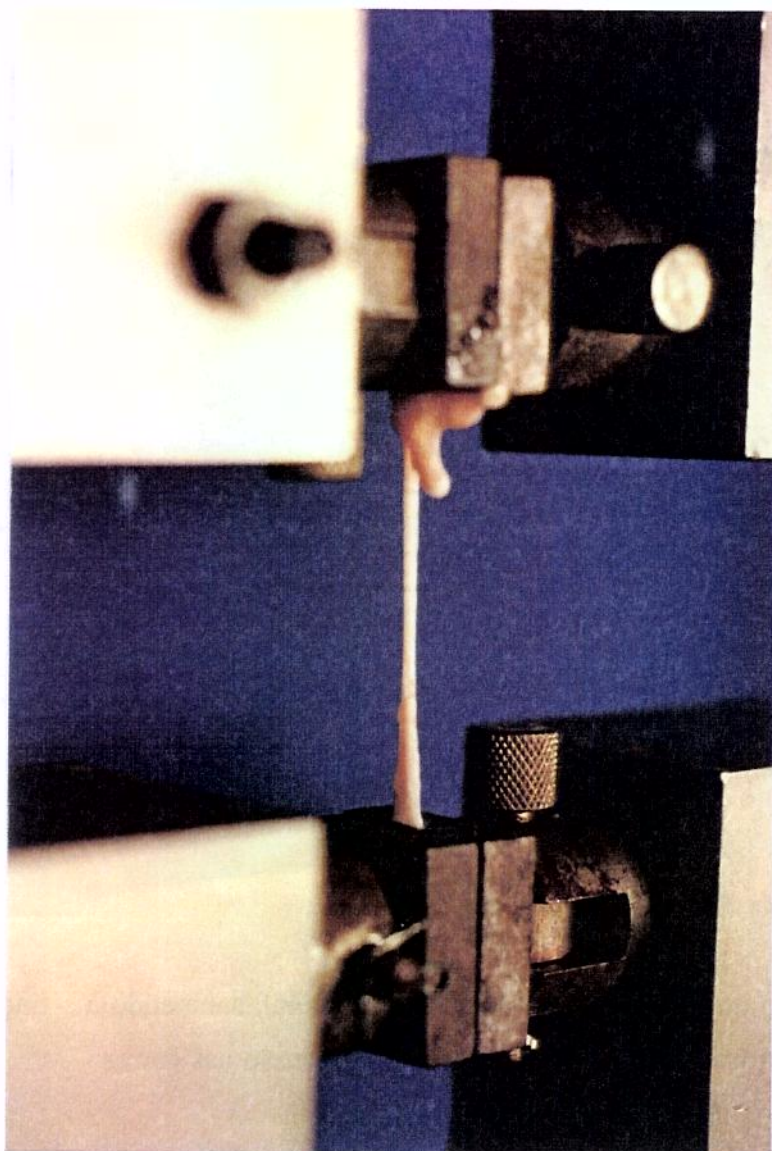


Figura 7: Teste de tração axial no nervo peroneiro comum íntegro. O corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras

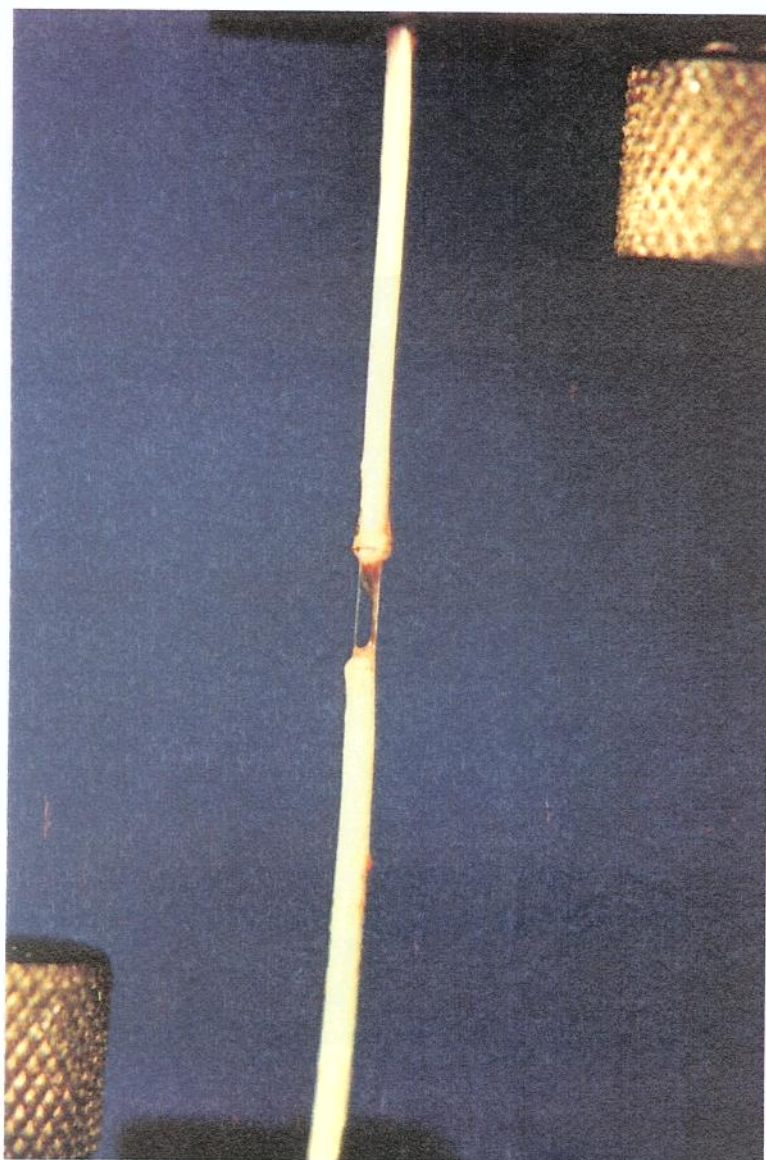


Figura 8: Teste de tração axial no nervo peroneiro comum reparado com a sutura término-terminal sob tensão. Corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras



Figura 9: Teste de tração axial no nervo peroneiro comum reparado com o segmento de veia aberto longitudinalmente. O corpo de prova rompeu fora dos locais de preensão nas garras, e os cotos do nervo permanecem aproximados pela contenção exercida pelo segmento da veia

3.2.2. Ensaios mecânicos

Realizamos os ensaios no Laboratório de Biomecânica – LIM 41 do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Utilizamos uma máquina universal de ensaios mecânicos Kratos K-5002 dotada de célula de carga eletrônica Kratos MM de 100 Kg.

A precisão do sistema de medição de força foi de 1,0%, e do sistema de velocidade de deslocamento do sistema de aplicação de carga (travessão móvel superior) de 0,8%, atendendo critérios estabelecidos pela norma ABNT – MB 882.

A calibração regular do equipamento, realizada pelo fabricante, estava dentro do prazo de validade (1 ano).

A sensibilidade do sistema foi de 2,5g (força) e 0,2 mm (deformação).

Adotamos a velocidade de deslocamento do travessão móvel (aplicação e carga) de 20 mm/min.

Realizamos todos os ensaios mecânicos utilizando uma junta universal entre a célula de carga, montada no cabeçote superior móvel da máquina, e a garra de fixação dos corpos de prova.

A junta universal, normalizada para ensaios mecânicos, foi responsável pelo alinhamento simétrico e pela homogeneização e equalização das tensões normais (σ) ao longo da seção da estrutura testada.

Em todos os ensaios tomamos os cuidados necessários para evitar torções nas estruturas testadas e procuramos um posicionamento centralizado, em relação ao eixo de ação da máquina e perpendicular à superfície externa das garras, tanto na superior como inferior, para garantir a simetria. Utilizamos garras autocentrantes, dotadas de correção angular, e de fechamento rápido.

Não se necessitou de controle de torque de aperto das garras.

Obtivemos os diagramas força – deslocamento de todos os ensaios realizados através de um registrador gráfico Servogor 790 BBC Goerz-Metrawatt, no qual a carga apresentou-se no eixo Y (coordenadas) e a deformação no eixo X (abscissas). Efetuamos a regulagem do fim de escala durante os testes preliminares (Figura 10)

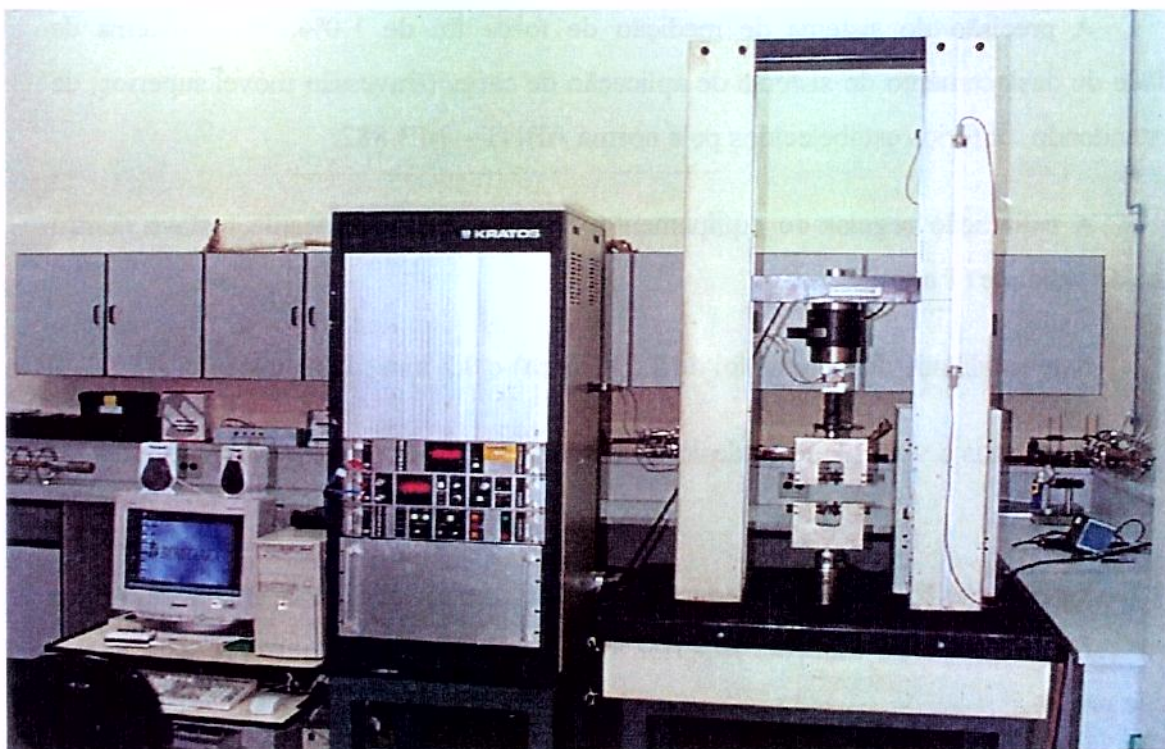


Figura 10: Máquina universal de ensaios mecânicos Kratos K-5002 e registrador gráfico Servogor 790 BBC Goerz-Metrawatt, com os quais testamos os corpos de prova e obtivemos os diagramas de força-deslocamento

Realizamos testes preliminares para se estabelecer as regulagens, aferições e verificações do modelo experimental adotado.

O comprimento útil (inicial, entre garras), de cada corpo de prova foi de aproximadamente 4 cm para o nervo íntegro, de 3 cm para a veia íntegra e de 5 cm nas reparações,

Procuramos limitar a influência individual dos cães sobre a resistência das estruturas analisadas (reduzir variação), utilizando cães de 10 a 16 Kg e realizando testes com estruturas relacionadas (de mesmo cão) e avaliações relativas (proporcionais ou percentuais).

O desempenho do experimento adotado permitiu obter resultados significativos, utilizando-se pequenas amostras.

3.2.3. Diagramas Força-Deslocamento

A partir dos diagramas convencionais de força (N) / deformação (mm), de cada estrutura testada, determinamos a resistência e deformação nos limites de elasticidade e de resistência, e a rigidez na fase elástica.

O limite de elasticidade foi determinado pelo método gráfico de Johnson (SOUZA, 1982) ou pela primeira inflexão da fase linear ascendente (regime elástico) do diagrama, o que ocorresse primeiro.

O limite de resistência corresponde ao ponto máximo (ápice da curva) do diagrama força-deformação.

Obtivemos os valores da resistência (força), deformação, nos limite de elasticidade e resistência, e da rigidez (constante de proporcionalidade ou de mola k), durante a fase elástica.

Previamente a cada teste, realizamos a medida do comprimento inicial, ou comprimento útil ($L_{\text{útil}}$), entre as superfícies internas da garra superior e inferior.

Através da fase inicial do diagrama, corrigimos as medidas de comprimento útil, somando a deformação apresentada até a completa extensão das estruturas (força nula).

Realizamos as medidas dos perímetros e da espessura das veias, com um paquímetro e um relógio comparador, após abri-las longitudinalmente e colocá-las entre duas lâminas de vidro. Tomamos as medidas na região adjacente à ruptura, fora da área de estricção e após completa recuperação e calculamos as respectivas áreas de secção (S_0). Calculamos os diâmetros das veias, próximo ao local de ruptura, através do perímetro (Figura 11).



Figura 11: Paquímetro quadrimensional digital Mitutoyo Digimatic 500/215 com o qual medimos o comprimento útil e a largura dos corpos de prova

De maneira análoga, obtivemos as áreas de secção (S_0) dos nervos íntegros, próximos ao local de ruptura, mantendo o nervo entre duas lâminas de vidro, medindo a espessura com o relógio comparador e a largura com o paquímetro.

Provocamos, propositalmente, que a secção do nervo assumisse a forma retangular e calculamos, assim, a área de secção.

Medimos a espessura com base especial e relógio comparador Mitutoyo 3058, precisão de 0,01 mm e fim de escala de 50 mm.

Medimos o comprimento útil, perímetro e largura, com paquímetro quadrimensional digital Mitutoyo Digimatic 500-215 com sensibilidade de 0,01 mm.

Anotamos nos respectivos diagramas as medidas de comprimento inicial e as utilizadas para calcular as áreas de secção e as causas de falhas observadas com lupa 3,5x de aumento.

3.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizamos a estatística descritiva das grandezas ordinais (quantitativas): média (M), desvio-padrão (DP), erro-padrão da média (EPM), valores máximo (MAX) e mínimo (MIN) e número de observações independentes (N).

O diferencial relativo ($\Delta\%$) foi utilizado de maneira a reduzir o efeito das variações individuais nas comparações relacionadas do número axônios entre a região proximal dos nervos reparados e dos íntegros (controle), e entre duas regiões, proximal e distal, dos nervos reparados.

$$\Delta\% = \frac{\text{Valor}_{\text{final}} - \text{Valor}_{\text{referência}}}{\text{Valor}_{\text{referência}}} \times 100\%$$

Nas comparações entre os parâmetros das regiões controle e a proximal, o valor de referência foi o da região controle e nas comparações entre os parâmetros das regiões proximal e distal, o valor de referência foi o do proximal.

Nas comparações entre duas amostras não paramétricas relacionadas (pareadas) utilizamos a prova de Wilcoxon e entre as não relacionadas, o teste U de Mann-Whitney.

Utilizamos testes bicaudais em todas as comparações.

Adotamos o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) para todos os testes.

Nas tabelas, apresentamos os resultados descritivos com aproximação decimal através de arredondamento científico, exceto os valores da probabilidade (p). Todas as diferenças significativas foram evidenciadas por asteriscos, após o valor da probabilidade.



4. RESULTADOS

Trabalhando com os dados obtidos nas avaliações morfométricas e biomecânicas, confeccionamos tabelas e figuras gráficas de cada situação, com os resultados em função do número de amostras independentes, técnica cirúrgica utilizada e tempo de seguimento pós-operatório.

Apresentamos figuras e tabelas de comparações entre a região proximal e o nervo controle contralateral, assim como proximal e distal do mesmo animal e entre animais. Além disto fizemos comparações dos diferenciais relativos entre as técnicas, segundo o tempo de seguimento pós-operatório. Utilizamos a prova de wilcoxon para amostras relacionadas ($\alpha=0,05$ bicaudal), e teste de mann-whitney ($\alpha=0,05$ bicaudal) para as não relacionadas.

O número de fibras existentes no segmento proximal do nervo reparado não diferiu de forma significativa do nervo íntegro (controle), podendo-se trabalhar com amostras relacionadas, tendo o segmento proximal como controle.

Tabela 3: Número de axônios mielínicos na região proximal dos nervos peroneiros comuns (Nervi peroneus communis) reparados e dos controles, após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.

	AXÔNIOS MIELÍNICOS			
	3 meses		6 meses	
	Controle	Proximal	Controle	Proximal
1	6125	5676	2559	3636
2	9727	4174	7321	6686
3	7437	5322	6763	5385
4	4008	4625	3409	2621
M	6824,2	4949,2	5013,0	4582,0
DP	2395,9	676,6	2379,4	1808,5
EPM	1198,0	338,3	1189,7	904,2
Prova de Wilcoxon para Amostras relacionadas	p valor = 0,27		p valor = 0,47	

M – média

DP – desvio-padrão

EPM – erro-padrão da média

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

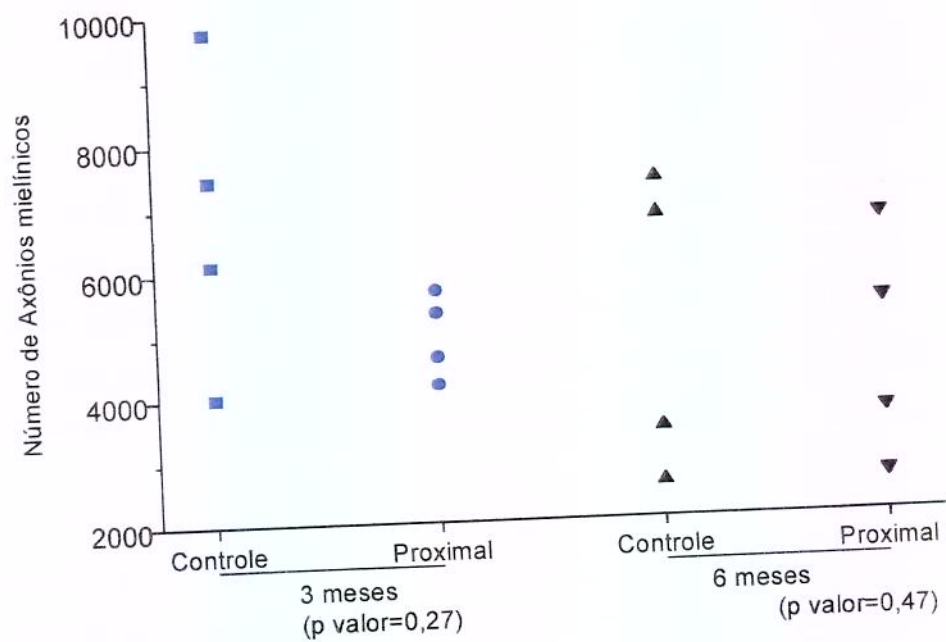


Figura 12: Dispersão do número de axônios mielínicos na região proximal dos nervos peroneiros comuns de cães, e de nervos contralaterais normais (controles), após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório.

Tabela 4: Número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns nas regiões proximal e distal dos nervos reparados, e o respectivo diferencial relativo (%) segundo a técnica utilizada, após 3 meses de seguimento pós-operatório

AXÔNIOS MIELÍNICOS (3 M PÓS-OP.)									
	SST			ENX			VEIA		
	fp	fd	Δ	fp	fd	Δ	fp	fd	Δ
1	2387	1788	-0,25	2270	1449	-0,36	5676	2450	-0,57
2	6567	4417	-0,33	9143	6400	-0,30	4174	6008	0,44
3	3711	3028	-0,18	3319	2750	-0,17	5322	3705	-0,30
4	5134	3966	-0,23	3704	2097	-0,43	4625	2285	-0,50
M	4449,8	3299,8	-0,25	4609,0	3174	-0,32	4949,2	3612,0	-0,23
DP	1802,9	1162,1	0,06	3082,8	2215,3	-0,11	676,6	1718,6	0,40
EPM	901,5	581,0	0,03	1541,4	1107,6	0,06	338,3	859,3	0,23

Nota: Comparações entre SST x VEIA, p valor = 0,47 teste de Mann-Whitney; ENX x VEIA, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 (teste de Wilcoxon para amostras relacionadas).

Δ - diferencial relativo

fp - fragmento proximal

fd - fragmento distal

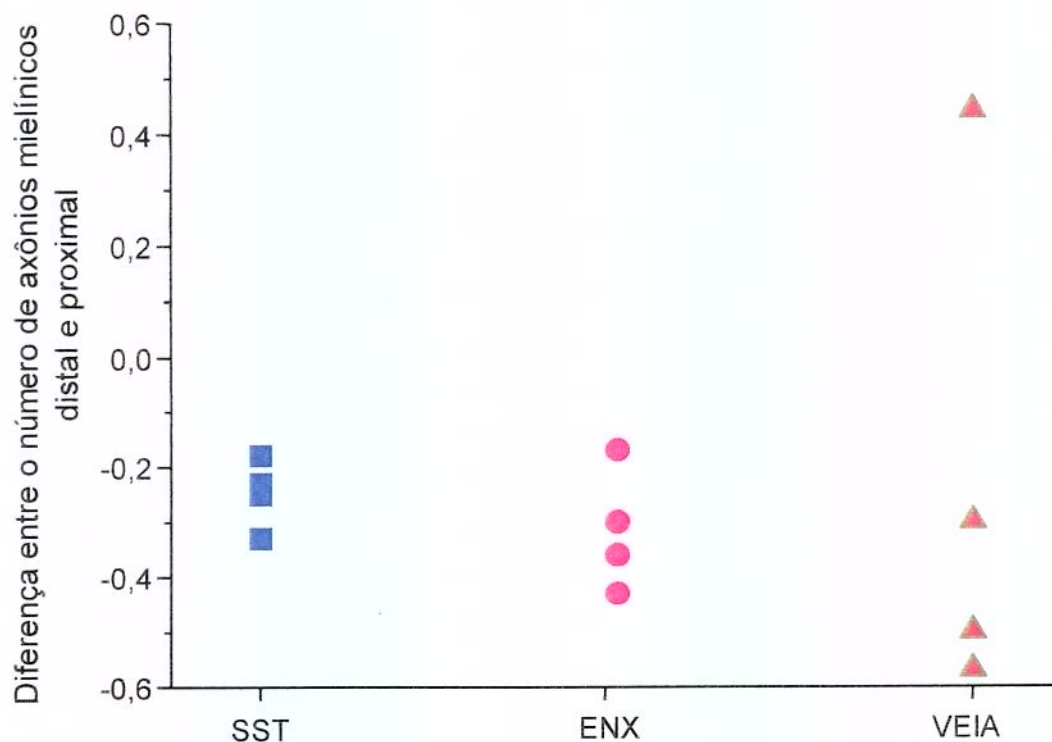


Figura 13: Dispersão da diferença relativa do número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns (*Nervi peroneus communis*) de cães, proximal e distal à região reparada, após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada. Não houve diferença significativa entre as técnicas (SST x VEIA, p valor = 0,47, teste de Mann-Whitney; ENX x VEIA, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 prova de Wilcoxon para amostras relacionadas)

Tabela 5: Número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns nas regiões proximal e distal dos nervos reparados, e o respectivo diferencial relativo (%), segundo a técnica utilizada, após 6 meses de seguimento pós-operatório

AXÔNIOS MIELÍNICOS (6 MESES P.O.)									
	SST			ENX			VEIA		
	fp	fd	Δ	fp	fd	Δ	fp	fd	Δ
1	4297	5173	0,20	5377	3825	-0,29	3636	3265	-0,10
2	3753	3364	-0,10	3718	5012	0,35	6686	8853	0,32
3	3709	4787	0,29	4394	5596	0,27	5385	7401	0,37
4	4139	4881	0,18	4968	4327	-0,13	2621	2530	-0,04
M	3974,5	4551,2	0,14	4614,2	4690,0	0,05	4582,0	5505,5	0,14
DP	289,0	808,4	0,17	720,8	775,6	0,31	1808,5	3100,2	0,25
EPM	144,5	404,2	0,08	360,4	387,8	0,15	904,2	1550,1	0,12

Nota: Comparações entre SST x Veia, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x VEIA, p valor = 0,47 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 (teste de Wilcoxon para amostras relacionadas).

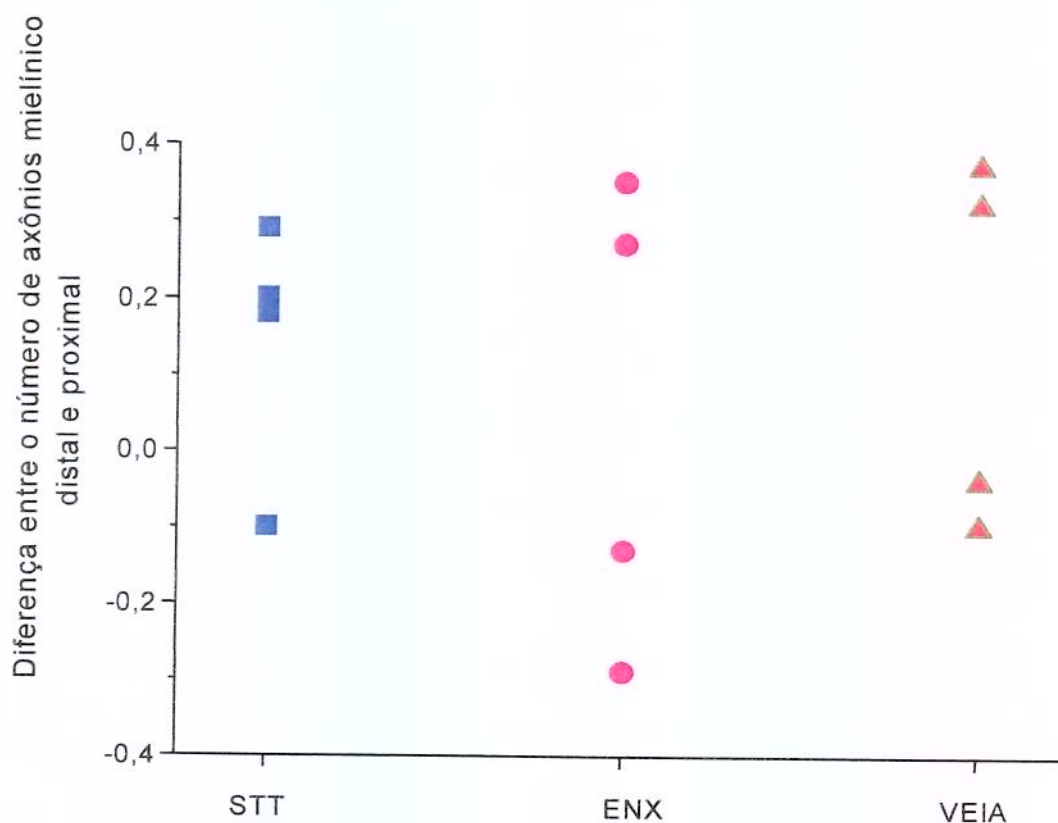


Figura 14: Dispersão da diferença relativa do número de axônios mielínicos dos nervos peroneiros comuns de cães, proximal e distal à região reparada, após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada. Não houve diferença significativa entre as técnicas (SST x VEIA, p valor = 0,77 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 teste de Mann-Whitney; ENX x SST, p valor = 0,47 prova de Wilcoxon para amostras relacionadas)

RESULTADOS DA MORFOMETRIA

Pela análise morfométrica não se notou diferença estatisticamente significativa no número de axônios mielínicos presentes nos segmentos proximal e distal dos nervos reparados com as deferentes técnicas cirúrgicas, assim como no diâmetro médio dos axônios mielínicos e amielínicos, fibras mielínicas e espessura médias das bainhas de mielina.

Tabela 6: Diâmetro médio(μm) dos axônios amielínicos, após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	1,00	1,02	0,97	1,00
DP	0,04	0,04	0,07	0,04
EPM	0,02	0,02	0,03	0,02
MAX	1,05	1,07	1,01	1,04
MIN	0,97	0,98	0,87	0,94
N	4	4	4	4

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,465, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,999 e SST, p valor = 0,885, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

MAX – valor máximo

MIN – valor mínimo

N – números observação independentemente

fcl – fragmento contra lateral

Tabela 7: Diâmetro médio(μm) dos axônios amielínicos, após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região.

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	0,97	0,95	0,89	1,15
DP	0,06	0,11	0,05	0,39
EPM	0,03	0,06	0,03	0,22
MAX	1,03	1,08	0,93	1,59
MIN	0,90	0,81	0,83	0,85
N	4	4	3	3

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,715, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,216 e SST, p valor = 0,860, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

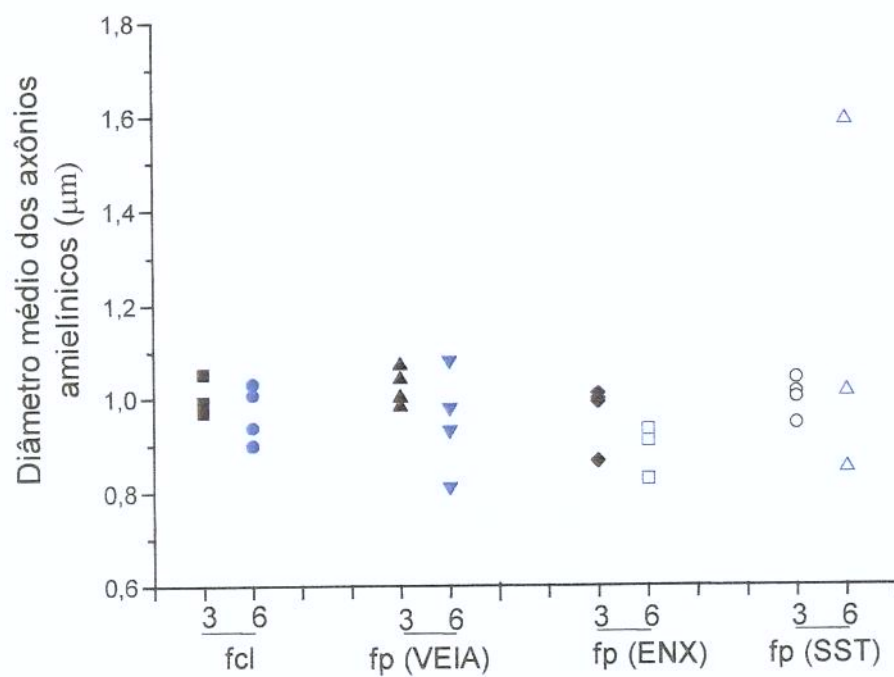


Figura 15: Dispersão do diâmetro médio dos axônios amielínicos após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas

Tabela 8: Diâmetro médio(μm) dos axônios mielínicos após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	Fp	Fp
M	5,72	4,99	5,37	5,33
DP	1,20	1,18	0,55	0,56
EPM	0,60	0,59	0,27	0,28
MAX	6,73	5,73	5,85	5,97
MIN	4,00	3,26	4,58	4,66
N	4	4	4	4

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,068, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,312 e SST, p valor = 0,471, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

Tabela 9: Diâmetro médio(μm) dos axônios mielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	4,98	4,39	5,52	6,71
DP	0,63	1,13	1,01	2,80
EPM	0,31	0,56	0,59	1,62
MAX	5,90	5,96	6,65	9,95
MIN	4,52	3,38	4,69	5,06
N	4	4	3	3

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,144, prova e de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,596 e SST, p valor = 0,216, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

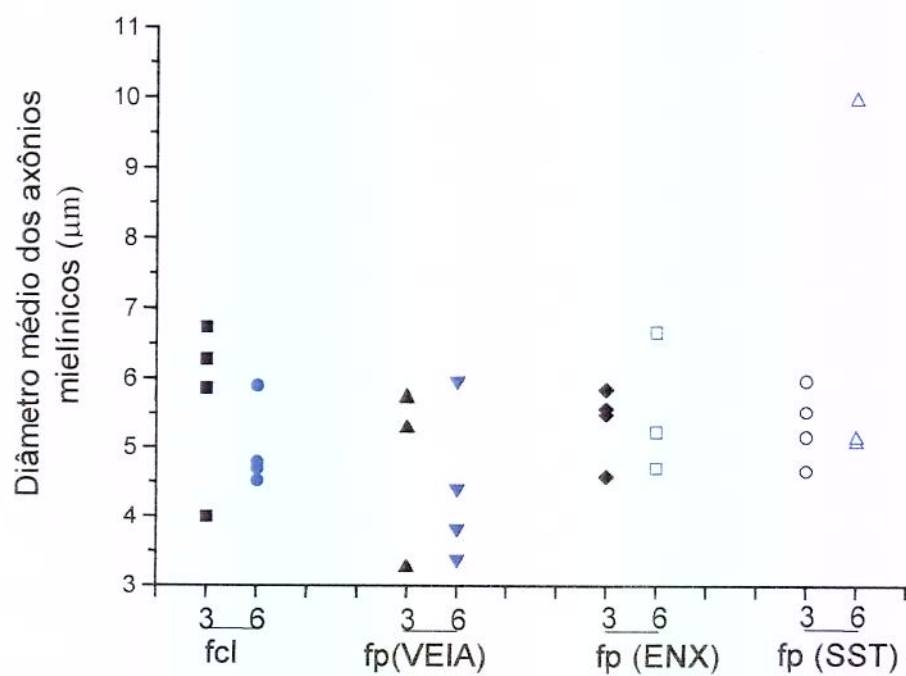


Figura 16: Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielinicos após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas

Tabela 10: Diâmetro médio(μm) das fibras mielínicas após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	8,35	7,33	7,98	7,80
DP	1,36	1,65	0,54	0,84
EPM	0,68	0,83	0,27	0,42
MAX	9,67	8,35	8,42	8,87
MIN	6,45	4,88	7,21	7,08
N	4	4	4	4

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,068, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,312 e SST, p valor = 0,665, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

Tabela 11: Diâmetro médio(μm) das fibras mielínicas após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	7,26	6,72	8,23	10,07
DP	0,82	1,64	1,82	4,42
EPM	0,41	0,82	1,05	2,55
MAX	8,47	9,09	10,26	15,16
MIN	6,64	5,50	6,75	7,24
N	4	4	3	3

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,273, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,596 e SST, p valor = 0,216, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

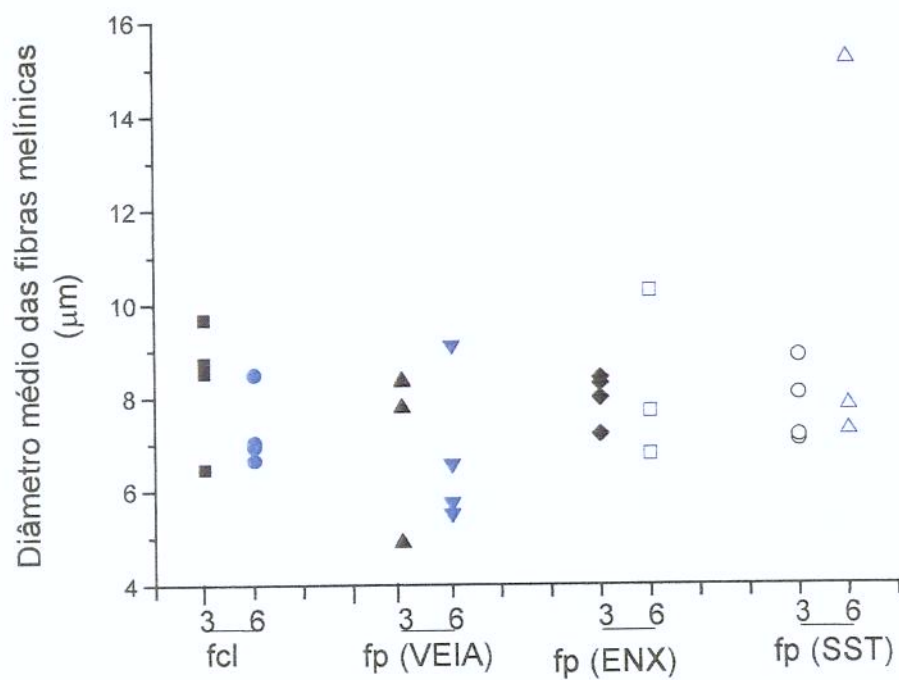


Figura 17: Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas

Tabela 12: Espessura média(μm) das bainhas de mielina após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	1,32	1,17	1,30	1,24
DP	0,11	0,24	0,08	0,18
EPM	0,06	0,12	0,04	0,09
MAX	1,47	1,32	1,41	1,45
MIN	1,23	0,81	1,21	1,01
N	4	4	4	4

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,144, teste de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,885 e SST, p valor = 0,471, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

Tabela 13: Espessura média(μm) das bainhas de mielina após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	Fp	fp
M	1,14	1,16	1,36	1,68
DP	0,15	0,27	0,40	0,82
EPM	0,07	0,14	0,23	0,47
MAX	1,29	1,57	1,80	2,61
MIN	0,97	0,96	1,03	1,06
N	4	4	3	3

Nota: 1. Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 1,000, prova de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,860 e SST, p valor = 0,377, testes de Mann-Whitney.

2. As comparações com os fragmentos distais encontram-se nas páginas 143, 144 e 145.

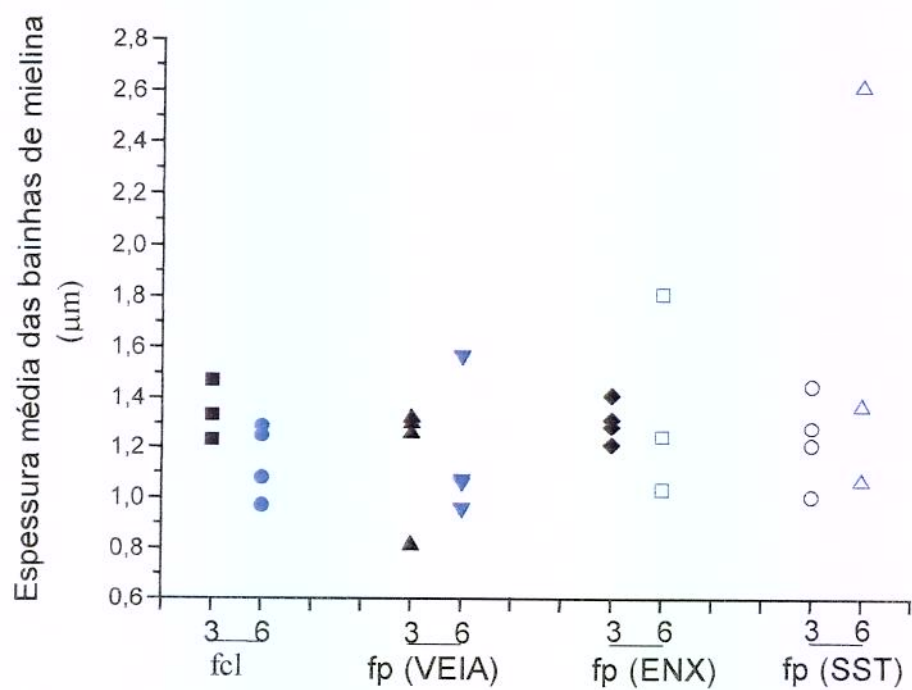


Figura 18: Dispersão da espessura média das bainhas de mielina, entre os meses de seguimento pós-operatório (3 e 6 meses), segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas

Tabela 14: Medidas descritivas da razão ‘G’ média após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	Fp	Fp	Fp
M	0,69	0,68	0,68	0,67
DP	0,03	0,02	0,03	0,06
EPM	0,02	0,01	0,02	0,03
MAX	0,71	0,70	0,71	0,72
MIN	0,64	0,65	0,64	0,59
N	4	4	4	4

Nota: Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,465, teste de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,885 e SST, p valor = 0,665, testes de Mann-Whitney.

Razão ‘G’ – razão entre o diâmetro do axônio mielínico e o diâmetro da fibra mielínica

Tabela 15: Medidas descritivas da razão 'G' média após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada e a região

	VEIA		ENX	SST
	fcl	fp	fp	fp
M	0,68	0,66	0,67	0,68
DP	0,03	0,02	0,02	0,03
EPM	0,02	0,01	0,01	0,02
MAX	0,71	0,68	0,69	0,72
MIN	0,64	0,63	0,66	0,66
N	4	4	3	3

Nota: Não houve diferença significativa entre as regiões fcl e fp em cada técnica. VEIA, p valor = 0,144, teste de Wilcoxon para amostras relacionadas; ENX, p valor = 0,377 e SST, p valor = 0,999, testes de Mann-Whitney.

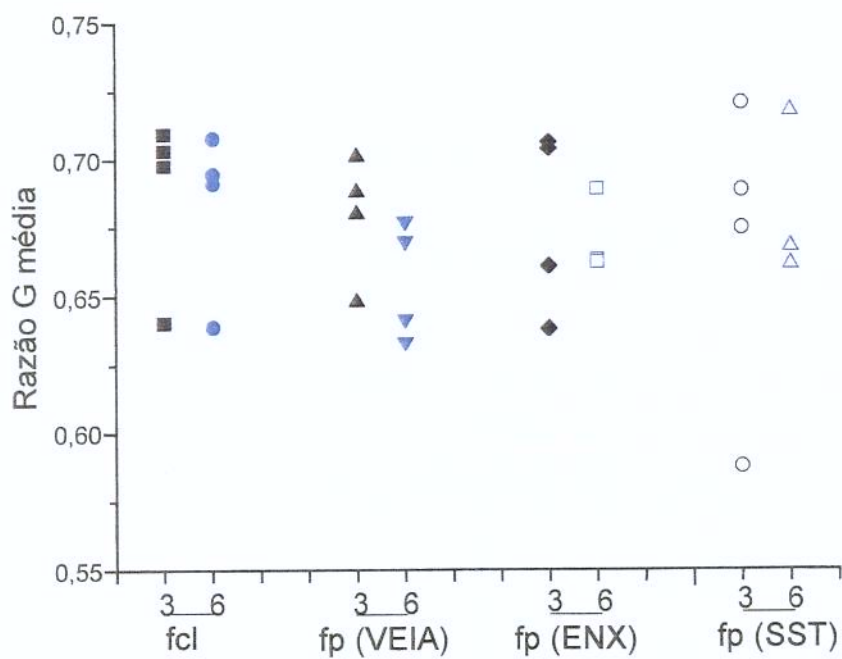


Figura 19: Dispersão da razão ‘G’ média, nos meses de seguimento pós-operatório (3 e 6 meses), segundo as regiões contralateral e proximal, nas técnicas utilizadas

Tabela 16: Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região proximal (fp) após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada

	VEIA					ENX					SST				
	DAA (μm)	DAM (μm)	DFM (μm)	EBM (μm)	Razão 'G'	DAA (μm)	DAM (μm)	DFM (μm)	EBM (μm)	Razão 'G'	DAA (μm)	DAM (μm)	DFM (μm)	EBM (μm)	Razão 'G'
M	1,02	4,99	7,33	1,17	0,68	0,97	5,37	7,98	1,30	0,68	1,00	5,33	7,80	1,24	0,67
DP	0,04	1,18	1,65	0,24	0,02	0,07	0,55	0,54	0,08	0,03	0,04	0,56	0,84	0,18	0,06
EPM	0,02	0,59	0,83	0,12	0,01	0,03	0,27	0,27	0,04	0,02	0,02	0,28	0,42	0,09	0,03
MAX	1,07	5,73	8,35	1,32	0,70	1,01	5,85	8,42	1,41	0,71	1,04	5,97	8,87	1,45	0,72
MIN	0,98	3,26	4,88	0,81	0,65	0,87	4,58	7,21	1,21	0,64	0,94	4,66	7,08	1,01	0,59
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

DAA – diâmetro dos axônios amielínicos

DAM – diâmetro dos axônios mielínicos

DFM – diâmetro das fibras mielínicas

EBM – espessura das bainhas de mielina

Tabela 17: Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região proximal (fp) após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo técnica utilizada

	VEIA					ENX					SST				
	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão 'G'	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão 'G'	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão 'G'
	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)		(μm)	(μm)	(μm)	(μm)		(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	
M	0,95	4,39	6,72	1,16	0,66	0,89	5,52	8,23	1,36	0,67	1,15	6,71	10,07	1,68	0,68
DP	0,11	1,13	1,64	0,27	0,02	0,05	1,01	1,82	0,40	0,02	0,39	2,80	4,42	0,82	0,03
EPM	0,06	0,56	0,82	0,14	0,01	0,03	0,59	1,05	0,23	0,01	0,22	1,62	2,55	0,47	0,02
MAX	1,08	5,96	9,09	1,57	0,68	0,93	6,65	10,26	1,80	0,69	1,59	9,95	15,16	2,61	0,72
MIN	0,81	3,38	5,50	0,96	0,63	0,83	4,69	6,75	1,03	0,66	0,85	5,06	7,24	1,06	0,66
N	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Tabela 18: Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das técnicas, em cada parâmetro na região proximal (fp) após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório

		VEIA X ENX					VEIA X SST					ENX X SST				
		DAA	DAM	DFM	EBM	Razão	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão
		G										G				
p valor		0,312	0,885	0,885	0,665	0,885	0,772	0,999	0,999	0,999	0,999	0,068	0,715	0,465	0,465	0,715
(3 meses)																
p valor		0,596	0,216	0,216	0,596	0,596	0,596	0,216	0,216	0,377	0,596	-	-	-	-	-
(6 meses)																

Tabela 19: Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região distal (fd) após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada

	VEIA						ENX						SST					
	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão	'G'	DAA	DAM	DFM	EBM	'G'	Razão	DAA	DAM	DFM	EBM	'G'	Razão
	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)		(μm)	(μm)	(μm)	(μm)		(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)		(μm)
M	0,78	3,34	4,85	0,76	0,69		0,78	3,40	5,20	0,90		0,70	0,75	3,93	5,39	0,73		0,74
DP	0,17	0,55	0,81	0,16	0,02		0,12	0,77	1,66	0,51		0,05	0,08	0,45	0,64	0,10		0,02
EPM	0,09	0,27	0,41	0,08	0,01		0,06	0,39	0,83	0,26		0,03	0,05	0,26	0,37	0,06		0,01
MAX	0,93	3,92	5,64	0,91	0,71		0,93	4,24	7,54	1,65		0,74	0,84	4,38	5,99	0,81		0,76
MIN	0,63	2,63	3,71	0,54	0,66		0,64	2,74	3,74	0,50		0,62	0,69	3,49	4,72	0,62		0,72
N	4	4	4	4	4		4	4	4	4		4	3	3	3	3		3

Tabela 20: Medidas descritivas dos parâmetros avaliados na região distal (fd) após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo a técnica utilizada

	VEIA					ENX					SST				
	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão	DAA	DAM	DFM	EBM	Razão
	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	'G'	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	'G'	(μm)	(μm)	(μm)	(μm)	'G'
M	0,84	3,98	5,92	0,97	0,66	0,80	4,41	6,18	0,88	0,70	0,92	5,40	7,77	1,19	0,69
DP	0,08	0,41	0,39	0,06	0,03	0,03	0,04	0,02	0,01	0,01	0,15	1,58	2,47	0,44	0,02
EPM	0,04	0,20	0,20	0,03	0,02	0,02	0,03	0,02	0,004	0,01	0,08	0,91	1,43	0,26	0,01
MAX	0,91	4,48	6,48	1,01	0,69	0,82	4,44	6,20	0,89	0,70	1,09	7,23	10,62	1,70	0,71
MIN	0,74	3,62	5,60	0,89	0,63	0,78	4,39	6,16	0,88	0,69	0,82	4,44	6,25	0,90	0,67
N	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3

Tabela 21: Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das técnicas, em cada parâmetro na região distal (fd), após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório

	VEIA X ENX					VEIA X SST					ENX X SST				
	DAA		DAM		Razão 'G'	DAA		DAM		Razão 'G'	DAA		DAM		Razão 'G'
	EBM	DFM	EBM	DFM		EBM	DFM	EBM	DFM		EBM	DFM	EBM	DFM	
p valor	0,885	0,885	0,885	0,885	0,471	0,999	0,377	0,596	0,860	0,052*	-	-	-	-	-
(3 meses)															
p valor	0,488	0,488	0,488	0,105	0,105	0,860	0,112	0,216	0,999	0,216	-	-	-	-	-
(6 meses)															

Nota: Para as comparações VEIA x ENX , VEIA x SST foi utilizado o teste de Mann-Whitney e para ENX x SST não foi possível aplicar o teste pois o grupo apresentou tamanhos 3 e 2.

*RAZÃO 'G' com valores menores para técnica VEIA. Isto sugere que a R "g" tem evidência de diferença entre as técnicas VEIA X SST.

Tabela 22: Níveis descritivos e testes utilizados para comparação das regiões proximal (fp) e distal (fd) em cada técnica, após 3 e 6 meses de seguimento pós-operatório

	VEIA						ENX						SST								
	DAA			DAM	DFM	EBM	DAA			DAM	DFM	EBM	DAA			DAM	DFM	EBM	Razão		

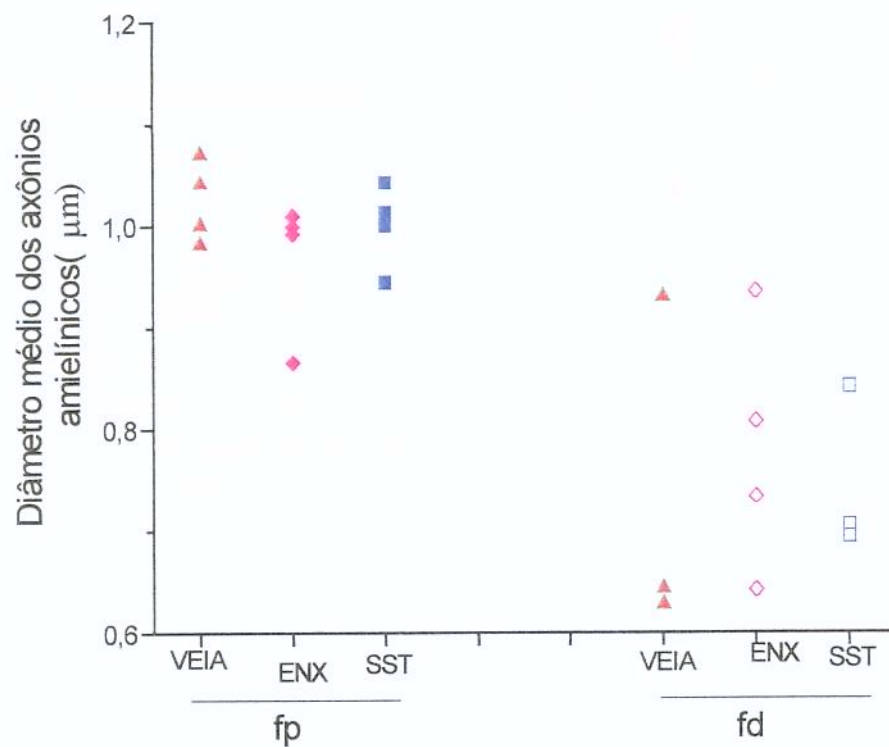


Figura 20: Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielinizados após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

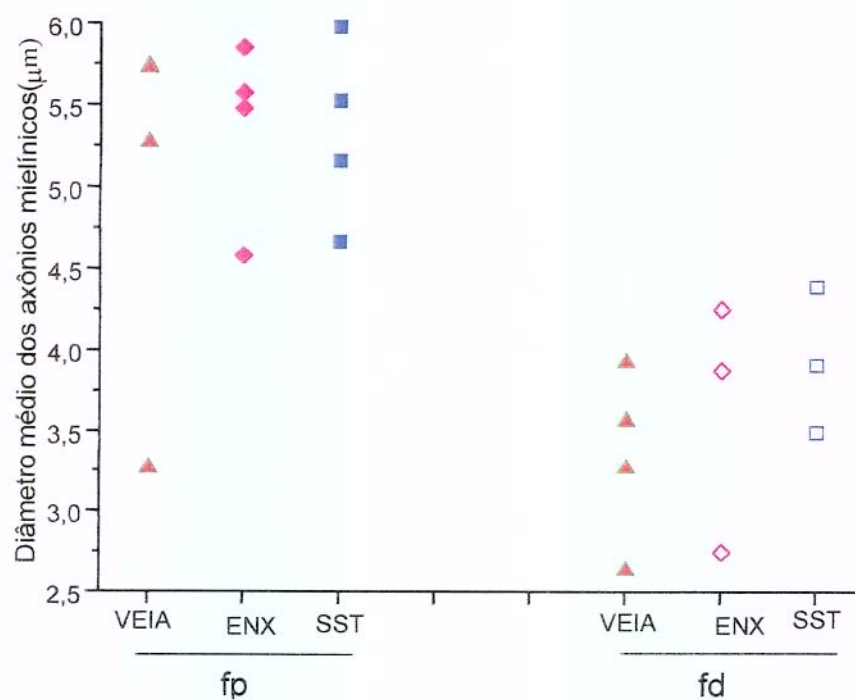


Figura 21: Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielínicos após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

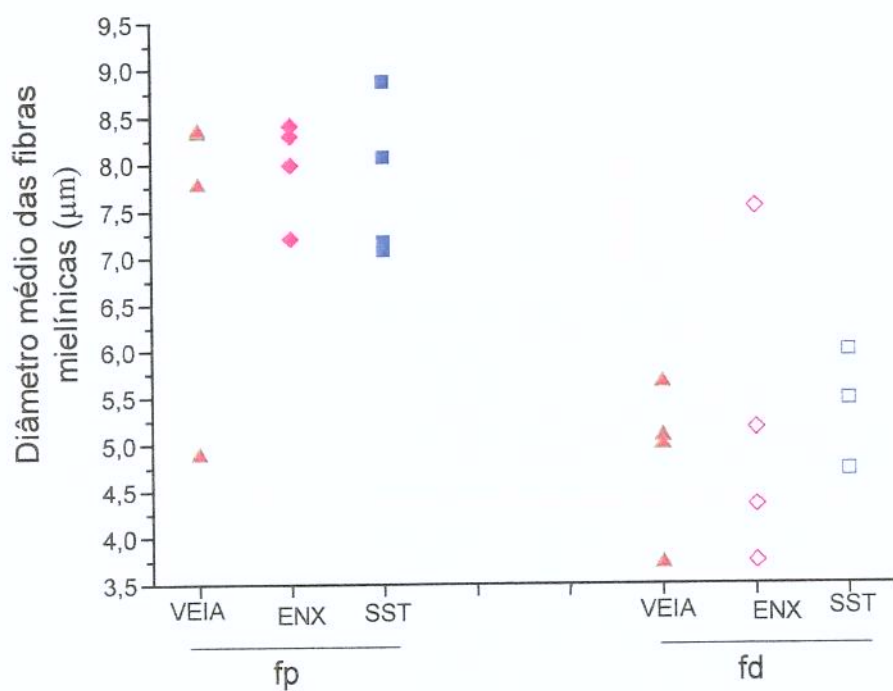


Figura 22: Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

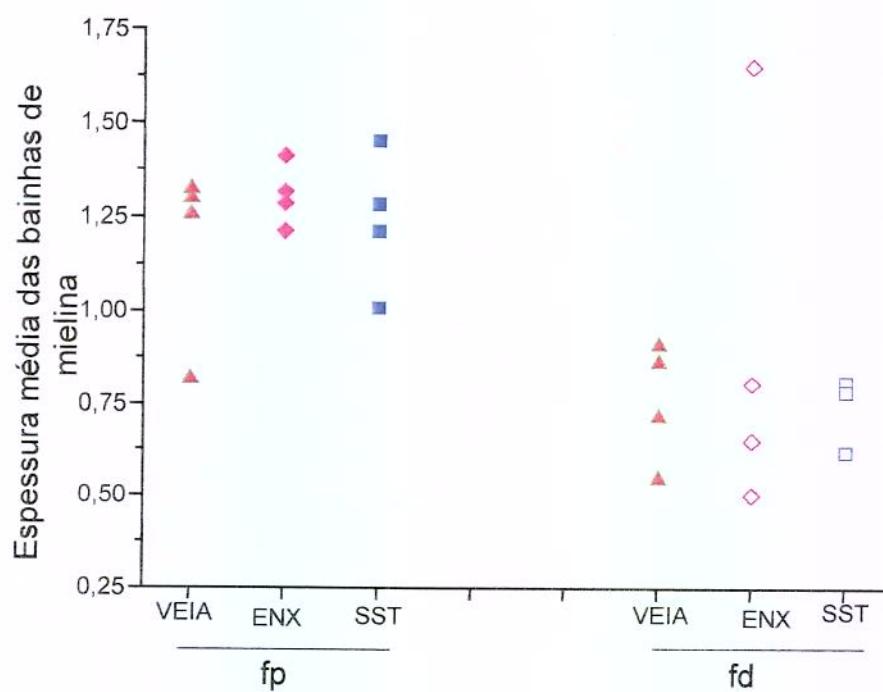


Figura 23: Dispersão da espessura média das bainhas de mielina após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

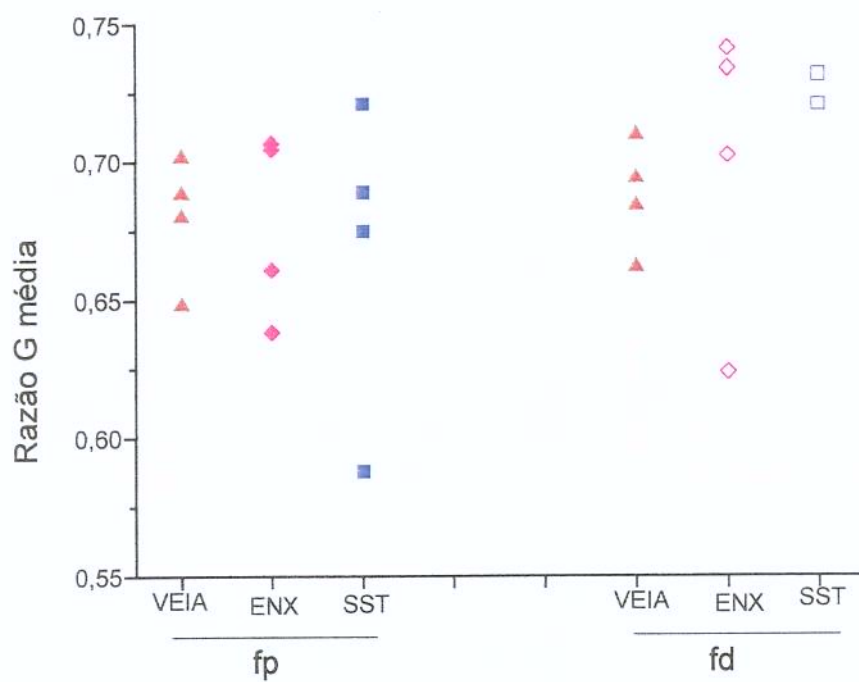


Figura 24: Dispersão da razão 'G' média após 3 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

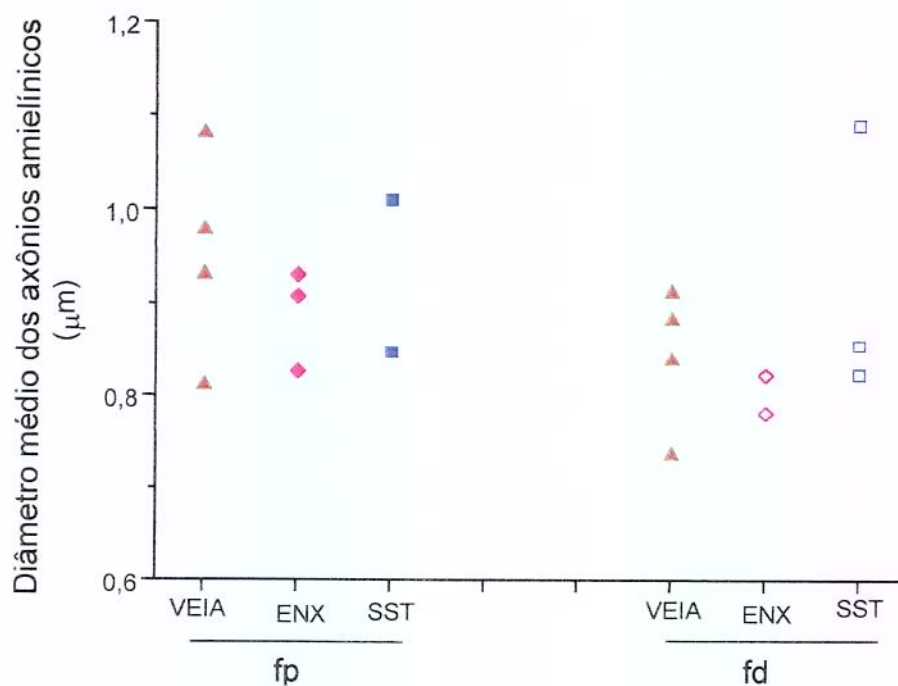


Figura 25: Dispersão do diâmetro médio dos axônios amielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

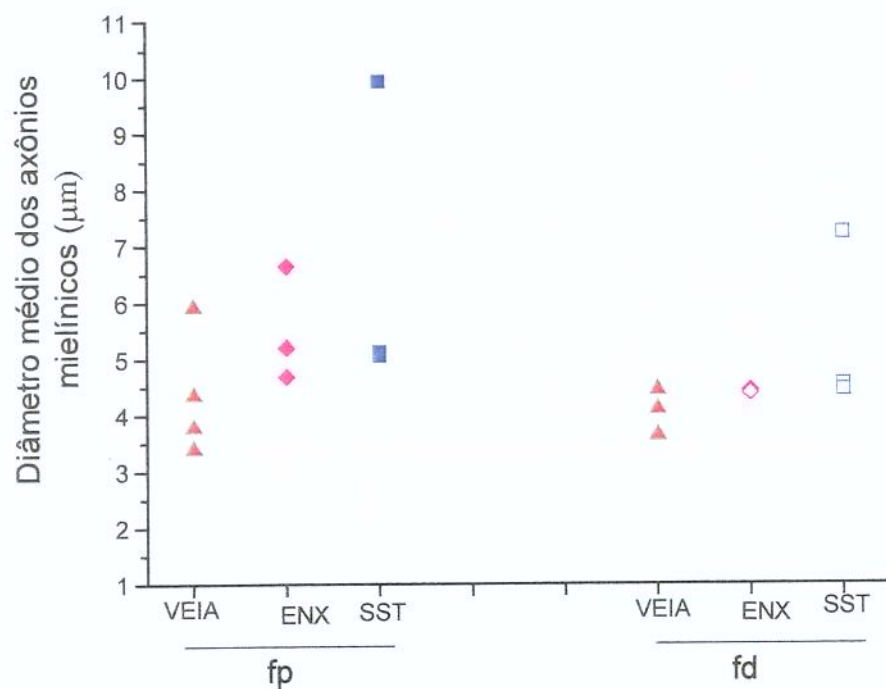


Figura 26: Dispersão do diâmetro médio dos axônios mielínicos após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

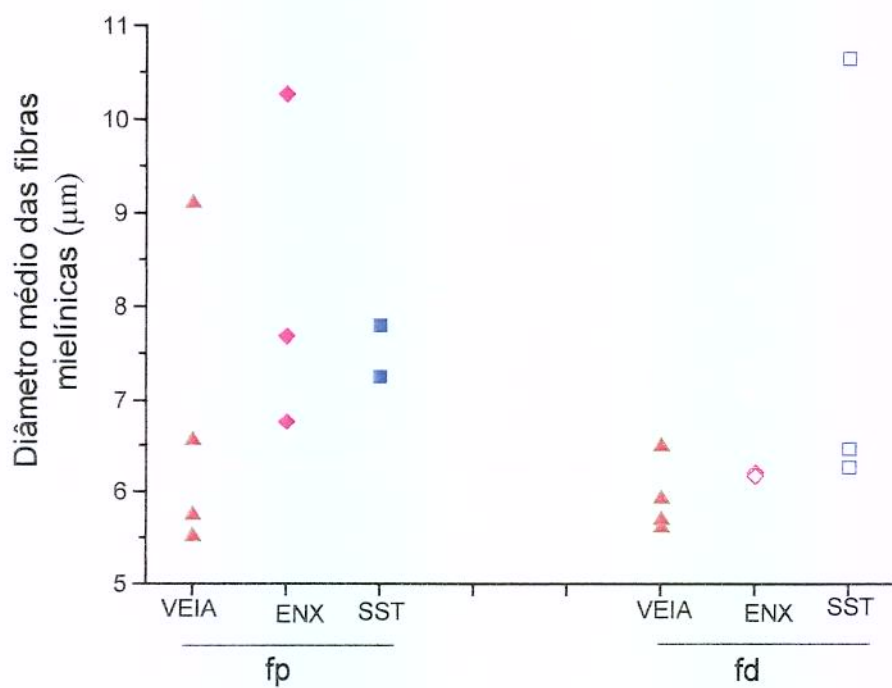


Figura 27: Dispersão do diâmetro médio das fibras mielínicas após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

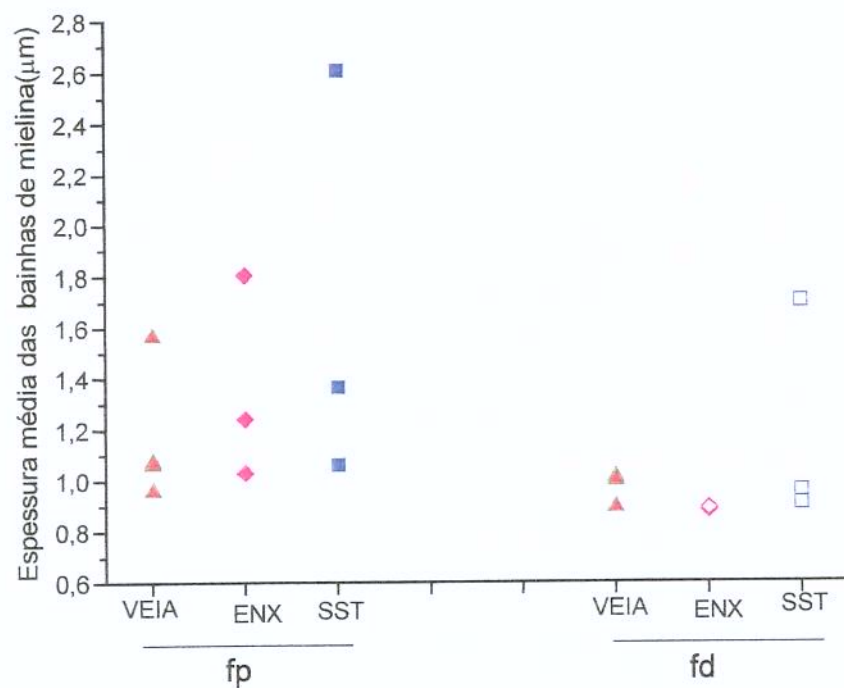


Figura 28: Dispersão da espessura média das bainhas de mielina após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

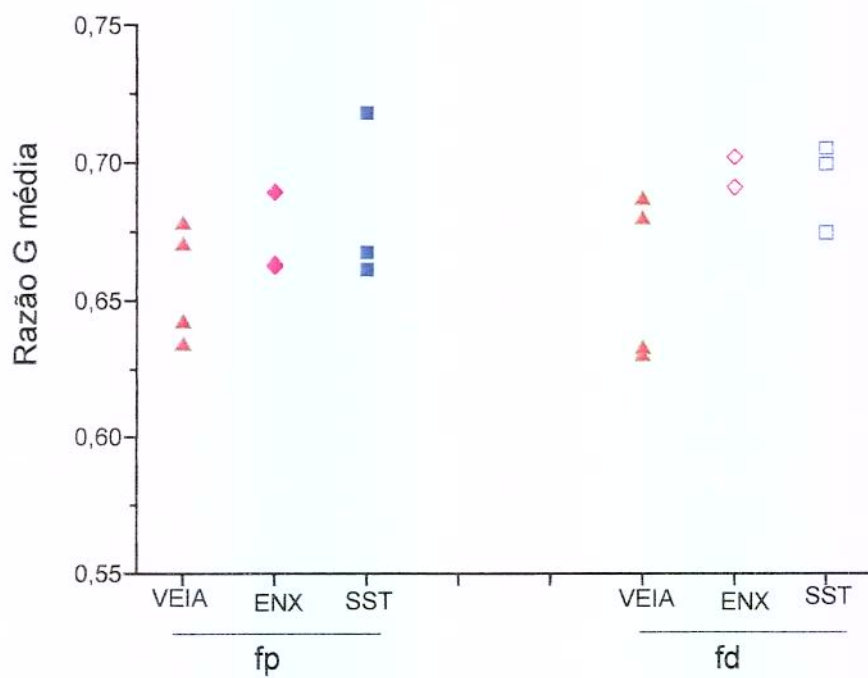


Figura 29: Dispersão da razão ‘G’ média após 6 meses de seguimento pós-operatório, segundo as regiões proximal e distal, nas técnicas utilizadas

RESULTADOS DOS ENSAIOS MECÂNICOS

Tabela 23: Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do *Nervus peroneus communis* íntegro

CASO	CÃO	S ₀ * (m ²)	L _{útil} (m)	LIMITE DE ELASTICIDADE			LIMITE DE RESISTÊNCIA		
				Resistência (N)	Deformação (m)	(%)	Rigidez (N/m)	Resistência (N)	Deformação (m)
1	A	2,81E-06	0,0427	12,5	0,0052	12,2	4087,8	13,0	0,0058
2	A	1,35E-06	0,0359	21,8	0,0078	21,7	3967,2	23,5	0,0092
3	B	1,35E-06	0,0293	39,6	0,0085	29,0	6706,1	47,1	0,0131
4	B	1,60E-06	0,0339	43,0	0,0094	27,7	7281,0	49,8	0,0116
5	C	9,20E-07	0,0421	14,3	0,0086	20,4	2254,3	19,4	0,0136
6	C	8,40E-07	0,0348	13,4	0,0052	14,9	3226,5	17,2	0,0080
7	D	6,30E-07	0,0157	15,9	0,0048	30,6	4862,8	21,8	0,0090
8	D	1,31E-06	0,0285	28,2	0,0064	22,5	5722,2	36,7	0,0094
9	E	1,17E-06	0,0558	4,9	0,0056	10,0	1589,2	5,2	0,0062
10	E	8,80E-07	0,0589	4,5	0,0044	7,5	1809,9	5,3	0,0140
11	F	5,30E-07	0,0734	7,1	0,0078	10,6	1362,6	8,3	0,0100
12	G	2,54E-06	0,0723	20,6	0,0154	21,3	2146,4	21,6	0,0166
M		1,33E-06	0,0436	18,8	0,0074	19,0	3751,3	22,4	0,0105
DP		7,07E-07	0,0179	12,6	0,0030	7,9	2038,5	15,0	0,0033
EPM		2,04E-07	0,0052	3,6	0,0009	2,3	588,5	4,3	0,0009

* S₀ área de seção medida no local adjacente à ruptura

L útil – comprimento inicial, ou comprimento útil

Tabela 24: Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do *Ramus cranialis* da *Vena saphena lateralis* íntegra

CASO	CÃO	Ø* (m)	S ₀ * (m ²)	L _{util} (m)	LÍMITE DE ELASTICIDADE			LÍMITE DE RESISTÊNCIA			
					Resistência (N)	Deformação		Rigidez (N/m)	Resistência (N)	Deformação	
						(m)	(%)			(m)	(%)
1	A	0,0028	1,83E-06	0,0337	13,1	0,0118	35,0	2000,3	13,2	0,0124	36,8
2	A	0,0026	1,57E-06	0,0198	14,8	0,0082	41,4	3790,6	15,4	0,0086	43,4
3	B	0,0018	8,90E-07	0,0248	8,4	0,0074	29,8	2323,0	13,6	0,0136	54,8
4	B	0,0017	5,20E-07	0,0274	11,6	0,0106	38,7	1868,8	12,0	0,0110	40,1
5	C	0,0022	5,00E-07	0,0179	1,0	0,0056	31,3	257,0	1,7	0,0128	71,5
6	C	0,0017	3,70E-07	0,0200	2,6	0,0068	34,0	544,5	3,3	0,0116	58,0
7	D	0,0019	7,80E-07	0,0310	4,3	0,0080	25,8	1287,1	6,0	0,0132	42,6
8	D	0,0024	1,13E-06	0,0214	3,4	0,0178	83,2	549,4	4,1	0,0230	107,5
9	E	0,0014	6,80E-07	0,0484	15,6	0,0214	44,2	1471,5	15,6	0,0220	45,5
10	E	0,0025	1,12E-06	0,0384	14,4	0,0124	32,3	2063,0	15,1	0,0140	36,5
11	F	0,0022	1,22E-06	0,0335	5,6	0,0232	69,3	1177,2	8,8	0,0276	82,4
12	G	0,0022	1,26E-06	0,0293	7,5	0,0150	51,2	1051,6	8,9	0,0192	65,5
M		0,0021	9,89E-07	0,0288	8,5	0,0124	43,0	1532,0	9,8	0,0158	57,0
DP		0,0004	4,47E-07	0,0089	5,2	0,0058	17,2	969,0	5,0	0,0058	21,6
EPM		0,0001	1,29E-07	0,0026	1,5	0,0017	5,0	279,7	1,4	0,0017	6,2

* $\varnothing$ - diâmetro medido no local adjacente à ruptura

Tabela 25: Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do *Nervus peroneus communis* reparado com a sutura término-terminal sob tensão (SST)

CÃO	L _{iníc} (m)	LIMITE DE ELASTICIDADE			LIMITE DE RESISTÊNCIA			FALHA
		Resistência (N)	Deformação (m)	(%)	Rigidez (N/m)	Resistência (N)	Deformação (m)	(%)
1	0,0854	0,74	0,0032	3,7	471,86	1,96	0,0064	7,5
2	0,0622	1,77	0,0032	5,1	997,68	0,88	0,0034	5,5
3	0,0694	1,96	0,0052	7,5	932,93	2,94	0,0070	10,1
4	0,0673	2,26	0,0044	6,5	824,04	2,55	0,0050	7,4
5	0,0604	3,43	0,0054	8,9	1177,20	4,22	0,0072	11,9
6	0,0472	3,73	0,0050	10,6	1092,83	4,22	0,0060	12,7
7	0,0384	1,86	0,0056	14,6	498,35	2,35	0,0072	18,8
8	0,0484	2,89	0,0062	12,8	634,71	3,43	0,0084	17,4
9	0,0410	3,04	0,0046	11,2	1302,77	3,24	0,0048	11,7
10	0,0364	3,43	0,0038	10,4	1652,99	4,51	0,0054	14,8
11	0,0325	0,25	0,0008	2,5	1239,98	1,86	0,0034	10,5
12	0,0378	1,42	0,0020	5,3	571,92	1,47	0,0024	6,3
13	0,0287	0,88	0,0034	11,8	819,14	2,55	0,0068	23,7
14	0,0291	1,86	0,0026	8,9	1439,13	3,04	0,0038	13,1
15	0,0368	3,34	0,0072	19,6	664,14	3,92	0,0084	22,8
16	0,0420	1,23	0,0032	7,6	482,65	1,28	0,0044	10,5
17	0,0433	2,21	0,0044	10,2	729,86	2,31	0,0054	12,5
18	0,0509	2,26	0,0032	6,3	1248,81	2,55	0,0040	7,9
19	0,0630	3,43	0,0100	15,9	584,68	3,43	0,0102	16,2
M	0,0484	2,21	0,0044	9,4	913,98	2,78	0,0058	12,7
DP	0,0155	1,03	0,0020	4,3	355,22	1,03	0,0020	5,2
EPM	0,0036	0,24	0,0005	1,0	81,49	0,24	0,0005	1,2

* Esg. sutura – esgarçamento na sutura

Tabela 26: Estatística descritiva das características físicas e mecânicas do *Nervus peroneus communis* reparado com o segmento do *Ramus cranialis* da *Vena saphena lateralis*

CÃO	L _{íntic} (m)	LÍMITE DE ELASTICIDADE				LÍMITE DE RESISTÊNCIA				FALHA	
		Resistência		Deformação		Rigidez (N/m)	Resistência		Deformação		
		(N)	(m)	(%)	(N)		(m)	(%)			
1	0,0892	1,47	0,0064	7,2	300,19	1,72	0,0072	8,1	Rup. S TT		
2	0,0638	2,94	0,0082	12,9	1132,07	5,30	0,0132	20,7	Rup. STT		
3	0,0698	3,24	0,0044	6,3	2222,95	7,46	0,0078	11,2	Rup. STT		
4	0,0654	6,87	0,0098	15,0	1549,98	9,71	0,0136	20,8	Rup. STT		
5	0,0808	6,77	0,0110	13,6	1338,08	8,73	0,0140	17,3	Rup. STT		
6	0,0492	6,18	0,0064	13,0	1716,75	6,97	0,0072	14,6	Rup. STT		
7	0,0391	8,78	0,0094	24,0	1491,12	8,83	0,0098	25,1	Rup. STT		
8	0,0338	4,41	0,0040	11,8	1839,38	7,36	0,0066	19,5	Rup. STT		
9	0,0492	2,45	0,0052	10,6	1082,04	6,38	0,0168	34,1	Rup. STT		
10	0,0355	2,55	0,0052	14,6	1901,18	7,85	0,0100	28,2	Rup. STT		
11	0,0285	1,42	0,0040	14,0	873,09	1,86	0,0054	18,9	Rup. STT		
12	0,0307	2,99	0,0024	7,8	1457,77	3,83	0,0040	13,0	Rup. STT		
13	0,0470	2,26	0,0052	11,1	953,53	5,94	0,0132	28,1	Rup. STT		
14	0,0458	1,42	0,0034	7,4	1113,44	7,95	0,0132	28,8	Rup. STT		
15	0,0479	0,88	0,0042	8,8	844,64	7,85	0,0210	43,8	Rup. STT		
16	0,0528	0,88	0,0034	6,4	590,56	4,37	0,0188	35,6	Rup. STT		
17	0,0530	1,37	0,0042	7,9	674,93	5,30	0,0120	22,6	Rup. STT		
18	0,0412	4,51	0,0046	11,2	1802,10	9,42	0,0104	25,2	Rup. STT		
19	0,0454	1,32	0,0052	11,5	677,87	5,40	0,0152	33,5	Rup. STT		
M	0,0510	3,30	0,0056	11,3	1240,09	6,43	0,0115	23,6			
DP	0,0164	2,33	0,0024	4,2	521,11	2,32	0,0046	9,2			
EPM	0,0038	0,54	0,0005	1,0	119,55	0,53	0,0010	2,1			

* Rup. STT – Ruptura na sutura término-terminal

Tabela 27: Resumo estatístico, média $\pm$ desvio-padrão (erro padrão da média), das características mecânicas à tração: resistência (n), deformação específica (%) e rigidez (n/m) no limite de elasticidade, e resistência (n) e deformação específica (%) no limite de resistência das neurorrafias realizadas com a sutura término-terminal sob tensão (sst) e com o segmento de veia

CARACTERÍSTICAS	TÉCNICAS DE NEURORRAFIA		WILCOXON PARA AMOSTRAS RELACIONADAS	
	SST	VEIA		Probabilidade (p)
Limite de Elasticidade				
Resistência (N)	2,21 $\pm$ 1,03 (0,24)	3,30 $\pm$ 2,34 (0,54)		0,0501*
Deformação Específica (%)	9,40 $\pm$ 4,30 (1,00)	11,30 $\pm$ 4,20 (1,00)		0,1394
Rigidez (N/m)	914,00 $\pm$ 355,20 (81,50)	1240,10 $\pm$ 521,10 (120,00)		0,0278*
Limite de Resistência				
Resistência (N)	2,77 $\pm$ 1,03 (0,24)	6,43 $\pm$ 2,32 (0,53)		0,0003*
Deformação Específica (%)	12,70 $\pm$ 5,20 (1,20)	23,60 $\pm$ 9,20 (2,10)		0,0001*

Tabela 28: Tabela valores da resistência máxima (N) e deformação máxima (%) entre as reparações de nervo com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia aberto longitudinalmente (VEIA)

Parâmetro	Referência		Comparação		$\Delta\%$
	Estrutura	Valor	Estrutura	Valor	
Resistência Máxima (N)	Nervo Íntegro	22,4	SST	2,78	-87,6
	Nervo Íntegro	22,4	Veia	6,43	-71,3
	SST	2,78	Veia	6,43	131,3
Deformação Máxima (%)	Nervo Íntegro	27,9	SST	12,7	-54,5
	Nervo Íntegro	27,9	Veia	23,6	-15,4
	SST	12,7	Veia	23,6	85,8

$\Delta\%$ - diferencial relativo

$\Delta\% = \frac{\text{valor comparado} - \text{valor referência}}{\text{valor referência}} \times 100\%$

valor referência

Tabela 29: Tabela de valores da resistência elástica (N), deformação elástica (%) e rigidez (N/m), entre as reparações de nervo com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia aberto longitudinalmente (VEIA)

Parâmetro	Referência		Comparação		$\Delta\%$
	Estrutura	Valor	Estrutura	Valor	
Resistência Elástica (N)	Nervo Íntegro	18,8	SST	2,21	-88,2
	Nervo Íntegro	18,8	Veia	3,3	-82,4
	SST	2,21	Veia	3,3	49,3
Deformação Elástica (%)	Nervo Íntegro	19	SST	9,4	-50,5
	Nervo Íntegro	19	Veia	11,3	-40,5
	SST	9,4	Veia	11,3	20,2
Rigidez (N/m)	Nervo Íntegro	3751,3	SST	913,98	-75,6
	Nervo Íntegro	3751,3	Veia	1240,09	-66,9
	SST	913,98	Veia	1240,09	35,7

valor referência

$$\Delta\% = \frac{\text{valor comparado} - \text{valor referência}}{\text{valor referência}} \times 100\%$$

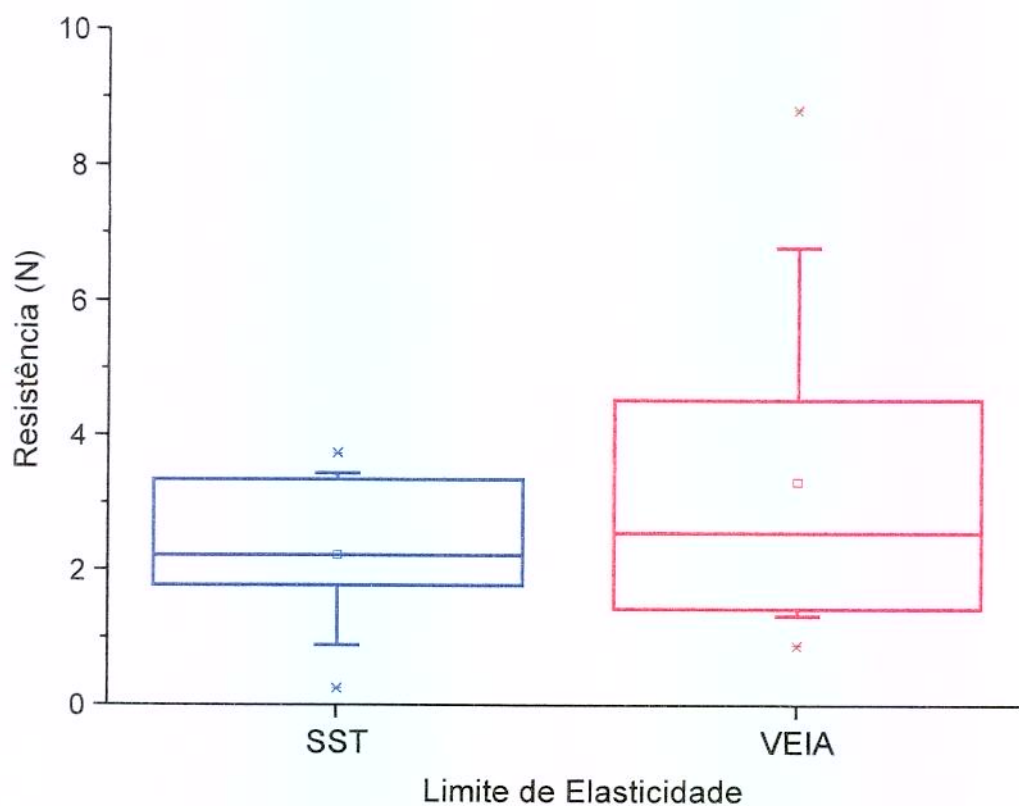


Figura 30: Resistência (N), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA)

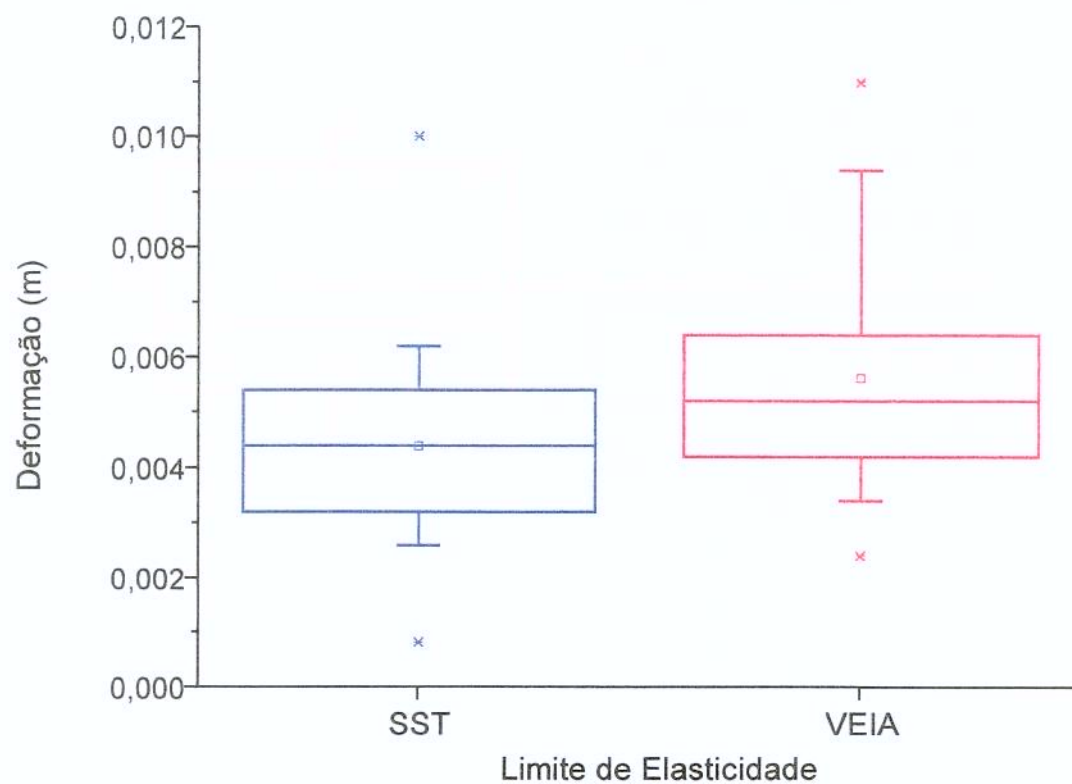


Figura 31: Deformação (m), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA)

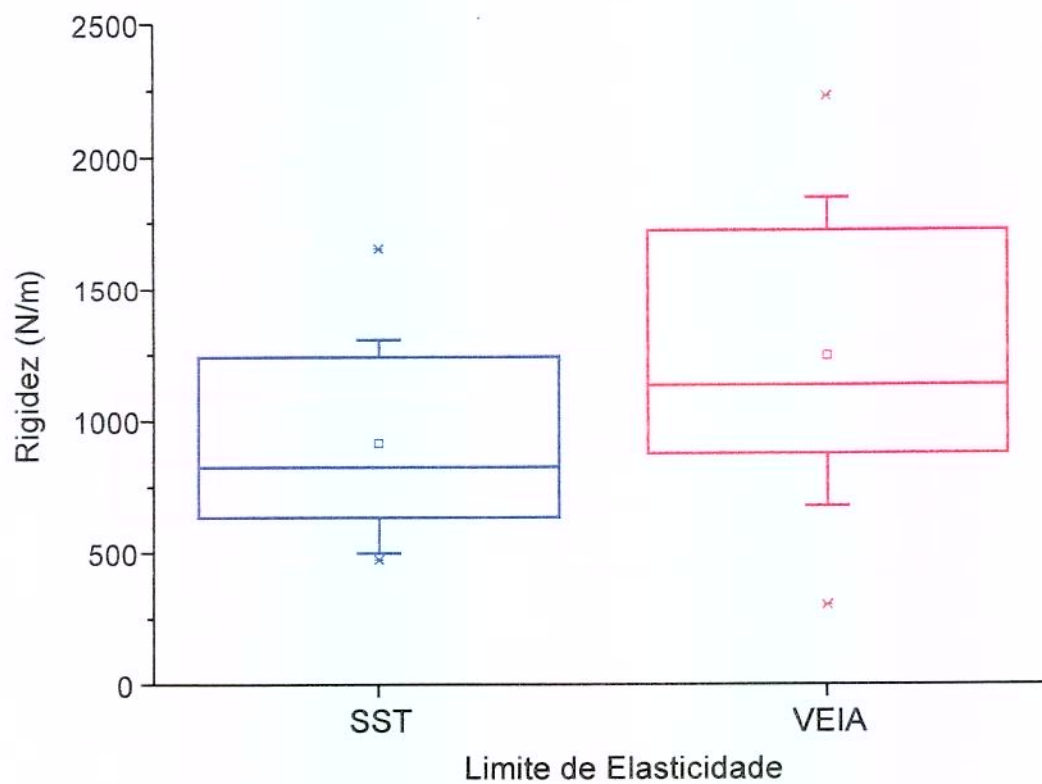


Figura 32: Rigidez (N/m), no limite de elasticidade, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA)

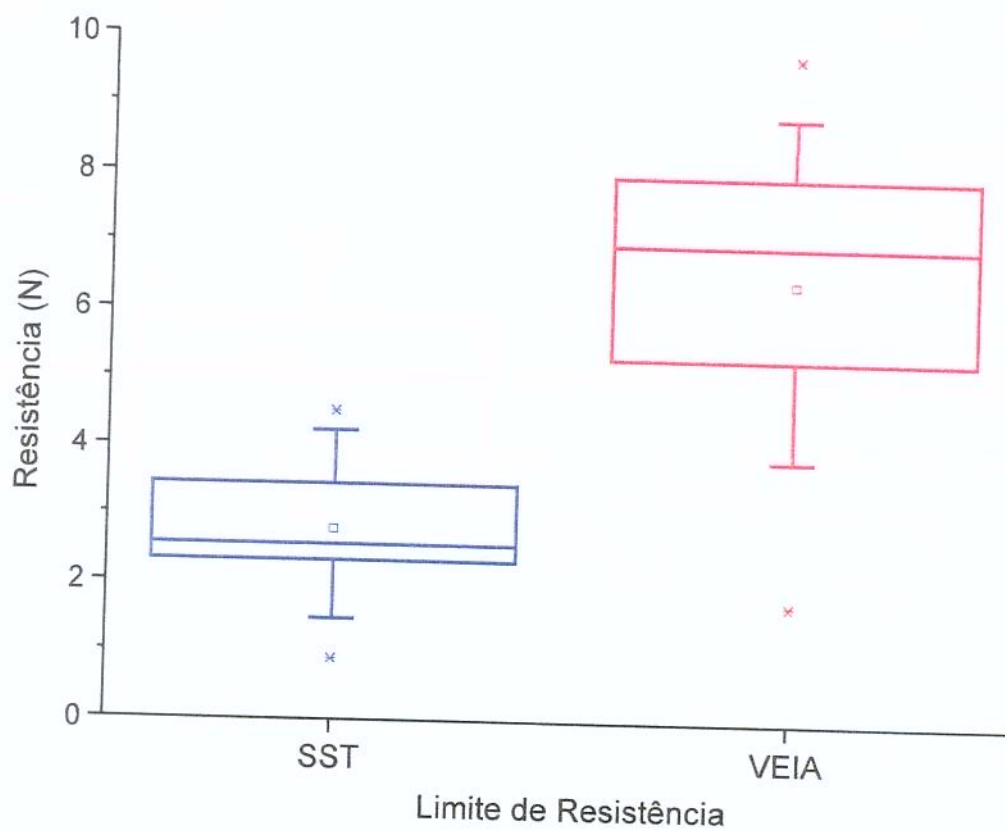


Figura 33: Resistência (N), no limite de resistência, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA)

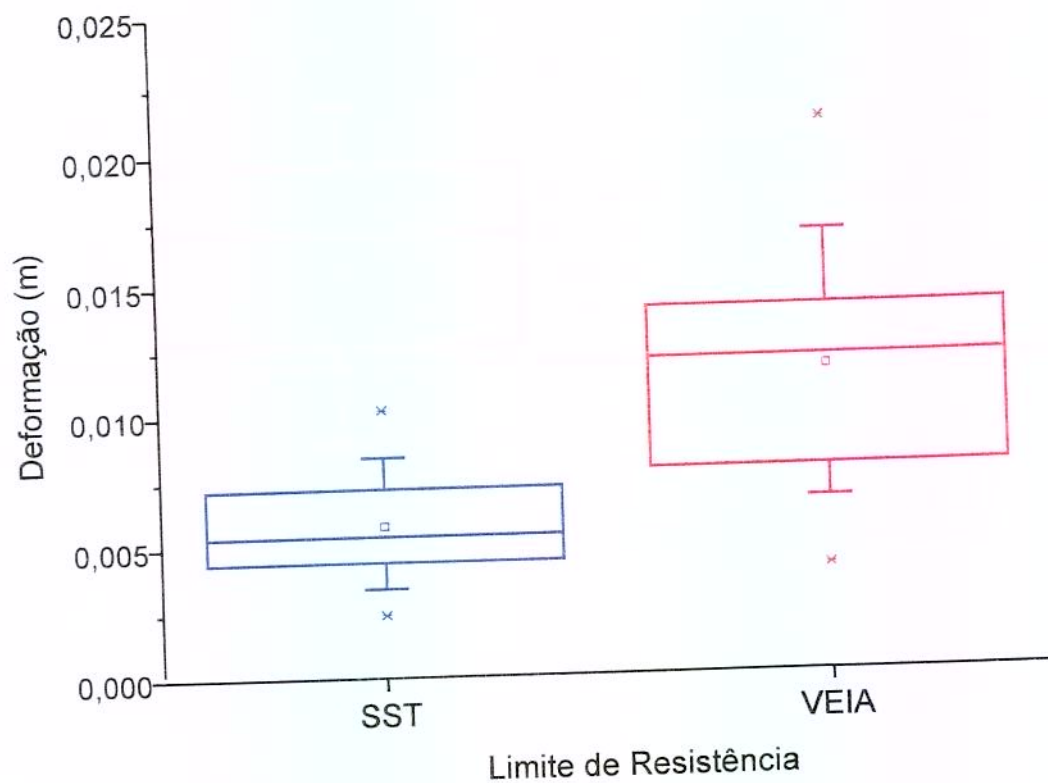
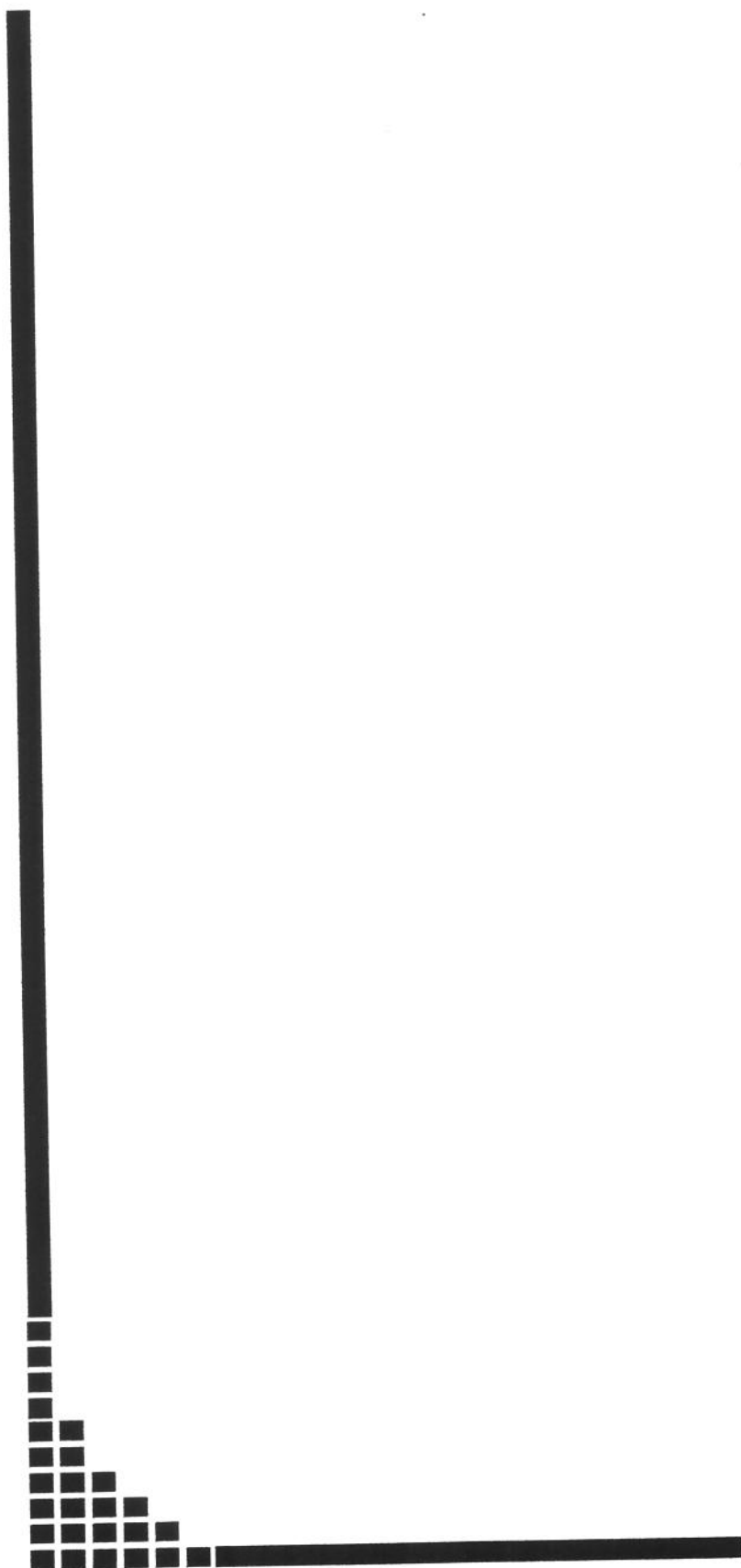


Figura 34: Deformação (m), no limite de resistência, dos nervos peroneiros comuns reparados com a sutura término-terminal sob tensão (SST) e com o segmento de veia (VEIA)



5. DISCUSSÃO

A abordagem das lesões complexas do nervo progrediu com sucesso ao longo do século passado, particularmente nos últimos cinquenta anos, graças aos avanços obtidos nos recursos de microscopia óptica, material e instrumental de microcirurgia e descobertas de neurobiologia molecular. Contudo, a despeito do progresso conseguido são freqüentes as seqüelas funcionais após a reparação de um nervo, mormente, quando se repara uma perda de substância e nas reparações tardias (GRABB, 1968; BROWN, 1972; KLINE & HACKETT, 1975; SALONEN *et al.*, 1988; DE MEDINACELI & SEABER, 1989; BARRS, 1991).

A regeneração do nervo e os resultados funcionais da sua reparação são dependentes da interação de fatores intrínsecos e extrínsecos ao nervo tais como:

- a. o microambiente da regeneração (LETOURNEAU *et al.*, 1994)
- b. a tensão na linha da sutura (HIGHET & SANDERS, 1943; MILLESI, 1975; KENDALL, *et al.*, 1979; DE MEDINACELI & FREED, 1983)
- c. a distância residual entre os cotos do nervo, a igualdade de calibre entre os cotos do nervo reparado e o tipo de nervo (KENDALL, *et al.*, 1979; MICHON, 1981; MIRA, 1981; DE MEDINACELI & FREED, 1983; WALL *et al.*, 1986; SUNDERLAND, 1991L)
- d. a orientação fascicular original (SPERRY, 1941; DANIEL & TERZIS, 1977b; BRUSHART & MESULAM, 1980; GAZE, 1980; SUNDERLAND, 1991b,h)
- e. o preparo dos cotos do nervo (DE MEDINACELI *et al.*, 1983; HARRIS & TINDALL, 1991)
- f. a fibrose cicatricial e a idade do indivíduo (GUTH, 1974; PESTRONK *et al.*, 1980; ALMQUIST *et al.*, 1983; DYKES, 1984; LAPIERRE *et al.*, 1991; TANAKA & WEBSTER, 1991; HUDSON *et al.*, 1997; KEREZOUDI & THOMAS, 1999)

- g. a severidade e o nível anatômico da lesão (SANDERS & YOUNG, 1944; MACKINNON *et al.*, 1989; SUNDERLAND, 1991h; TADJALLI *et al.*, 1995)
- h. o tempo decorrido entre o momento da lesão e o início do tratamento (WHITE, 1960; KLEINERT & GRIFFIN, 1973; MACKINNON *et al.*, 1989; DE MEDINACELI & SEABER, 1989; SUNDERLAND, 1991h)
- i. a ocorrência de lesões associadas e o leito da reparação nervosa (SUNDERLAND, 1991 g,h,j)
- j. a experiência e perícia técnica do cirurgião (LUNDBORG, 1984, 1988 a,d; SUNDERLAND, 1991j)

A compreensão do microambiente da regeneração nervosa tem sido crescente (FAWCETT & KEYNES, 1990; REICHARDT & TOMASELLI, 1991; HARDINGHAM & FOSANG, 1992; LETOURNEAU *et al.*, 1994; LETOURNEAU *et al.*, 1994; MARTINI, 1994) e confirma a importância da interação biomolecular no processo de reconhecimento celular durante o desenvolvimento do sistema nervoso, e na regeneração do nervo (POLITIS & SPENCER, 1981; FAWCETT & KEYNES, 1990).

A tensão na linha de sutura influencia negativamente, a regeneração do nervo (MILLES *et al.*, 1972; MILLES, 1975; MIYAMOTO *et al.*, 1979; MILLES & MEISSEL, 1981), sendo este um dos principais fatores determinantes de maus resultados, em razão da alteração vascular nos cotos de nervo (SUNDERLAND & BRADLEY, 1961) e da proliferação de fibroblastos e tecido conjuntivo provenientes, sobretudo, do epineuro (MILLES, 1984). Esta proliferação culmina em fibrose na interface de aposição dos cotos do nervo (MILLES & MEISSEL, 1981).

A tensão na rafia de aposição dos cotos de nervo aumenta a pressão intraneural, reduz a área transversal do fascículo e diminui a microcirculação intraneural (LUNDBORG, 1970; LUNDBORG *et al.*, 1973; MIYAMOTO, 1979; MAEDA *et al.*, 1999).

A decisão de quando abandonar a sutura sob tensão em favor de outro método de reparação cirúrgica é controverso e depende das condições individuais de cada caso (SUNDERLAND, 1991L).

Para evitar a tensão são referidos:

- a. recursos técnico-cirúrgicos de mobilização suave dos cotos do nervo, transposição do nervo, e imobilização articular rígida em flexão das articulações adjacentes ao local da reparação nervosa (BROOKS, 1954; SEDDON, 1963)
- b. enxerto de nervo (PHILIPPEAUX & VULPIAN, 1870; MILLESI *et al.*, 1972; MILLESI, 1981a)
- c. tubulização, envolvendo sutura ou substância adesiva (DA SILVA, 1987; LUNDBORG, 1987; FIELDS *et al.*, 1989; CHADI, 1991), utilizando diferentes materiais biológicos como:
 - osso (GLUCK, 1880; VANLAIR, 1882)
 - artéria (VON BÜNGNER, 1891; HUBER, 1920; WEISS & DAVIS, 1943; WEISS, 1944)
 - veia (VON BÜNGNER, 1891; WEISS, 1943; RICE & BERSTEIN, 1984; WANG *et al.*, 1993)
 - fascia muscular (HUBER, 1920)
 - membrana peritoneal (HUBER, 1895, 1920)
 - tubos mesoteliais (LUNDBORG & HANSSON, 1979)
 - tubos de colágeno (WEISS & TAYLOR, 1946; MACKINNON & DELLON, 1990)
 - tubos de colágeno / membrana basal (DA SILVA & MADISON, 1986)

- tubos de éster hialurônico (FÁVARO *et al.*, 1990)
- ácido poliglicólico (HENTZ *et al.*, 1991)
- tubo pseudo sinovial vascularizado (MACKINONN, *et al.*, 1985)

Diversos tipos de materiais sintéticos também são utilizados na confecção dos tubos, como:

- a. silicone (DUCKER & HAYES, 1968; LUNDBORG *et al.*, 1982 a; LUNDBORG, *et al.*, 1982b, 1982 c; LONGO *et al.*, 1983a, 1983 b; CHADI, 1991; STOPIGLIA, 1992)
- b. poliéster (REID *et al.*, 1978; DA SILVA *et al.*, 1984; MADISON *et al.*, 1984)
- c. polietileno (CHI & DAHL, 1983; DA SILVA & LANGONE, 1989), e vidro (LENIHAN *et al.*, 1998)

A tubulização permite o monitoramento do microambiente da regeneração, com ou sem a utilização de aditivos (MADISON, DA SILVA, DIKKES, 1988).

Não há descrição literária de uma técnica cirúrgica de neurorrafia, usualmente adotada, que faça tender a zero a tensão na linha de sutura e que ofereça segurança mecânica suficiente à neurorrafia para mobilizarem-se as articulações e tendões adjacentes à reparação nervosa, dentro de um período menor do que aquele adotado na prática médica atual.

A tubulização é uma alternativa de microcirurgia reparadora de nervo cujo princípio representa uma forma de tratamento em que o papel do cirurgião tem menor ênfase do que a capacidade intrínseca do nervo de regenerar-se. Apesar de ser referida a capacidade do nervo de regenerar-se dentro de próteses tubulares, superando distância de nervo de 3 a 5 cm (LUNDBORG *et al.*, 1994), deve-se atentar para duas inconveniências dos tubos não biodegradáveis: a constrição do nervo, pelo diâmetro impróprio do tubo, e a possibilidade de ter que retirá-lo em outro tempo cirúrgico, por desconforto ou reação de

incompatibilidade ao material (LUNDBORG *et al.*, 1997). Estas inconveniências são evitadas com a técnica cirúrgica proposta para reparar perda de substância do nervo, que utiliza um segmento de veia autógeno aberto longitudinalmente, porque a veia não envolve os 360° do nervo reparado, é biológica e autógena.

Utilizamos o *N P C* de cães, por serem nervo mistos, de mamíferos, cuja velocidade de progressão da regeneração aproxima-se à do homem, (SEDDON *et al.*, 1943; BATEMAN, 1962; JACOBSON & GUTH; 1965; SWAIM, 1978; BUCHTHAL & KUHL, 1979; SUNDERLAND, 1991h), mesmo considerando influências como a natureza da lesão e a forma de abordá-la (TSUGE *et al.*, 1975; FORMAN & BERENBERG, 1978; FORMAN *et al.*, 1979).

O diâmetro do nervo peroneiro comum (*Nervus peroneus comunis*) de cão aproxima-se ao de alguns nervos humanos (nervos colaterais digitais, nervos no dorso da mão e no antebraço), o que portanto, permite associar a técnica de reparações entre eles.

O nervo peroneiro comum é uma estrutura já anteriormente utilizada em estudos experimentais em coelhos (LENIHAN *et al.*, 1998.) e em cães (BRAUND, MCGUIRE, LINCOLN, 1982).

Para obtermos as peças destinadas ao estudo morfométrico, fixamos os nervos com o animal ainda vivo e após retirá-los, os conservamos a 0°C, por 1h30, até chegarem no laboratório neurobiologia e serem processados para a realização de cortes histológicos. Visamos com estes cuidados, manter os padrões biológicos originais das peças (AMATUZZI, *et al.*, 2000).

Para a avaliação morfométrica dos segmentos proximal e distal do nervo reparado, aproveitamos os cortes histológicos realizados em um ponto maior do que a distância entre dois nódulos de Ranvier, 2 mm (OH, 1993), partindo da interface de aposição dos cotos. Considerando que nos nervos transeccionados esta distância internodal é menor (FIELDS & ELLISMAN, 1986a), podemos, com segurança, trabalhar nos segmentos de nervos que sofreram os efeitos naturais da degeneração e regeneração (RAMÓN y CAJAL, 1928; MIRA, 1984; McQUARRIE, 1985; MELLER, 1987;

FAWCETT & KEYNES, 1990), e sem nos preocuparmos com interferências relativas à variação do padrão fascicular ao longo do nervo (ZANCOLLI & COZZI, 1993), que ocorre, no máximo, a cada 15 a 20 mm (SUNDERLAND, 1945; SUNDERLAND, 1990, 1991b; SUNDERLAND, MARSHALL, SWANEY, 1959).

Optamos pelo método de análise morfométrica por ser um método já empregado na avaliação de regeneração nervosa (SCHMIDTT & BEAR, 1937; SUNDERLAND & ROCHE, 1958; FIELDS & ELLISMAN, 1986b; LE BEAU *et al.*, 1988; CHADI, 1991; LANGONE, 1991), pela correlação existente entre a morfometria da fibra nervosa e a propriedade condutora do impulso nervoso (CRAGG & THOMAS, 1961; GORDON, 1983; FIELDS *et al.*, 1989; TITMUS & FABER, 1990; OH, 1993), e por ser o método disponível e acessível no momento e nos locais onde desenvolvemos a pesquisa.

Procuramos na morfometria comparar, também, as espessuras das bainhas de mielina e as razões G obtidas na reparação de perda de substância do nervo, com o segmento de veia aberto longitudinalmente, sutura término-terminal sob tensão e enxerto livre de nervo autógeno.

A despeito do número de amostras aproveitadas para a análise estatística da morfometria, podemos trabalhar com amostras relacionadas e correlacionar os resultados obtidos.

As propriedades mecânicas de um material são estudadas através de ensaios de laboratório que permitem avaliar sua resistência, deformação e rigidez. No caso de estruturas moles, como veia, artéria e nervo, o esforço aplicado nos ensaios é o de tração, por ser o tipo de carga predominantemente sofrida por esses tecidos e por ser o principal mecanismo de falha, mormente, quando submetidas a técnicas de reparação por suturas ou por adesão.

Essas estruturas se comportam como tirantes. Os esforços de cisalhamento (corte) ou de torção também poder ser responsáveis pela falha da estrutura isoladamente ou combinados à tração. Estes esforços, no entanto, não são significantes nas movimentações

fisiológicas dos membros, durante as funções normais, mas apenas nos casos de traumatismos causados por agentes externos.

O ensaio de tração convencional é o mais indicado pela facilidade de execução e pela possibilidade de reprodução dos resultados obtidos a partir dos gráficos ou diagramas de carga-deformação ou de tensão-deformação, de cada estrutura ensaiada.

Os valores da resistência e deformação nos limites de elasticidade e de resistência, e da rigidez durante a fase elástica, puderam ser obtidos a partir dos diagramas.

Nos ensaios mecânicos os corpos de prova foram testados dentro do prazo de tempo referido para captação e aproveitamento de tecidos (AMATUZZI *et al.*, 2000), sendo que da retirada até serem submetidos aos testes, permaneceram conservados por 45 min, a 0°C. Este cuidado visou trabalhar com corpos de prova, cujas propriedades biológicas originais estivessem mantidas.

Não se realizaram ensaios mecânicos com enxertos livres de nervos autógenos porque estes correspondem a duas suturas término-terminais sob tensão, em série.

Os corpos de prova tiveram comprimentos suficientes para a realização dos testes e, além disto, houve um segmento em ambas as extremidades, para a fixação adequada (mordentes).

Na máquina de testes de ensaios mecânicos, trabalhamos com garras autocentrantes dotadas de correção angular, procurando prender os corpos de prova fora do local de bifurcações anatômicas, local onde geralmente rompem-se as estruturas submetidas a testes de tração axial, devido à menor resistência mecânica neste local.

Prendemos os corpos de prova perpendicularmente à superfície das garras, garantindo simetria e uniformidade de forças de vetores.

O mecanismo de falha mecânica preponderante nas estruturas reparadas com sutura é o de tração (solturas, esgarçamento e ruptura dos pontos e ou tecido), mormente nos casos em que ocorrem perdas segmentares que exigem maior tensão para aproximação

e coaptação. Simulando estas situações, adotamos, neste modelo experimental, o teste de tração axial pura para a determinação da resistência e deformação nos limites de elasticidade, e a rigidez na fase elástica.

Durante a reintervenção cirúrgica dos cães, sobre os nervos reparados com qualquer uma das três técnicas utilizadas não houve ruptura de nenhuma sutura, a despeito de os animais não terem recebido restrição de movimentação, com até seis meses de pós-operatório. Tal fato pode ser em razão deste nervo sofrer pouca ou nenhuma tração longitudinal com a movimentação articular proximal e distal ao local da neurografia, por ter pouca ramificação ao longo do seu trajeto, e porque o cão evita usar o membro operado durante algum tempo após a cirurgia

A morfometria mostrou que não houve alteração significativa dos padrões morfométricos do nervo (SUNDERLAND, 1991a). Talvez isto tenha ocorrido porque nenhuma das três técnicas facilitou diferentemente, a regeneração nervosa

O grau de adequação entre o diâmetro do axônio e espessura da sua bainha de mielina, razão 'G', o que se correlaciona com a função da fibra nervosa (OH, 1993), não diferiu entre as fibras dos segmentos proximal e distal ao local da reparação, independentemente da técnica utilizada. Estes resultados são semelhantes aos referidos na literatura comparando a tubulização através de artérias e veias com a sutura epi-epineural convencional (SUNDERLAND, 1991i).

Pelos resultados de morfometria cremos que o nervo não sofreu alteração vascular significativa após a reparação de perda de substância de nervo (10 mm em média) com o segmento de veia aberto longitudinalmente, talvez pela característica anatômica da microcirculação do nervo (LUNDBORG, 1988 a; SUNDERLAND, 1991d) que lhe confere a capacidade de adaptação e de reserva a estiramentos, ou ainda porque a perda de substância, especificamente neste segmento do *N P C*, não ultrapassou o limite de 15% do seu comprimento livre, quando então as alterações vasculares tornam-se irreversíveis (ADAMS, 1942; LIU, BRENDA, LEWEY, 1948; EDSHAGE, 1964; BELL & WEDDELL, 1982, 1984; LUNDBORG, 1975; LUNDBORG, 1977, 1988b)

Pelos resultados de biomecânica da sutura término-terminal sob tensão em relação à técnica cirúrgica de reparação sugerida, notamos que a reparação de perda de substância de nervo com um segmento de veia proporciona rigidez superior e resistência máxima de no mínimo, duas vezes acima da sutura término-terminal sob tensão. Este achado representa fato relevante na maneira de se reparar certas lesões neurais.

Nenhum corpo de prova rompeu nas garras da máquina de testes e sim no local de menor resistência do corpo de prova. Portanto, a preensão nas garras não interferiu nos resultados dos testes.

Durante os testes podemos ainda notar que o nervo íntegro comportou-se como um material viscoelástico apresentando deformação ao longo do tempo com carga constante, e redução da tensão com a manutenção da carga. Este achado é concordante com o existente na literatura (OZKAYA & NORDIN, 1991).

Nos testes com os corpos de prova reparados, a primeira inflexão no diagrama, limite de elasticidade, correspondeu sempre ao esgarçamento do epineuro no nível da rafia, sendo esta a principal causa de falha observada macroscopicamente. Como as falhas ocorreram fora dos locais de preensão nas garras, cremos que a resistência no local da reparação é menor do que a do perineuro, componente de maior resistência mecânica do nervo (KWAN, *et al.* 1992)

Pelo comportamento elástico da veia íntegra submetida a tração axial podemos notar que a mesma tem baixa rigidez e elevada resistência máxima. Sua propriedade elástica permite-lhe retornar ao tamanho inicial, caso a força deformante (tração axial) seja interrompida antes de ultrapassar seu limite elástico.

Nos nervos reparados com o segmento de veia aberto longitudinalmente, a força de tração axial é distribuída no sistema 'veia-epineuro' de sorte que a tensão na interface de aposição dos cotos é neutralizada, conforme observado no princípio de Saint-Venant (TIMOSHENKO & GOODIER, 1951).

Estudos experimentais reforçam a importância e a necessidade de proteção da neurorafia durante um período inicial após a reparação. Neste período, sete dias, com 150 MPa (BORA *et al.*, 1980; ABRAMS, *et al.*, 1998), a ruptura ocorre na rafia. Sendo assim, a reparação com o segmento de veia aberto longitudinalmente proporciona segurança mecânica à neurorafia, também durante este período, pela distribuição da carga ao longo da rafia entre o epineuro e o segmento de veia aberto longitudinalmente, antes que esta carga atinja a interface de aposição dos cotos do nervo reparado.

Esta segurança abre perspectiva de mobilização mais precoce da região ou membro operado, em relação ao usualmente praticado, o que é motivo de estudos futuros.

A propriedade elástica longitudinal da veia periférica é sobretudo devido a elastina (LEE & WILSON, 1986) e confere à neurorafia com a técnica proposta, a possibilidade de reaproximação dos cotos do nervo caso a força deformante seja abolida antes que se ultrapasse o limite de elasticidade da veia. Isto é possível graças ao 'efeito mola', intrínseco da veia. Caso esta força seja estacionada, os cotos de regeneração permanecem aproximados, o que não ocorreria sem a utilização da veia

Como a regeneração nervosa ocorre através de 10 mm separando os cotos do nervo, em condições favoráveis (LUNDBORG, 1988c), cremos que com a propriedade viscoelástica do nervo associada ao efeito exercido pela veia, de contensão de tensão na linha de sutura, seja possível de se reparar perda de substância neural maior de que 10 mm, utilizando a técnica cirúrgica proposta. Se associarem-se medidas técnicas auxiliares como a flexão articular, entre outras, (BROOKS, 1954; WATCHMAKER & MACKINNON, 1997; SEDDON, 1963), a técnica cirúrgica aqui proposta pode ser empregada para reparar perdas de substância ainda maiores. A experiência e perícia técnica do cirurgião (LUNDBORG, 1988a,b,c; SUNDERLAND, 1991j) o auxiliarão na decisão a ser tomada diante de cada situação cada situação.

Nos testes de tração axial no corpo de prova nervo reparado com o segmento de veia, os cotos começam a se separar, porém, tendem se reaproximarem pelo efeito elástico do segmento de veia (efeito tipo mola), caso a força de tração axial seja interrompida antes que se ultrapasse o limite elástico (SOUZA, 1982) da veia.

A utilização do segmento de veia aberto longitudinalmente limita, mesmo que parcialmente, a dispersão de fatores com atividade neurotrófica no microambiente da regeneração, conveniência desejável (LUNDBORG, 1988c). Ela possibilita a interação de moléculas expressas nas superfícies celulares referidas na literatura (MARTINI & SCHACHNER, 1988; REICHARDT & TOMASELLI, 1991), e contém, ainda que parcialmente, os componentes da matriz extracelular (BIXBY & HARRIS, 1991; DODD & JESSELL, 1988; LETOURNEAU *et al.*, 1994). Dentre estes fatores estão:

- a. fatores promotores de crescimento (BUEKER, 1948; LEVI - MONTALCINI & HAMBURGER, 1953; THOENEN & BARDE, 1980; CROWLEY *et al.*, 1994; DAVIES, 1994); fatores de crescimento de fibroblastos (TROWELL *et al.*, 1939; BAIRD & LING, 1987; GOSPODAROWICZ *et al.*, 1987; DANIELSEN *et al.*, 1988; AEBISCHER, SALESIOTIS, WINN, 1989; BURGESS & MACIAG, 1989; PRATS *et al.*, 1989; CORDEIRO *et al.*, 1989; THOMPSON *et al.*, 1991; SENSENBRENNER, 1993).
- b. proteoglicanas (HARDINGHAM & FOSANG, 1992; LETOURNEAU *et al.*, 1994)

A técnica com o enxerto venoso aberto encontra indicação particular, nas reparações de nervos que sofreram lesão do tipo V (SUNDERLAND, 1951, 1978) ou neurotmese (SEDDON *et al.*, 1943), independentemente do agente agressor (LUNDBORG, 1988b; SUNDERLAND, 1991f), onde a sutura término-terminal não é possível de ser realizada. Ela possibilita que os axônios em regeneração progridam com melhor orientação espacial, pois evita desvios rotacionais ao suturar os cotos do nervo na face endotelial do segmento de veia o que é importante na regeneração nervosa (RAMÓN y CAJAL, 1928; SPERRY, 1941; WEISS, 1943).

Nas lesões do nervo em que não há perda total da continuidade dos componentes do nervo (TROJABORG, 1970; SUNDERLAND, 1991c) mas somente um bloqueio transitório do impulso nervoso (SEDDON 1943 *et al.*; SUNDERLAND, 1951,

1978, 1991; LUNDBORG, MYERS, POWELL, 1983), não se encontra indicação absoluta da utilização da técnica cirúrgica proposta.

Outro aspecto favorável à neurorrafia conforme proposto é o da contensão, mesmo que limitada, do substrato de fibrina e fibronectina (THOMAS, 1966; FIELDS *et al.*, 1989; MATHEWS & FFRENCH-CONSTANT, 1995) por onde as células de Schwann, das extremidades dos cotos do nervo, proliferam-se (RAMÓN y CAJAL, 1928; WILLIAMS, *et al.*, 1983; LUNDBORG, 1988c; JESSEN & MIRSKY, 1991, 1992), e os neuritos aderem-se (BRAY & AGUAYO, 1975; YAWO & KUNO, 1983; ECCLESTON *et al.*, 1993), progredindo na interface entre a célula de Schwann e a lâmina basal (VON BÜNGNER, 1891; GUTH, 1956; DYCK & HOPKINS, 1972; MARTINI & SCHACHNER, 1988; KUFFLER, 1994), atraídos por substâncias químicas liberadas à distância (LUNDBORG, 1988c). Estes neuritos podem ser envolvidos pelo citoplasma da célula de Schwann (WEINBERG & SPENSER, 1975), atingir os tubos endoneurais no coto distal (WALLER, 1850) e progredirem por todo seu comprimento, de até mais de metro (DANIEL & TERZIS, 1977 a), ou serem abortados por conexões inadequadas (PURVES & LICHTMAN, 1983; WERNIG & HERRERA, 1886).

A veia aberta longitudinalmente protege, mesmo que parcialmente, o local da reparação contra a invasão da zona de aposição, por fibrose cicatricial (SUNDERLAND, 1952; EDSHAGE & NIEBAUER, 1966; LANE *et al.*, 1978), formando uma barreira biológica para os fibroblastos e outras células cicatriciais provenientes do leito de regeneração (SUNDERLAND, 1991h), sem impedir, contudo, a importante e necessária revascularização do nervo em regeneração (SUNDERLAND, 1968), porque as principais fontes desta revascularização são os cotos do nervo reparados (LEE, *et al.*, 1999).

A reparação nervosa com o segmento de veia aberto longitudinalmente previne, mesmo que parcialmente, a evasão de axônios para fora da linha de aposição, devido a contensão exercida pelo contato íntimo da veia com a da zona de aposição dos cotos de nervo, o que minimiza a formação de neuroma e auxiliar a orientação axonal.

A veia como técnica de reparação de perda de substância nervosa é útil e capaz de proporcionar condições favoráveis para a regeneração do nervo (CHIU, 1990,1999; STRAUCH *et al.*, 1996).

A técnica cirúrgica proposta requer uma veia periférica, que é biologicamente compatível, largamente disponível, de baixo custo, e que pode ser obtida dentro da mesma área operatória.

A reparação neural com a veia aberta requer contudo maior requinte de técnica cirúrgica e prolonga, relativamente, o tempo operatório. Porém, ela preserva a vascularização no local da aposição dos cotos, por protegê-los da inconveniência da mobilização das tensões dos tendões adjacentes à neurorrafia (KIM *et al.*, 1998; LEE *et al.*, 1999) e ao fazer tender a zero a tensão na linha de sutura conforme desejado (MIYAMOTO *et al.*, 1979); (CLARK *et al.*, 1992).

Esta técnica permite a revascularização do segmento de nervo reparado, pelos tecidos vizinhos ao não envolvê-lo 360°. Este efeito pode ser potencializado sobre os nervos de menor calibre (RESTREPO *et al.*, 1983).

A reparação com o segmento venoso diminui a tensão na interface de aposição dos cotos do nervo, e a agressão cirúrgica local, o que é desejável (KENDALL *et al.*, 1979; MICHON, 1981; DE MEDINACELI & FREED, 1983; BERTELLI & MIRA, 1993).

Com a técnica de reparação neural que utiliza a veia conforme proposto conseguimos vencer perdas de substância do nervo sem impor aos axônios duas barreiras de sutura a serem transpostas, como ocorre naquelas realizadas com o enxerto de nervo (TERZIS, FAIBISOLFF, WILLIAMS, 1975; MILLES, 1977; MILLES, 1980, 1981a,b). Através desta técnica evita-se o sacrifício de uma área de inervação normal para a obtenção de enxerto, e abdica-se do mesmo como recurso técnico-cirúrgico para reparar falha nervosa (BUNNEL & BOYES, 1939; SUNDERLAND, 1991m), cujos resultados são conflitantes, independentemente do tipo de enxerto (TAYLOR & HAM, 1976; TAYLOR, 1978; KOSHIMA, OKABE, HARRIS, 1981; TOWNSEND & TAYLOR, 1984;

McCULOUGH *et al.*, 1984; RESTREPO, *et al.*, 1985; DALY & WOOD, 1985; PHO *et al.*, 1985; SECKEL *et al.*, 1986; DOI *et al.*, 1992).

Em estudos futuros poderemos, por exemplo, analisar a regeneração nervosa após a reparação com a técnica proposta para alívio de tensão, porém, envolvendo o nervo nos seus 360°. Poderemos pesquisar, também, o comportamento de biomecânica da técnica cirúrgica proposta nas reparações tardiamente realizadas. Nesta última situação, espera-se que os resultados dos ensaios mecânicos sejam diferentes, porque os nervos tardiamente reparados (uma a cinco semanas após transecção precisa) diminuem 24% a sua capacidade de estresse-relaxamento (TOBY *et al.*, 1999). Outra possível pesquisa poderá ser sobre a regeneração nervosa obtida com o segmento de veia aberto longitudinalmente e avaliada através de registros eletroneuromiográficos combinados com avaliação morfométrica.

Pelos bons resultados referidos na literatura após o emprego de veia como recurso técnico biológico para a reparação nervosa em humanos, e também pelos conseguidos nesta pesquisa experimental, cremos que a técnica cirúrgica proposta para reparação de perda de substância é possível de ser utilizada em nervos humanos.

Este trabalho experimental é parte de uma linha de pesquisa sobre reparação e regeneração nervosa, e abre perspectivas para pesquisas na microcirurgia reconstrutiva de nervo, pois, no mínimo seus resultados de morfometria são iguais aos das reparações neurais com as técnicas convencionais de sutura término-terminal sob tensão e enxerto livre de nervo autógeno.



6. CONCLUSÕES

Pela análise dos dados obtidos na avaliação morfométrica e biomecânica dos nervos íntegros e dos reparados com sutura término-terminal sob tensão ou com enxerto livre de nervo ou com segmento de autógeno aberto longitudinalmente para alívio de tensão concluímos que:

1. A técnica cirúrgica proposta para a reconstrução de perda de substância (10 mm em média) de nervo possibilita a regeneração nervosa.
2. A morfometria dos nervos reparados com as técnicas utilizadas são equivalentes.
3. A reparação de perda de substância de nervo periférico com o segmento venoso aberto longitudinalmente proporciona maior segurança mecânica à neurorrafia, pois, apresenta rigidez superior e resistência máxima, no mínimo, duas vezes maior à da reparação realizada com a sutura término-terminal sob tensão ou com o enxerto livre de nervo autógeno.



7. SUMMARY

Throughout the last century, especially during the post-world-war periods, much information has been gathered on the repair of peripheral nerve repair after substance loss. However, regardless of all the acquired knowledge, this problem is still a major challenge for reconstructive microsurgery. The objective of this experimental work was: 1. To add to the development of a unique surgical technique for repairing loss of 10 mm, on average, of common peroneal nerve (*Nervus peroneus communis*) substance in dog (*Canis familiaris*); 2. To compare the morphometric results obtained with nerve repair with the proposed surgical technique, with those of end-to-end suture under tension, and with those of autogenous nerve free graft. 3. To compare the biomechanical behavior of nerve gap repair with those techniques. The proposed technique uses an autogenous vein segment, opened longitudinally cranial branch of lateral saphenous vein (*Ramus cranialis, Vena saphena laealis*), which enables approximating the stumps for relieving the tension at the apposing interfaces. We compared the results obtained with end-to-end suture under tension (n=8) and autogenous nerve free graft (n=8). Normal nerves were used as controls (n=8) and the postoperative follow-up periods were of 3 and 6 months. After these periods, the morphometric computerized analysis of all 32 nerves was done, counting the total number of myelinated axons. Later on using a semi-automatic method, the areas and perimeters of both unmyelinated and myelinated axons, and the myelin sheath thickness were measured, in the photograph pictures of ultra thin transverse sections, under magnification of 5,640X. We compared the biomechanical behavior of other common peroneal nerve (*Nervi peroneus communis*) (n=38) that underwent repair by the proposed surgical technique (n=19) to the ones with an end-to-end suture under tension (n=19), by applying progressively greater longitudinal loads on the specimen. The results showed no significant difference in the number of myelinated axons or in 'G' ratio, in the nerves repaired with the proposed technique and in those with the end-to-end suture under tension or with the autogenous nerve free graft. The results showed that the proposed surgical technique has higher rigidity and maximum resistance of at least twice as high as that of the end-to-end suture under tension. We concluded that 10mm nerve gap, on average, repaired with the vein graft gives morphometric results that are similar to those of the end-to-end suture under tension and of the autogenous nerve free graft, and that it offers a higher

mechanical reliability to nerve gap repair and nerves that are subject to longitudinal traction forces.



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMS, R.D.; BUTLER, J.M.; BODINE-FOWLER, S.; BOTTE, M.J. – Tensile properties neurorrhaphy site in the rat sciatic nerve. **J. Hand Surg.**, **23A**: 465-70, 1998.
- ADAMS, W. E. - The blood supply of nerves. I. Historical review. **J. Anat.**, **76**:323-41, 1942.
- AEBISCHER, P.; SALESIOTIS, A.N.; WINN, S.R. - Basic fibroblast growth factors released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. **J. Neurosci. Res.**, **23**:282-9, 1989.
- ALMQUIST, E.E.; SMITH, O.A.; FRY, L. - Nerve conduction velocity, microscopic, and electron microscopy studies comparing repaired adult and baby monkey median nerves. **J. Hand Surg.**, **8A**: 406-10, 1983.
- AMATUZZI, M.M.; CROCI, A.T.; GIOVANI, A.M.M.; SANTOS, L.A.U. - Banco de tecidos: estruturação e normatização. **Rev. Bras. Ortop.**, **35**: 165-72, 2000.
- BAIRD, A. & LING, N. - Fibroblast growth factors are present in the extracellular matrix produced by endothelial cells in vitro: implications for a role of heparinase-like enzymes in the neovascular response. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **142**:428-35, 1987.
- BARRS, D.M. - Facial nerve trauma optimal: timing for repair. **Laryngoscope**, **101**:835-48, 1991.
- BATEMAN, J.E. – **Trauma to nerves in limbs**. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1962.
- BELL, M.A. & WEDDELL, A.G. - A descriptive study of the blood vessels of the sciatic nerve in the rat, man and other mammals. **Brain**, **107**:871-98, 1984.
- BELL, M.A. & WEDDELL, A.G. - A morphometric study of intrafascicular vessels of mammalian sciatic nerve. **Muscle Nerve**, **7**:524-534, 1982.

- BERTELLI, J.A. & MIRA, J.C. - Nerve repair using freezing and fibrin glue: immediate histologic improvement of axonal coaptation. **Microsurgery**, **14**:135-40, 1993.
- BIXBY, J.L. & HARRIS, W.A. - Molecular mechanisms of axon growth and guidance. **Annu. Rev. Cell Biol.**, **7**:117-59, 1991.
- BORA, W.; RICHARDSON, S.; BLACK, J. - The biomechanical responses to tension in a peripheral nerve. **J. Hand Surg.**, **5**: 21-25, 1980.
- BRANDT, J; DAHLIN, L.B.; LUNDBORG .G. - Autologous tendons used as grafts for bridging peripheral nerve defects. **J. Hand Surg.**, **24B**:284-90, 1999.
- BRAUND, K.G.; McGUIRE, J.A.; LINCOLN, C.E. - Age related changes in peripheral nerves of the dog. II. A morphologic and morphometric study of cross-sectional nerve. **Vet. Pathol.**, **19**:379-98, 1982.
- BRAY, G.M. & AGUAYO, A.J. - Quantitative ultrastructural studies of the axon Schwann cell abnormality in spinal nerve roots from dystrophic mice. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **34**:517-30, 1975.
- BROOKS, D.M. - Nerve injuries and fractures. **Spec. Rep. M. Res. Counc. Lond.**, **282**: 82-7, 1954.
- BROWN, P.W. - Factors influencing the success of the surgical repair peripheral nerve. **Surg. Clin. North Am.**, **52**:1137-55, 1972.
- BRUSHART, T.M. & MESULAM, M.M. - alteration in connections between muscle and anterior horn motoneurons after peripheral nerve repair. **Science**, **208**:603-05, 1980.
- BUCHTHAL, F. & KUHL, V. - Nerve conduction, tactile sensibility, and the electromyogram after suture or compression of peripheral nerve: a longitudinal study in man. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **42**:436-51, 1979.

- BUEKER, E.D. - Implantation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and the developmental response of the lumbosacral nervous system. **Anat. Rec.**, **102**:369-90, 1948.
- BUNNELL, S.T. & BOYES, J.H. - Nerve grafts. **Am. J. Surg.**, **45**:64-75, 1939.
- BURGESS, W.H. & MACIAG, T. - The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. **Annu. Rev. Biochem.**, **58**:575-606, 1989.
- CHADI, G. - **Estudo de regeneração do nervo hipoglosso no inferior de próteses tubulares de silicone.** São Paulo, 1991. [Tese de Doutorado - Instituto de Ciências Médicas da Universidade de São Paulo].
- CHI, N.H. & DAHL, D. - Autologous peripheral nerve grafting into murine brain as a model for studies of regeneration in the central nervous system. **Exp. Neurol.**, **79**:245-64, 1983.
- CHIU, D.T.W. - Autogenous venous nerve conduits: a review. **Hand Clin.**, **15**:667-71, 1999.
- CHIU, D.T.W. & STRAUCH, B. - A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. **Plas. Reconstr. Surg.**, **86**: 928-34, 1990.
- CLARK, W.L.; TRUMBLE, T.E.; SWIONTKOWSKI, M.F.; TENCER, A.F. - Nerve tension and blood flow in a rat model of immediate and delayed repair. **J. Hand Surg.**, **17A**:677-87, 1992.
- CORDEIRO, P.G.; SECKEL, B.R.; LIPTON, S.A.; D'AMORE, P.A.; WAGNER, J.; MADISON, R. - Acidic fibroblast growth factor enhances peripheral nerve regeneration in vivo. **Plast. Reconstr. Surg.**, **83**: 1013-9, 1989.
- CRAGG, B.G. & THOMAS, P.K. - Changes in conduction velocity and fibre size proximal to peripheral nerve lesions. **J. Physiol.**, **157**:315-27, 1961.

- CROWLEY, C.; SPENCER, S.D.; NISHIMURA, M.C.; CHEN, K.S.; PITTS-MEEK, S.; ARMANINI, M.P.; LING, L.H.; MACMAHON, S.B.; SHELTON, D.L.; LEVINSON, A.D.; PHILLIPS, H. - Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. **Cell**, 76:1001-11, 1994.
- DAGUM, A.B. - Peripheral nerve regeneration, repair and grafting. **J. Hand Ther.**, 11:111-17, 1998.
- DALY, P.J. & WOOD, M.B. - Endoneural and epineural blood flow evaluation with free vascularized and conventional nerve grafts in the canine. **J. Reconstr. Microsurg.**, 2: 45-9, 1985.
- DANIEL, R.K. & TERZIS, J.K. - Principles, practices, and techniques of peripheral nerve. In: _____ - **Reconstructive Microsurgery**. Boston, Little, Brown, 1977b. p.387-429.
- DANIEL, R.K. & TERZIS, J.K. - Structure and function of the peripheral nerve. In: _____ - **Reconstructive Microsurgery**. Boston, Little, Brown, 1977a. p.295-319.
- DANIELSEN, N.; PETTMANN, B.; VAHLSING, H.L.; MANTHORPE, M.; VARON, S. - Fibroblast growth factors effects on peripheral nerve regeneration in a silicone chamber model. **J. Neurosci. Res.**, 20:320-30, 1988.
- DA SILVA, C.F. - **Estudo experimental da regeneração de nervos no interior de próteses tubulares**. São Paulo, 1987. [Tese de Livre-Docência - Instituto de Ciências Médicas da Universidade de São Paulo].
- DA SILVA, C.F.; DIKKES, P.; MADISON, R.; GREATOR, D.; SIDMAN, R.L. - Laminin gel stimulates axonal regeneration in vivo. **Soc. Neurosci. Abstr.** 10:85-91, 1984.

- DA SILVA, C.F. & LANGONE, F. – Addition of nerve growth factor to the interior of tubular prosthesis increases sensory neuron regeneration *in vivo*. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, **22**:691-4, 1989.
- DA SILVA, C.F. & MADISON, R. – Nerve regeneration through collagen/laminin gel tubes: quantitative HRP study. **Soc. Neurosci. Abstr.** **12**:190-1, 1986.
- DAVIES, A.M. – The role of neurotrophins in the developing nervous system. **J. Neurobiol.**, **25**:1334-48, 1994.
- DAVIS, M.A. & JONES, A.L. – Comparison of ^{99m}Tc-labeled phosphate and phosphonate agents for skeletal imaging. **Semin.Nucl. Med.**, **6**:19-31, 1976.
- DE MEDINACELI, L. & FREED, W.J. – Peripheral nerve reconnection: immediate histologic consequences of distributed mechanical support. **Exp. Neurol.**, **81**: 459-468, 1983.
- DE MEDINACELI, L. & SEABER, A.V. – Experimental nerve reconnection: importance of initial repair. **Microsurgery**, **10**: 56-70, 1989.
- DE MEDINACELI, L.; WYATT, R.J.; FREED, W.J. – Peripheral nerve reconnection: mechanical, thermal and ionic conditions the promote the return of function. **Exp. Neurol.**, **81**: 469-87, 1983.
- DODD, J. & JESSELL, T.M. – Axon guidance and the patterning of neuronal projections in vertebrates. **Science**, **242**: 692-9, 1988.
- DOI, K.; TAMARU, K.; SAKAI, K.; KUMATA, N.; KURAFUJI, Y.; KAWAI, S. – A comparison of vascularized and conventional sural nerve grafts. **J. Hand Surg.**, **17A**: 670-76, 1992.
- DUCKER, T.B. & HAYES, G.J. – Experimental improvements in the use of silastic cuff for peripheral nerve repair. **J. Neurosurg.**, **28**:582-7, 1968.

- DYCK, P.J. & HOPKINS, A.P. – Electron microscopic observations on degeneration and regeneration of unmyelinated fibres. **Brain**, **95**:233-4, 1972.
- DYKES, R.W. – Central consequence of peripheral nerve injuries. **Ann. Plast. Surg.**, **13**: 412-22, 1984.
- ECCLESTON, P.A.; FUNA, K.; HELDIN, C.H.- Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PGDF alpha and beta receptors in the peripheral nervous system: an analysis of sciatic nerve and dorsal root ganglia. **Dev. Biol.**, **155**: 459-70, 1993.
- EDSHAGE, S. – Peripheral nerve suture: a technique for improved intraneural topography. Evaluation of some suture materials. **Acta Chir. Scand. (suppl.)**, **331**: 1-104, 1964.
- EDSHAGE, S. & NIEBAUER, J.J. – Evaluation of freezing as a method to improve cut surfaces in peripheral nerves preparatory to suturing. **Plast. Reconstr. Surg.**, **37**: 196-202, 1966.
- ESTABLE-PUIG, J.F.; BAUER, W.C.; BLUMBERG, J.M. – Paraphenylenediamine staining of osmium-fixed, plastic-embedded tissue for light and phase microscopy. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **24**: 531-35, 1965.
- FAVARO, G.; BORTOLAMI, M.C.; CERESER, S.; DONA, M.; PASTORELLO, A.; CALLEGARO, L.; FIORI, M.G.- Peripheral nerve regeneration through a novel bioresorbable nerve guide. **Am. Soc. Artif. Intern. Organs, Trans.**, **36**: 291-4, 1990.
- FAWCETT, J.W. & KEYNES, R.J. – Peripheral nerve regeneration. **Ann. Rev. Neurosci.**, **13**: 43-60, 1990.
- FERRIERE, G.; DENEFF, J.F.; RODRIGUEZ, J.; GUZZETTA, F.- Morphometrics studies of normal sural nerves in children. **Muscle Nerve**, **8**: 697-704, 1985.
- FIELDS, R.D. & ELLISMAN, M.H. – Axons regenerated through silicone tube splices. I. Conduction properties. **Exp. Neurol.**, **92**: 48-60, 1986a.

- FIELDS, R.D. & ELLISMAN, M.H. – Axons regenerated through silicone tube splices. II. Functional morphology. **Exp. Neurol.**, **92**: 61-74, 1986b.
- FIELDS, R.D.; LE BEAN, J.M.; LONGO, F.M.; ELLISMAN, M.H. – Nerve regeneration through artificial tubular implants. **Prog. Neurobiol.**, **33**:87-134, 1989.
- FORMAN, D.S. & BERENBERG, R.A. – Regeneration of motor axons in the rat sciatic nerve studied by labeling with axonally transported radioactive proteins. **Brain Res.**, **156**: 213-25, 1978.
- FORMAN, D.S.; WOOD, D.K.; DA SILVA, C.F. – Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. **J. Neurol. Sci.**, **44**:559, 1979.
- FU, S.Y. & GORDON, T. – The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. **Mol. Neurobiol.**, **14**: 67-116, 1997.
- GAZE, R.M. – **The formation of nerve connections**. New York, Academic Press, 1980. p.70-75.
- GELBERMAN, R.H.; BLASINGAME, J.P.; FRONECK, A.; DIMICK, M.P. – Forearm arterial injuries. **J Hand Surg.**, **4A**: 401-8, 1979.
- GLUCK, T. – Ueber neroplastick auf dem wege der transplation. **Archs Klin. Chir.**, **25**: 606-16, 1880.
- GORDON, T. Dependence of peripheral nerves on their target organs. In: VRBOVA, Y.; BURNSTOCK, G.; CAMPBELL, R.; GORDON, T. – **Somatic and autonomic nerve-muscle interactions**. Amsterdam, Elsevier, 1983. p.289-325.
- GOSPODAROWICZ, D.; FERRARA, N.; SCHWEIGERER, L.; NEUFELD, G. – Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. **Endocrinol. Rev.**, **8**: 95-114, 1987.

- GRABB, W.C. – Median and ulnar nerve suture. An experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. **J. Bone Joint Surg., 50A:** 964-72, 1968.
- GUTH, L.- Regeneration in the mamalian peripheral nervous system. **Physiol. Rev., 36:** 441-78, 1956.
- GUTH, L. – Axonal regeneration and functional plasticity in the central nervous system. **Exp. Neurol., 45:** 606-54, 1974.
- HARDINGHAM, T.E. & FOSANG, A.J. – Proteoglycans: many forms and many functions. **FASEB J., 6:** 861-70, 1992.
- HARRIS, M.E. & TINDALL, S.C. – Techniques of peripheral nerve repair. **Neurosurg. Clinics North Am., 2:** 93-104, 1991.
- HENTZ V.R.; ROSEN, J.M.; XIAO, S.J.; MCGILL, K.C.; ABRAHAM, G. – A comparison of suture and tubulization nerve repair techniques in a primate. **J. Hand Surg., 16A:** 251-61, 1991.
- HIGHET, W.B. & SANDERS, F.K. – The effects of stretching nerves after suture. **Br. J. Surg., 40:** 355-71, 1943.
- HUBER, G.C. – A study of the operative treatment for loss of nerve substance in peripheral nerves. **J. Morphol., 11:** 629-740, 1895.
- HUBER G.C. – Repair of peripheral nerve injuries. **Surg. Gynecol. Obstet., 30:** 464-71, 1920.
- HUDSON, D.A.; BOLITHO, D.C.; HODGETTS, K. – Primary epineural repair of the median nerve in children. **J. Hand Surg., 22B:** 54-6, 1997.
- JACOBSON, S. & GUTH, L. – An electrophysiological study of the early stages of peripheral nerve regeneration. **Exp. Neurol., 11:** 48-60, 1965.

- JESSEN, K.R. & MIRSKY, R. – Schwann cell: early lineage, regulation of proliferation and control of myelin formation. **Curr. Opin. Neurobiol.**, **2**: 575-81, 1992.
- JESSEN, K.R. & MIRSKY, R. – Schwann cell precursors and their development. **GLIA**, **4**: 185-94, 1991.
- KENDALL, J.P.; STOKES, I.A.; O'HARA, J.P.; DICKSON, R.A. – Tension and creep phenomena in peripheral nerve. **Acta Orthop. Scand.**, **50**: 721-25, 1979.
- KEREZOUDI, E. & THOMAS, P.K. – Influence of age on regeneration in the peripheral nervous system. **Gerontology**, **45**: 301-6, 1999.
- KIM, H.K.; KERR, R.G.; TURLEY, C.B.; EVANS, P.J.; JAY, V.; SALTER, R.B. – The effects of postoperative continuous passive motion on peripheral nerve repair and regeneration. An experimental investigation in rabbits. **J. Hand Surg.**, **23B**: 594-97, 1998.
- KLEINERT, H.E. & GRIFFIN, J.M. – Technique of nerve anastomosis. **Orthop. Clin. North Am.**, **4**: 907-15, 1973.
- KLINE, D.G. & HACKETT, E.R. – Reappraisal of timing for exploration of civilian peripheral nerve injuries. **Surgery**, **78**: 54-65, 1975.
- KOSHIMA, I.; OKABE, K.; HARRIS, K. – Comparative study of free and vascularized nerve grafts transplanted in the scar tissue in rats. **J. Microsurg.**, **3b**: 126-32, 1981.
- KUFFLER, D.P. – Promoting and directing axon outgrowth. **Mol. Neurobiol.**, **9**: 233-43, 1994.
- KWAN, M.K.; WALL, E.J.; MASSIE, J.; GARFIN, S.R. – Strain, stress and stretch of peripheral nerve: rabbit experiments in vitro and in vivo. **Acta Orthop. Scand.**, **63**: 267-72, 1992.

- LANE, J.M.; BORA, F.W.Jr.; PLEASURE, D. – Neuroma scar formation in rat following peripheral nerve transection. **J. Bone Joint Surg. Am.**, **60**: 197-203, 1978.
- LANGONE, F. – **Estudo ultra-estrutural e morfométrico de nervos regenerados no interior de próteses tubulares**. São Paulo, 1991. [Tese de Doutorado – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo].
- LAPIERRE, F.; ARBEILLE, B.; MIRA, J.C. – Effect de l'âge sur le nombre et le calibre des fibres myélinisées: étude après congélation localisée en section-suture de nerf sciatique chez le rat pubère. **Chirurgie**, **117**:817-26, 1991.
- LE BEAU, J.M.; ELLISMAN, M.H.; POWELL, H.C. – Ultrastructural and morphometric analysis of long-term peripheral nerve regeneration through silicone tubes. **J. Neurocytol.**, **17**:161-72, 1988.
- LEE, J.M. & WILSON, G.J. – Anisotropic tensile viscoelastic properties of vascular graft materials tested at low strain rates. **Biomaterials**, **7**: 423-31, 1986.
- LEE, W.P.; CONSTANTINESCU, M.A.; BUTLER, P.E. – Effect of early mobilization on healing of nerve repair: histologic observations in canine model. **Plast. Reconstr. Surg.**, **104**:1718-25, 1999.
- LENIHAN, D.V.; CARTER, A.J.; GILCHRIST, T.; HEALY, D.M.; MILLER, I.A.; MYLES, L.M.; GLASBY, M.A. – Biodegradable controlled release glass in the repair of peripheral nerve injuries. **J. Hand Surg.**, **23B**: 588-93, 1998.
- LETOURNEAU, P.C.; CONDIC, M.L.; SNOW, D.M. – Interactions of developing neurons with the extracellular matrix. **J. Neurosci.**, **14**: 915-28, 1994.
- LEVI-MONTALCINI, R. & HAMBURGER, V. – A diffusible agent of mouse sarcoma, producing hyperplasia of sympathetic ganglia and hyperneurotization of viscera in the chick embryo. **J. Exp. Zool.**, **123**: 233-87, 1953.

- LIU, C.T.; BENDA, C.E.; LEWEY, F.H. – Tensile strength of human nerves. **Arch. Neurol. Psychiatry**, **59**: 322, 1948.
- LJUNGBERG, C.; JOHANS-ARNE-RUDEN, G.; BOSTROM, K.J.; NOVIKOV, L.; WIBERG, M. – Neuronal survival using a resorbable synthetic conduit as an alternative to primary nerve repair. **Microsurgery**, **19**: 259-64, 1999.
- LONGO, F.M.; MANTHORPE, D.M.; SKAPER, S.D.; LUNDBORG, G.; VARON, S. – Neurotrophic activities accumulate in vivo within silicone nerve regeneration chambers. **Brain Res.**, **262**: 109-16, 1983a.
- LONGO, F.M.; SKAPER, S.D.; MANTHORPE, M.; WILLIAMS, L.R.; LUNDBORG, G.; VARON, S. – Temporal changes of neurotrophic activities accumulating in vivo within nerve regeneration chambers. **Exp. Neurol.**, **81**: 756-68, 1983b.
- LUNDBORG, G. – Compression and stretching. In: _____ .- **Nerve injury and repair**. London, New York, Churchill Livingstone, 1988b. p.64-101.
- LUNDBORG, G. – Intraneural microvascular pathophysiology as related to ischemia and nerve injury. In: _____.- DANIEL, R.K. & TERZIS, J.K. – **Reconstructive Microsurgery**. 1977, p.334-341.
- LUNDBORG, G. – Ischemic nerve injury. Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb, subjected to temporary circulatory arrest. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Suppl.**, **6**: 3-113, 1970
- LUNDBORG, G. – Nerve regeneration. In: _____.- **Nerve injury and repair**. London, New York, Churchill Livingstone, 1988c. p.149-195.
- LUNDBORG, G. - Nerve regeneration and repair. **Acta Orthop. Scand.**, **58**: 145-69, 1987.
- LUNDBORG, G. – Nerve repair: clinical aspects. In: _____ .- **Nerve injury and repair**. London, New York, Churchill Livingstone, 1988d. p.196-216.

- LUNDBORG, G. – The nerve trunk. In: _____ .- **Nerve injury and repair**. London, New York, Churchill Livingstone, 1988a. p.32-63.
- LUNDBORG, G. – Nerve repair: the role of the surgeon as related of neurobiologia mechanisms. In: SERRATRICE, G. et al., eds. **Neuromuscular diseases**. New York Raven Press, 1984, p.297-302.
- LUNDBORG, G. Structure and function of intraneural microvessels as related to trauma, edema, formation of nerve junctions. **J. Bone Joint Surg.**, **57**: 938-48, 1975.
- LUNDBORG, G.; DAHLIN, L.B.; DANIELSEN, N.; GELBERMAN, R.H.; LONGO, F.M.; POWELL, H.C.; VARON, S. – Nerve regeneration in silicone chambers: influence of gap length and of distal stump componets. **Exp. Neurol.**, **76**: 361-75, 1982b.
- LUNDBORG, G.; GELBERMAN, R.H.; LONGO, F.M.; POWELL, H.C.; VARON, S. – In vivo regeneration of cut nerves encased in silicone tubes: growth across a six-milimeter gap. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **41**: 412-22, 1982c.
- LUNDBORG, G. & HANSSON, H. – Regeneration of peripheral nerve through a preformed tissue space: preliminary observations on the reorganization of regenerating nerve fibres in perineurim. **Brain Res.**, **178**: 57-76, 1979.
- LUNDBORG, G.; LONGO, F.M.; VARON, S. – Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. **Brain Res.**, **232**: 157-61, 1982a.
- LUNDBORG, G.; MYERS, R.; POWELL, H. – Nerve compression injury and increased endoneurial fluid pressure: a “miniature compartment syndrome”. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **46**: 1119-24, 1983.
- LUNDBORG, G; ROSEN, B.; ABRAHAMSON, S.O.; DAHLIN, L.; DANIELSEN, N. – Tubular repair of the median nerve in the human forearm: preliminary findings. **J. Hand Surg.**, **19B**: 273-6, 1994.

- LUNDBORG, G.; ROSÉN, B.; DAHLIN, L.; DANIELSEN, N.; HOLMBERG, J.; SWEDEN, M. – Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study. **J. Hand Surg.**, **22A**: 99-106, 1997.
- LUNDBORG, G.; RYDEVIK, B.; SWEDEN, G. – Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit: a preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. **J. Bone Joint Surg.**, **55B**: 390-401, 1973.
- MACKINNON, S.E. & DELLON, A.L. – A study of nerve regeneration across synthetic (maxon) and biologic (collagen) nerve conduits for nerve gaps up to 5 cm in the primate. **J. Reconstr. Microsurg.**, **6**: 117-21, 1990.
- MACKINNON, S.E.; DELLON, A.L.; HUDSON, A.R.; HUNTER, D.A. – Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate. **Plast. Reconstr. Surg.**, **75**: 833-9, 1985.
- MACKINNON, S.E.; DELLON, A.L.; O'BRIEN, J.P.; GOLDBERG, N.; HUNTER, D.A.; SEILER, W.A.; CARLTON, J. – Selection of optimal axon ration for nerve regeneration. **Ann. Plast. Surg.**, **23**: 129-34, 1989.
- MADISON, R.; SIDMAN, R.L.; NYLAS, E.; CHIU, T.H.; GREATOR, D. – Nontoxic nerve guide tubes support neovascular growth in transected rat optic nerve. **Exp. Neurol.**, **86**: 448-61, 1984.
- MADISON, R.D.; DA SILVA, C.F.; DIKES, P. – Entubulation repair with protein additives increases the maximum nerve gap distance successfully bridged with tubular prostheses. **Brain Res.**, **447**: 325-34, 1988.
- MAEDA, T.; HORI, S.; SASAKI, S.; MARUO, S. – Effects of tension at the site of coaptation on recovery of sciatic nerve function after neurotomy: evaluation by walking-track measurement, electrophysiology, histomorphometry, and electron probe X-ray microanalysis. **Microsurgery**, **19**: 200-7, 1999.

- MARTINI, R. – Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extracellular matrix components during development and regeneration of peripheral nerves. **J. Neurocytol.**, 23:1-28, 1994.
- MARTINI, R. & SCHACHNER, M. – Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. **J. Cell Biol.**, 106: 1735-46, 1988.
- MATHEWS, G.A. & FRENCH-CONSTANT, C. – Embryonic fibronectins are up-regulated following peripheral nerve injury in rats. **J. Neurobiol.**, 26: 171-88, 1995.
- McCULLOUGH, C.J.; GAGEY, O.; HIGGINSON, D.W.; SANDIN, B.M.; CROW, J.C.; SEBILLE, A. – Axon regeneration and vascularization of nerve grafts: an experimental study. **J. Hand Surg.**, 9B: 323-7, 1984.
- McQUARRIE, I.G. – Effect of conditioning lesion on axonal sprout formation at nodes of Ranvier. **J. Comp. Neurol.**, 231: 239-49, 1985.
- MELLER, K. – Early structural changes in the axoplasmic cytoskeleton after axotomy studied by cryofixation. **Cell Tissue Res.**, 250: 663-72, 1987.
- MICHON, J. – Discussions: how large can a gap be without prohibiting spontaneous recovery?. In: GORIO, A.; MILLESI, H.; MINGRINO, S., ed. – **Posttraumatic peripheral nerve regeneration: experimental basis and clinical implications**. New York, Raven Press, 1981. p.241.
- MILLESI, H. – Healing of nerves. **Clin. Plast. Surg.**, 4: 459-73, 1977.
- MILLESI, H. – Introduction to the problems connected with nerve grafting. In: GORIO, A.; MILLESI, H.; MINGRINO, S., ed. – **Posttraumatic peripheral nerve regeneration: experimental basis and clinical implications**. New York, Raven Press, 1981a. p.309-11.
- MILLESI, H. – Nerve grafting. **Clin. Plast. Surg.**, 11: 105-13, 1984.

- MILLES, H. – Nerve grafts: indications, techniques and prognosis. In: OMER, G.E. & SPINNER, M. ed. – **Management of peripheral nerve problems**. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1980. p.410-30.
- MILLES, H. – The problems of two sites of coaptation in nerve grafting and defect-distance relation. In: GORIO, A.; MILLES, H.; MINGRINO, S., ed. – **Posttraumatic peripheral nerve regeneration: experimental basis and clinical implications**. New York, Raven Press, 1981b. p.345-6.
- MILLES, H. – Reappraisal of nerve repair. **Surg. Clin. North Am.**, 61: 321-40, 1981c.
- MILLES, H. – Treatment of nerve lesions by fascicular free nerve grafts. In: MICHON, J. & MOBERG, E., ed. – **Traumatic nerve lesions**. Edinburgh, Churchill, Livingstone, 1975.
- MILLES, H. & MEISSEL, G. – Consequences of tension at the suture site. In: GORIO, A.; MILLES, H.; MINGRINO, S., ed. – **Posttraumatic peripheral nerve regeneration: experimental basis and clinical implications**. New York, Raven Press, 1981. p.277-79.
- MILLES, H.; MEISSEL, G.; BERGER, A. – The interfascicular nerve grafting of the median and ulnar nerves. **J. Bone Joint Surg.**, 54A: 727-50, 1972.
- MIRA, J.C. – Effects of repeated experimental localized freezings in the distal stump of peripheral nerve. **Clin. Plast. Surg.**, 11:17-26, 1984.
- MIRA, J.C. – Degeneration and regeneration of peripheral nerves: ultrastructural electrophysiological observation, quantitative aspects and muscle changes during reinnervation. **Int. Microsurg.**, 3: 102, 1981.
- MIYAMOTO, Y.; WATARI, S.; TSUGE, K. – Experimental studies on the effects of tension on intraneural microcirculation in sutured peripheral nerves. **Plast. Reconstr. Surg.**, 63: 398-403, 1979.

- NICHOLS, J.S. & LILLEHEI, K.O. – Nerve injury associated with acute vascular trauma. **Surg. Clin. North Am.**, **68**: 837-52, 1988.
- OH, S.J. – Anatomical and physiological basis for electromyography studies. In: **Clinical electromyography: nerve conduction studies**. 2.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993. p.3-13.
- ÖZKAYA, N. & NORDIN, M. – **Fundamentals of biomechanics: equilibrium, motion and deformation**. New York, Van Nostrand Reinhold, 1991. p.334.
- PEACOCK, J.B. & PROCTOR, H.J. – Factors limiting extremity function following vascular injury. **J. Trauma**, **17**: 532-35, 1977.
- PESTRONK, A.; DRACHMAN, D.B.; GRIFFIN, J.W. – Effects of aging on nerve sprouting and regeneration. **Exp. Neurol.**, **70**: 65-82, 1980.
- PHILIPEAUX, J.M. & VULPIAN, A. – Note sur des essais de greffe d'un tronçon de nerf lingual entre deux bouts du nerf hypogloss, après excision d' un segment de ce dernier nerf. **Arch. Physiol. Norm. Pathol.**, **3**: 618-20, 1870.
- PHO, R.W.; LEE, Y.S.; RUJWETPONGSTON, V.; PANG, M.- Histological studies of vascularised nerve graft and conventional nerve graft. **J. Hand Surg.**, **10B**: 45-8, 1985.
- POLITIS, M.J. & SPENCER, P.S. – A method to separate spatially the temporal sequence of axon-Schwann cell interaction during nerve regeneration. **J. Neurocytol.**, **10**: 221-32, 1981.
- PRATS, H.; KAGHAD, M.; PRATS, A.C.; KLAGSBRUN, M.; LÉLIAS, J.M.; LIAUZUN, P.; CHALON, P.; TAUBER, J.P.; AMALRIC, F.; SMITH, J.A.; CAPUT, D. – High molecular mass forms of basic fibroblast growth factor are initiated by alternative CUG condons. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **86**: 1836-40, 1989.

- PURVES, D. & LICHTMAN, J.W. – Specific connections between nerve cells. **Annu. Rev. Physiol.**, **45**: 553-65, 1983.
- RAMÓN y CAJAL, S. – **Degeneration and regeneration of the nervous system**. London: Oxford University Press, 1928. 769p. Trad. May, R.M. Traduzido de: Of estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso.
- REICHARDT, L.F. & TOMASELLI, K.J. – Extracellular matrix molecules and their receptors: functions in neural development. **Annu. Rev. Neurosci.**, **14**: 531-70, 1991.
- REID, R.L.; CUTRIGHT, D.E.; GARRISON, J.S. – Biodegradable cuff an adjunct to peripheral nerve repair: a study in dogs. **Hand**, **10**: 259-66, 1978.
- RESTREPO, Y.; MERLE, M.; MICHON, J.; FOLLGUET, B.; PETRY, D. – Fascicular nerve graft using an empty perineurial tube: an experimental study in the rabbit. **Microsurgery**, **4**: 105-12, 1983.
- RESTREPO, Y.; MERLE, M.; PETRY, D.; MICHON, J. – Empty perineurial tube graft used to repair digital nerve a: first case report. **Microsurgery**, **6**: 73-7, 1985.
- RICE, D.H. & BERSTEIN, F.D. – The use of autogeneous vein for nerve grafting. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, **92**: 410-2, 1984.
- SALONEN, V.; AHO, H.; RÓYTTÁ, M.; PELTONEN, J. – Quantitative of Schwann cells and endoneurial fibroblast-like cells after experimental nerve trauma. **Acta neuropathol. Berl.**, **75**: 331-6, 1988.
- SANDERS, F.K. & YOUNG, J.Z. – Role of peripheral stump in the control of fibre diameter in regenerating nerve. **J. Physiol.**, **103**: 119-136, 1944.
- SCHMIDT, F.O. & BEAR, R.S.; PONDER, E. – The optical properties of red cell membrane. **J. Cell Comp. Physiol.**, **9**: 261-73, 1937.

- SECKEL, B.R.; RYAN, S.E.; SIMONS, J.E.; GAGNE, R.G.; WATKINS Jr., E. – Vascularized nonvascularized nerve grafts: an experimental structural comparison. **Plast. Reconstr. Surg.**, **78**: 211-20, 1986.
- SEDDON, H.J. – Nerve grafting. **J. Bone Joint Surg.**, **45B**: 447-61, 1963.
- SEDDON, H.J.; MEDAWAR, P.B.; SMITH, H. – Rate of regeneration of peripheral nerves in man. **J. Physiol.**, **102**: 191-215, 1943.
- SENSENBRENNER, M. – The neurotrophic activity of fibroblast growth factors. **Prog. Neurobiol.**, **41**: 683-704, 1993.
- SMITH, J.W. – Peripheral nerve surgery: retrospective and contemporary techniques. **Clin. Plast. Surg.**, **13**: 249-254, 1986.
- SMITH, R.F.; ELLIOT, J.P.; HAGEMAN, J.H.; SZILAGYI, D.E.; XAVIER, A.O – Acute penetrating arterial injuries of the neck and limbs. **Arch. Surg.**, **109**: 198-205, 1974.
- SOUZA, S.A. – **Ensaio mecânico de materiais metálicos: fundamentos teóricos e práticos**. 5.ed. São Paulo. Edgard Blücher, 1982. 286p.
- SPERRY, R.W. – The effects of crossing nerves to antagonistic muscles in the hind limb of the rat. **J. Comp. Neurol.**, **75**: 1-19, 1941.
- STOPIGLIA, A. J. – **Estudo experimental comparativo da regeneração nervosa com o emprego de auto-exerto a fresco e de tubo de silicone na reparação cirúrgica de falhas do nervo ulnar de cão (*Canis familiaris*)** – São Paulo, 1992. [Tese de Livre-Docência – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo].
- STRAUCH, B.; FERDER, M.; LOVELLE-ALLEN, S.; MOORE, K.; KIM, D.J.; LLENA, J. – Determining the maximal length of a vein conduit as an interposition graft for nerve regeneration. **J. Reconstr. Microsurg.**, **12**: 521-7, 1996.

- SUNDERLAND, S. – The anatomy and physiology of nerve injury. **Muscle & Nerve**, 13: 771-84, 1990.
- SUNDERLAND, S. – Axon degeneration. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991g. p.79-83.
- SUNDERLAND, S. – Axon degeneration and related changes. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991h. p.91-113.
- SUNDERLAND, S. – Causes of nerve injury: terminology. Compression nerve injury. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991f. p.129-146.
- SUNDERLAND, S. – A classification of peripheral nerve injuries producing loss function. **Brain**, 74: 491-516, 1951.
- SUNDERLAND, S. – Connective tissues of nerve trunks. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991c. p.47-52
- SUNDERLAND, S. – Decision making in the clinical management of nerve injury and repair. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991L. p.413-30.
- SUNDERLAND, S. – Factors influencing the course of regeneration and the quality of the recovery of the nerve suture. **Brain**, 75: 19-54, 1952.
- SUNDERLAND, S. – Factors influencing the quality of the recovery after nerve repair. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991j. p.395-411.
- SUNDERLAND, S. – Fascicular anatomy. In:_____. - **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991b. p.31-40.

- SUNDERLAND, S. – The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves. **Brain**, 68: 243-99, 1945.
- SUNDERLAND, S. – Introduction: nerve conduction block injury. In:_____. - **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991e. p.73-77.
- SUNDERLAND, S. – Lymphatics: endoneurial spaces. *Nervi nervorum*. In:_____. - **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991d. p.61.
- SUNDERLAND, S. – **Nerves and nerve injuries**. New York, Churchill Livingstone, 1968. 1161p.
- SUNDERLAND, S. – **Nerves and nerve and injuries**. 2.ed. New York, Churchill Livingstone, 1978. 1046p.
- SUNDERLAND, S. – Nerve fibres. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991a. p.17-26.
- SUNDERLAND, S. – Nerve grafting and related methods of nerve repair. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991m. p.467-97.
- SUNDERLAND, S. – Strategies for improving the results of nerve repair. In:_____.- **Nerve injuries and their repair: a critical appraisal**. New York, Churchill Livingstone, 1991i. p.431-37.
- SUNDERLAND, S. & BRADLEY, K.C. – Stress-strain phenomena in denervated peripheral nerve trunks. **Brain**, 84: 125-7, 1961.
- SUNDERLAND, S.; MARSHALL, R.D.; SWANEY, W.E. – The intraneural topography of the circumflex musculocutaneous and obturator nerves. **Brain**, 82: 116-29, 1959.

- SUNDERLAND, S. & ROCHE, A.F. – Axon-myelin relationships in peripheral nerve fibers. **Acta Anat.**, **33**: 1-37, 1958.
- SWAIM, S. F. – Peripheral nerve surgery. In: HOERLEIN, B.F. – **Canine neurology: diagnosis and treatment**. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1978. p.296-318.
- TADJALLI, H.E.; MCINTYRE, F.H.; DOLYNCHUK, K.N.; MURRAY, K.A. – Digital nerve repair: relationship between severity of injury and sensitivity recovery. **Ann. Plast. Surg.**, **35**: 36-40, 1995.
- TANAKA, K. & WEBSTER, H.D. –Myelinated fiber regeneration after crush injury is retarded in sciatic nerves of aging mice. **J. Comp. Neurol.**, **308**: 180-7, 1991.
- TAYLOR, G.I. – Nerve grafting with simultaneous microvascular reconstruction. **Clin. Orthop.**, **133**: 56-70, 1978.
- TAYLOR, G.I. & HAM, F.J. – The free vascularized nerve graft: a further experimental and clinical application of microvascular techniques. **Plast. Reconstr. Surg.**, **57**: 413-26, 1976.
- TERZIS, J.K.; FAIBISOLFF, B.; WILLIAMS, B. – The nerve gap: suture under tension vs. graft. **Plast. Reconstr. Surg.**, **56**: 166-70, 1975.
- THOENEN, H. & BARDE, Y.A. – Physiology of nerve growth factor. **Physiol. Rev.**, **60**: 1284-335, 1980.
- THOMAS, P.K. – The cellular response to nerve injury. I. The cellular outgrowth from the distal stump of transected nerve. **J. Anat.**, **100**: 287-303, 1966.
- THOMPSON, S.A.; PROTTER, A.A.; BITTING, L.; FIDDES, J.C.; ABRAHAM, J.A. – Cloning recombinant expression, and characterization of basic fibroblast growth factor. **Methods Enzymol.**, **198**: 96-116, 1991.

- TIMOSHENKO, S. & GOODIER, J.N. – Saint Venant's principles. In: _____ - **Theory of elasticity**. 2.ed. New York, McGraw-Hill, 1951. p.33.
- TITMUS, M.J. & FABER, D.S. – Axotomy-induced alterations in the electrophysiological characteristics of neurons. **Prog. Neurobiol.**, **35**: 1-51, 1990.
- TOBY, E.B.; ROTRAMEL, J.; JAYARAMAN, G.; STRUTHERS, A. – Changes in the stress relaxation properties of peripheral nerves after transaction. **J. Hand Surg.**, **24A**: 694-99, 1999.
- TOWNSEND, P.L. & TAYLOR, G.I. – Vascularised nerve grafts using composite arterialised neuro-venous systems. **Br. J. Plast. Surg.**, **37**: 1-17, 1984.
- TROJABORG, W. – Rate of recovery in motor and sensory fibres of the radial nerve: clinical and electrophysiological aspects. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, **33**: 625-38, 1970.
- TROWELL & WILLMER, E.N. – Studies on growth of tissues in vitro; effects of some tissue extracts on the growth of periosteal fibroblasts. **J. Exp. Biol.**, **16**: 60-70, 1939.
- TSUGE, K.; IKUTA, Y.; SAKAUE, M. – A new technique for nerve suture: the anchoring funicular suture. **Plast. Reconstr. Surg.**, **56**:496-500, 1975.
- VANLAIR, C. – De la régénération des nerfs peripheriques par le procédé de la suture tubulaire. **Arch. Biol., Paris**, **3**: 379-496, 1882.
- VISSER, P.A. HERMRECK, A.S.; PIERCE, G.E.; THOMAS, J.H.; HARDIN, C.A. – Prognosis of nerve injuries incurred during acute trauma to peripheral arteries. **Am. J. Surg.**, **140**: 596-99, 1980.
- VON BÜNGNER, O.V. – Über die degenerations und regenerations vorgänge am nerve nach verletzungen. **Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol. Paris**, **10**: 321-87, 1891.

- WALL, J.T.; KAAS, J.H.; SUR, M.; NELSON, R.J.; FELLEMAN, D.J.; MERZENICH, M.M. – Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair: possible relationships to sensory recovery in humans. **J. Neurosci.**, **6**: 218-33, 1986.
- WALLER, A.V. – Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced therapy in the structure of their primitive fibers. **Philos. Trans. R. Soc. Lond.**, **140B**: 423-9, 1850.
- WANG, K.K.; COSTAS, P.D.; BRIAN, D.J.; JONES, D.S.; SECKEL, B. – Insid-out vein graft promotes improved nerve regeneration in rats. **Microsurgery**, **14**: 608-18, 1993.
- WATCHMAKER, G.P. & MACKINNON, S.E. – Advances in peripheral nerve repair. **Clin. Plast. Surg.**, **24**: 63-73, 1997.
- WEINBERG, H.J. & SPENCER, P.S. – Studies on the control of myelinogenesis. I. Myelination of regenerating axons after entry into a foreign unmyelinated nerve. **J. Neurocytol.**, **4**: 395-418, 1975.
- WEISS, P. – Experiments on nerve repair. **Trans. Am. Neurol. Assoc.**, **69**: 42-5, 1943.
- WEISS, P. & DAVIS, H. – Pressure block in nerves provided with arterial sleeves. **J. Neurophysiol.**, **6**: 269-86, 1943.
- WEISS, P. & TAYLOR, A.C. – Further experimental evidence against neurotropism in nerve regeneration. **J. Exp. Zool.** **95**: 233-57, 1944.
- WEISS, P. & TAYLOR, A.C. – Guides for nerve regeneration across gaps. **J. Neurosurg.**, **3**: 375-89, 1946.
- WERNIG, A. & HERRERA, A.A. – Sprouting and remodeling at the nerve-muscle junction. **Prog. Neurobiol.**, **27**: 251-91, 1986.
- WHITE, J.C. – Timing of nerve suture after a gunshot wound. **Surgery**, **48**: 946-51, 1960.

- WILLIAMS, L.R.; LONGO, F.M.; POWELL, H.C.; LUNDBORG, G.; VARON, S. – Spatial-temporal progress of peripheral nerve regeneration within a silicone chamber: parameters for a bioassay. **J. Comp. Neurol.**, **218**: 460-70, 1983.
- YAWO, H. & KUNO, M. – How a nerve fiber repairs its cut end: involvement of phospholipase A2. **Science**, **222**: 1351-3, 1983.
- ZANCOLLI, E. & COZZI, E.P. – Nervios periféricos (topografía funicular zonas y reparación quirúrgica). In: _____ - **Atlas de anatomía quirúrgica de lamano**. Madrid, Panamericana, 1993. p.661-74.



***9.OBRAS
CONSULTADAS***

ACADEMIA BRASILEIRA DE LETRAS – **Vocabulário Ortográfico de língua portuguesa**, 2. ed., Rio de Janeiro, 1998. 795p.

BLAKISTON – **Dicionário Médico**, 2. ed., São Paulo, Organização Andrei Editora Ltda. 1169p.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – **Princípios éticos na experimentação animal**. São Paulo, COBEA, 1991.

FERREIRA, A. B. H. – **Novo Dicionário da língua Portuguesa** 2. ed. (revista e aumentada) Rio de Janeiro, J. E. M. M. Editores, Ltda, 1986, 1838p. [Aurélio].

GARNIER, M. & DELAMARE, V. – **Dicionário de termos técnicos de medicina**, 20. ed., São Paulo, Organização Andrei Editora Ltda. 1114p.

HERANI, M. L. G. – **Normas para apresentação de dissertações e teses**. São Paulo, BIREME, 1990.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL NOMENCLATURA. – **Nomina Anatomica Veterinaria**, 4.ed. Ithaca: World Association on Veterinary Anatomists, 1994 (Togheter with Nomina Histologica, 2.ed., 1992 and Nomina Embyologica Veterinaria, 1992).

STEDMAN, T. L. – **Dicionário Médico**, 25. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1996, 1657p.

CUNHA, A.C. – **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. 2.ed., São Paulo, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996, 89p.

NORMAS PARA PUBLICAÇÕES DA UNESP. São Paulo, Editora da Universidade Estadual Paulista, 1994, v. 2, p. 11-63, v.4, p.19-65.



10. APÊNDICES

RESULTADOS GERAIS DOS TESTES DE TRAÇÃO NO NERVO PERONEIRO COMUM (*NERVUS PERONEUS COMMUNIS*) REPARADO COM SUTURA TÉRMINO-TERMINAL SOB TENSÃO, OU COM SEGMENTO RAMO CRANIAL DA VEIA SAFENA LATERAL (*RAMUS CRANIALIS DA VEIA SAPHENA LATERALIS*)

C	A	C	S	U	L _{inc} (m)	LIMITE DE ELASTICIDADE			LIMITE DE RESISTÊNCIA			FALHA	
						Resistência (N)	Deformação (m)	Deformação (%)	Rigidez (N/m)	Resistência (N)	Deformação (m)		Deformação (%)
1	1	TT			0,0854	0,74	0,0032	3,7	471,86	1,96	0,0064	7,5	Esg. STT
2	1	Veia			0,0892	1,47	0,0064	7,2	300,19	1,72	0,0072	8,1	Esg. STT
3	2	TT			0,0622	1,77	0,0032	5,1	997,68	0,88	0,0034	5,5	Esg. STT
4	2	Veia			0,0638	2,94	0,0082	12,9	1132,07	5,30	0,0132	20,7	Esg. STT
5	3	TT			0,0694	1,96	0,0052	7,5	932,93	2,94	0,0070	10,1	Esg. STT
6	3	Veia			0,0698	3,24	0,0044	6,3	2222,95	7,46	0,0078	11,2	Esg. STT
7	4	TT			0,0673	2,26	0,0044	6,5	824,04	2,55	0,0050	7,4	Esg. STT
8	4	Veia			0,0654	6,87	0,0098	15,0	1549,98	9,71	0,0136	20,8	Rup. STT
9	5	TT			0,0604	3,43	0,0054	8,9	1177,20	4,22	0,0072	11,9	Esg. STT
10	5	Veia			0,0808	6,77	0,0110	13,6	1338,08	8,73	0,0140	17,3	Esg. STT
11	6	TT			0,0472	3,73	0,0050	10,6	1092,83	4,22	0,0060	12,7	Esg. STT
12	6	Veia			0,0492	6,18	0,0064	13,0	1716,75	6,97	0,0072	14,6	Esg. STT
13	7	TT			0,0384	1,86	0,0056	14,6	498,35	2,35	0,0072	18,8	Esg. STT
14	7	Veia			0,0391	8,78	0,0094	24,0	1491,12	8,83	0,0098	25,1	Esg. STT
15	8	TT			0,0484	2,89	0,0062	12,8	634,71	3,43	0,0084	17,4	Esg. STT
16	8	Veia			0,0338	4,41	0,0040	11,8	1839,38	7,36	0,0066	19,5	Esg. STT
17	9	TT			0,0410	3,04	0,0046	11,2	1302,77	3,24	0,0048	11,7	Esg. STT
18	9	Veia			0,0492	2,45	0,0052	10,6	1082,04	6,38	0,0168	34,1	Esg. STT
19	10	TT			0,0364	3,43	0,0038	10,4	1652,99	4,51	0,0054	14,8	Esg. STT
20	10	Veia			0,0355	2,55	0,0052	14,6	1901,18	7,85	0,0100	28,2	Esg. STT
21	11	TT			0,0325	0,25	0,0008	2,5	1239,98	1,86	0,0034	10,5	Esg. STT
22	11	Veia			0,0285	1,42	0,0040	14,0	873,09	1,86	0,0054	18,9	Esg. STT
23	12	TT			0,0378	1,42	0,0020	5,3	571,92	1,47	0,0024	6,3	Esg. STT
24	12	Veia			0,0307	2,99	0,0024	7,8	1457,77	3,83	0,0040	13,0	Esg. STT
25	13	TT			0,0287	0,88	0,0034	11,8	819,14	2,55	0,0068	23,7	Esg. STT
26	13	Veia			0,0470	2,26	0,0052	11,1	953,53	5,94	0,0132	28,1	Esg. STT
27	14	TT			0,0291	1,86	0,0026	8,9	1439,13	3,04	0,0038	13,1	Esg. STT
28	14	Veia			0,0458	1,42	0,0034	7,4	1113,44	7,95	0,0132	28,8	Esg. STT

29	15	TT	0,0368	3,34	0,0072	19,6	664,14	3,92	0,0084	22,8	Esg. STT
30	15	Veia	0,0479	0,88	0,0042	8,8	844,64	7,85	0,0210	43,8	Esg. STT
31	16	TT	0,0420	1,23	0,0032	7,6	482,65	1,28	0,0044	10,5	Esg. STT
32	16	Veia	0,0528	0,88	0,0034	6,4	590,56	4,37	0,0188	35,6	Esg. STT
33	17	TT	0,0433	2,21	0,0044	10,2	729,86	2,31	0,0054	12,5	Esg. STT
34	17	Veia	0,0530	1,37	0,0042	7,9	674,93	5,30	0,0120	22,6	Esg. STT
35	18	TT	0,0509	2,26	0,0032	6,3	1248,81	2,55	0,0040	7,9	Esg. STT
36	18	Veia	0,0412	4,51	0,0046	11,2	1802,10	9,42	0,0104	25,2	Esg. STT
37	19	TT	0,0630	3,43	0,0100	15,9	584,68	3,43	0,0102	16,2	Esg. STT
38	19	Veia	0,0454	1,32	0,0052	11,5	677,87	5,40	0,0152	33,5	Esg. STT

* Esg. STT – Esgarçamento na Sutura Término-terminal