

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**COMPARAÇÃO ENTRE O FILME DE ÁCIDO POLI-LÁTICO (PAF) E A
TELA DE SUBMUCOSA INTESTINAL SUÍNA (SIS) NA FORMAÇÃO
DE ADERÊNCIAS PERITONEAIS - ESTUDO EXPERIMENTAL EM
RATOS**

Autor: RICARDO GONÇALVES DA COSTA

Orientador: Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski

Dissertação de Mestrado

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**COMPARAÇÃO ENTRE O FILME DE ÁCIDO POLI-LÁTICO (PAF) E A
TELA DE SUBMUCOSA INTESTINAL SUÍNA (SIS) NA FORMAÇÃO
DE ADERÊNCIAS PERITONEAIS - ESTUDO EXPERIMENTAL EM
RATOS**

Autor: RICARDO GONÇALVES DA COSTA

Orientador: Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski

Dissertação de Mestrado

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

C837c COSTA, Ricardo Gonçalves da
Comparação entre o filme de ácido poli-lático (PAF) e a
tela de submucosa intestinal suína (SIS) na formação de
aderências peritoneais: estudo experimental em ratos /
Ricardo Gonçalves da Costa. – Porto Alegre, 2009.
60 p.

Dissertação(Mestrado) – Universidade Federal do Rio
Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-
graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, 2009.
Orientador: Prof. Dr. Richard Ricachenevsky Gurski

1. Submucosa intestinal suína. 2. Ácido poli-lático. 3.
Polipropileno. 4. Aderência intraperitoneal. I. Gurski, Richard
Ricachenevsky. II. Título.

CDU 616-089

A minha namorada: Alice,
que compartilhou comigo muitos momentos
desta jornada

Aos meus irmãos Omero e Gabriela,
que sempre buscaram o sucesso
através do mérito

Aos meus pais Omero Costa e Adelaine Gonçalves,
pelo amor, pelo exemplo, pela dedicação
e ainda pelo esforço de sempre estimular seus filhos a encontrar
a felicidade e a realização profissional

*“A mente que se abre a uma nova idéia,
jamais voltará ao tamanho original”*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Richard Ricachenewski Gurski, pela orientação presente e segura necessária ao desenvolvimento desta dissertação.

Ao meu Co-orientador, Prof. Dr. Leandro Totti Cavazzola, sem o qual seria impossível o desenvolvimento desta dissertação.

Ao professor, Prof. Dr. Geraldo Pereira Jotz, por emprestar seu laboratório de pesquisa e fornecer os animais utilizados nesta pesquisa.

Ao meu amigo e colega, Marcelo Betancort Lontra, por ajudar no desenvolvimento da pesquisa.

À aluna do curso de Medicina da ULBRA, Priscila Scalco, por ajudar no desenvolvimento da pesquisa.

À ULBRA, por fornecer o instrumental cirúrgico utilizado nesta pesquisa.

À UFRGS, por fornecer seus laboratórios.

Às empresas e importadoras, por fornecer os materiais testados nesta pesquisa sem intervir ou exigirem resultados favoráveis e omissão dos resultados desfavoráveis aos seus produtos.

À Brigada Militar do Rio Grande do Sul, por permitir a minha ausência no serviço para que eu me aperfeiçoasse.

Aos meus colegas de trabalho, que compreenderam a minha ausência no serviço e apoiaram a minha pós-graduação.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo em Português. *Filme de ácido Poli-lático (PAF) versus tela de submucosa intestinal suína (SIS) na formação de aderências peritoneais- estudo experimental em ratos*

Figura 1. Rato do grupo 1 com aderências à tela de polipropileno.....	31
Figura 2. Rato do grupo 2 sem aderências à tela de SIS.	32
Figura 3. Rato do grupo 3 com aderências à tela de polipropileno/PAF.....	34
Figura 4. Comparação dos tipos de aderência. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p<0.001$).	35
Figura 5. Comparação dos percentuais com mais de 50% de tela envolvida. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p<0.001$).	36
Figura 6. Comparação da força de ruptura das aderências. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p<0.001$).	36
Tabela 1. Classificação das aderências por visualização direta após incisão em U na parede abdominal.	30
Tabela 2. Resultados no grupo 1.....	31
Tabela 3. Resultados no grupo 2.....	33
Tabela 4. Resultados no grupo 3.....	34

Artigo em Inglês. *Polylactic acid film (PAF) versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh (SIS) in peritoneal adhesion formation – an experimental study in rats.*

Figura 1. Rat from group 1 with adhesions to the polypropylene mesh.	46
Figura 2. Rat from group 2 with adhesions to the SIS mesh.....	47
Figura 3. Rat from group 3 with adhesions to the polypropylene mesh/ PAF ..	48
Figura 4. Comparison of the rates of adhesions. * Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p<0.001$).	49
Figura 5. Comparison of the rates of adhesion over 50%. * Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p<0.001$).	49
Figura 6. Comparison of tensile strengths across groups. * Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p<0.001$).	49

Tabela 1. Classification of adhesions by direct visualization after U-shaped incision in the abdominal wall.	45
Tabela 2. Results obtained for Group 1.	46
Tabela 3. Results obtained for Group 2.	47
Tabela 4. Results obtained for Group 3.	48

SUMÁRIO

Resumo	10
Introdução	11
Revisão da Literatura	12
Referências da Revisão da Literatura	19
Justificativas	22
Objetivos	24
Artigo Original	25
Artigo Publicado em Inglês	44

RESUMO

COSTA RG, LONTRA MB, CAVAZZOLA LT, GURSKI RR. *Comparação entre o Filme de Ácido Poli-lático (PAF) e a Tela de Submucosa Intestinal Suína (SIS) na Formação de Aderências Peritoneais - Estudo Experimental em Ratos*. Porto Alegre, 51 páginas. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, UFRGS.

Objetivo: Avaliar a formação de aderências intraperitoneais em ratos após o implante peritoneal da tela de polipropileno comparada à tela de SIS, e o efeito do PAF como barreira anti-aderente à tela de polipropileno. Métodos: 55 ratos albinos foram randomizados em três grupos. O tipo de aderência, o percentual de tela coberta por aderência, e a força de rupturas das aderências foram avaliadas. Resultados: Os tipos de aderência 2 e 3 foram mais freqüentes no grupo 1 (polipropileno) e no grupo 3 (polipropileno+PAF); as do tipo 0 e 1 foram mais freqüentes no grupo 2 (SIS). A força media de ruptura foi de 1,58N ($\pm 0,719N$) no grupo 1, 0,42N ($\pm 0,432N$) no grupo 2 e 1,23N ($\pm 0,432N$) no grupo 3. Mais de 50% da tela estava coberta por aderências em 12 (80%) casos do grupo 1, em 4 (20%) casos do grupo 2 e em 16 (84,2%) casos do grupo 3. O grupo 2 foi significativamente diferente ($p < 0.001$) dos demais grupos. Conclusão: O uso intraperitoneal da tela de polipropileno levou a elevados índices de aderência, e o uso de PAF como barreira anti-aderente não reduziu estes índices. O implante intraperitoneal de SIS revelou índices baixos de aderências peritoneais.

INTRODUÇÃO

O uso de próteses melhora significativamente o sucesso cirúrgico em longo prazo no reparo de hérnias abdominais (01-13). Aderências densas de órgãos intraperitoneais com a tela sintética ocorrem com frequência elevada (02). O desenvolvimento de aderências e complicações subseqüentes - obstrução intestinal e fístula enterocutânea – desencorajam o uso de tal material em contato direto com o intestino (02,14). Um método capaz de prevenir aderências de vísceras à tela, e portanto complicações, aumentaria a segurança para reparos de hérnias ventrais e para hérnias inguinais corrigidas por videolaparoscopia.

Esse estudo avaliará o uso da submucosa intestinal suína (Surgis®) no que diz respeito à formação de aderências e do filme de ácido láctico (SurgiWrap®) como barreira anti-aderente à tela de polipropileno, quando usadas na posição intraperitoneal.

REVISÃO DA LITERATURA

Aderências abdominais pós-cirúrgicas se desenvolvem como uma consequência normal do evento de cicatrização de tecidos lesados que ocorrem após lesão peritoneal intra-operatória (15). São observadas após 90 à 100% das intervenções abdominais (16). Trauma, corpos estranhos, isquemia e infecções são fatores determinantes da formação de aderências pós-operatórias (17). Além disso, são responsáveis por 54-74% das obstruções de intestino delgado, que em 41-44% dos casos necessitam de correção cirúrgica (18). A mortalidade geral por obstrução intestinal relatado na literatura é de 11,4% (19).

Em torno de 80-90% das adesões abdominais são resultados de cirurgia prévia, especialmente procedimentos realizados abaixo do cólon transversos. Do total de laparotomias, cerca de 3% são realizadas para aliviar obstruções de intestino delgado resultantes de aderências. Após a lise das aderências, ocorre a nova obstrução em 11-21% dos pacientes. As aderências podem levar a dor crônica e a formação de fístula intestinal (20).

Como se desenvolvem após virtualmente todo o tipo de cirurgia, e após cirurgias abdominopélvicas, também podem resultar em complicações clínicas sérias como enterotomias iatrogênicas em reoperações e infertilidade secundária em mulheres. Tais complicações requerem tratamento médico e freqüentemente intervenção cirúrgica, o que aumenta os gastos em saúde pública e podem levar a outras complicações maiores.(18)

Aderências pós-operatórias representam um impacto econômico importante (17). Estima-se que nos Estados Unidos os gastos com tal complicação excedem 2 bilhões de dólares anuais, sendo que internações por tal afecção custaram mais de 700 milhões de dólares em 1996 (17). Além disso, somente nos Estados Unidos 400 mil procedimentos de adesiólise são realizados anualmente (21).

Aderências são bandas fibrosas anormais entre partes ou estruturas adjacentes do corpo. Formam-se por causa do processo normal de cicatrização em resposta a agressão tissular e a inflamação local. Após a lesão do tecido peritoneal num procedimento cirúrgico, a deposição de fibrina é evidente após 12 horas. O mesotélio novo começa a se formar de 2 à 3 dias após o traumatismo inicial e o processo está completo normalmente em 7 à 9 dias (19).

O trauma cirúrgico e reações de corpo estranho inibem a atividade do ativador do plasminogênio. Essa inibição é seguida de uma fibrinólise reduzida, o que resulta em aumento na deposição da matriz de fibrina. A matriz de fibrina matura em uma adesão fibrosa organizada no curso aproximado de 5 dias. Com o tempo, a extensão das aderências se reduz em torno de 30% (20).

A lesão gerada por intervenção cirúrgica aos tecidos causa a liberação de um exsudato serossanguinolento que formam pontes fibrosas que persistem por 4 à 5 dias quando a remesotelização ocorre. Se o exsudato não é reabsorvido nesse período, torna-se colonizado por fibroblastos, e a deposição subsequente de colágeno leva a formação de uma cicatriz permanente conectando as duas estruturas. O envolvimento da proliferação de fibroblastos e da deposição de matriz extracelular, especialmente o colágeno, na formação da cicatriz e das aderências

em particular está bem documentada. Este processo é regulado por citocinas fibrinogênicas que estão intimamente envolvidas em uma cascata complexa que contribui para a síntese de colágeno na formação de cicatrizes e aderências peritoneais. O colágeno do tipo 1 parece estar diretamente envolvido na formação de adesões peritoneais.(22)

Mais de dois milhões de procedimentos abdominais são realizados nos Estados Unidos todo ano. Hérnias incisionais tem uma taxa de incidência de 2 à 20% (20, 21) e tem uma taxa de recorrência de 30 à 50% para reparos sem tela. Trauma, infecção e tumores podem levar a um defeito na parede abdominal que não pode ser corrigido sem o uso de prótese, por não haver tecido autógeno suficiente (16,20).

Um dos problemas mais desafiadores para o cirurgião é obter o fechamento da parede abdominal quando as margens fasciais estão amplamente separadas. Qualquer que seja a circunstância – peritonite difusa com intestino grosseiramente edemaciado e exposto pela ferida operatória, fasceíte de parede abdominal, ou perda extensiva de parede abdominal decorrente de trauma ou tumor- o reparo primário freqüentemente é impossível de ser feito. Embora alguns autores advogam que, nestas circunstâncias, o abdome deve permanecer aberto por muitos dias até que o paciente melhore clinicamente, outros acreditam que a morbidade associada com o abdome aberto (perda de calor e líquidos, fístulas entéricas, estado catabólico intenso) obriga a tentativas de se obter algum tipo de cobertura das vísceras (23).

No reparo das hérnias incisionais, a introdução de técnicas livres de tensão pelo uso de próteses tem reduzido as taxas de recorrência de mais de 50% para

menos de 24% (20). Dado ao fato de que os índices de recidiva de hérnias reparadas com tela de polipropileno variam entre 0 e 15%, as hérnias incisionais são indicações precisas do uso de reparo com tela (21).

A tela de polipropileno é geralmente utilizada para esta proposta. Ela é resistente, de fácil manuseio, tem características de incorporação excelentes e é relativamente barata (21). Como o propileno causa uma reação inflamatória pronunciada e persistente, a tela se integra bem aos tecidos da parede abdominal (20). Além disso, sua resistência tênsil elevada e sua estrutura macroporosa permitem que o tecido fibroso cicatricial circunde as fibras de polipropileno, resultando em uma incorporação da tela para formar um reparo forte e permanente (24).

Infelizmente, as mesmas características que conferem a esse material a sua capacidade de incorporação também induzem a formação de aderências (21). Corpos estranhos, como as telas protéticas, representam um forte estímulo para o desenvolvimento de aderências permanentes. Particularmente se a tela é colocada intraperitoneal, há publicações sobre o desenvolvimento de adesões entre o intestino e a tela. Esse fato pode levar a sérias complicações, como dor pós-operatória, dificuldades em re-operações, infertilidade feminina, obstrução intestinal e fístula enterocutânea (16,20). Outros materiais como o PTFE (politetrafluroetileno) tem uma taxa de adesão menor, mas se integram pobremente aos tecidos e tem custo elevado. Um estudo recente demonstrou que a força de incorporação da tela de PTFE é 35% menor do que a tela de polipropileno. Após a re-operação, a força de incorporação para o PTFE foi 50% daquela para o polipropileno (21).

Desde os trabalhos clássicos de Usher e colaboradores, o material mais comumente utilizado tem sido a tela de polipropileno. As hérnias reparadas com tela de polipropileno apresentam resistência tênsil superior na interposição tela-tecido quando comparada a outros materiais. Além disso, a tela de polipropileno é facilmente manuseada e tem baixo custo (20).

A prevenção da formação de aderências pode diminuir a severidade das complicações, além facilitar intervenções subseqüentes (17). Como mencionado por Takuchi et al., o agente anti-adesivo ideal deve demonstrar poucas reações adversas e complicações, incluindo ausência de reação de corpo estranho ou inflamação, ser de simples uso e manuseio e ser absorvido espontaneamente (25)

Um meio de reduzir ou eliminar as aderências abdominais quando é utilizado a prótese poderá ter um impacto clínico tremendo por reduzir as taxas de complicações e os custos hospitalares. Várias estratégias têm sido utilizadas para reduzir adesões abdominais, com as mais promissoras sendo a interposição uma barreira para separa a tela no local do reparo das estruturas intra-abdominais. Numerosas substâncias, permanentes ou biodegradáveis, têm sido utilizadas abaixo da tela como uma barreira anti-aderente. Os materiais biodegradáveis têm a vantagem de proverem uma barreira temporária durante o período pós-operatório inicial quando as aderências se formam (23)

Neste estudo dois biomateriais serão testados como implantes intraperitoneais em ratos fêmeas albinas da espécie Wistar como reparo individual (Surgisis® - Cook Surgical, Bloomington, IN) ou associado à tela de polipropileno (SurgiWrap® - MacroPore Biosurgery, San Diego, IN). Esses biomateriais serão

comparados entre si e com o uso da tela de polipropileno intraperitoneal individualmente.

O Surgisis® é uma tela protética de quatro à oito camadas para reparo de hérnias derivada da submucosa do intestino delgado suíno. É uma matriz extracelular que ocorre naturalmente, facilmente absorvível, que apóia o crescimento temporão e abundante de novos vasos, além de servir de gabarito para o remodelamento construtivo de diversos tecidos (26).

O Surgisis® é um biomaterial baseado no colágeno do tipo I extraído do intestino suíno de forma que todas as células são removidas sobrando uma matriz extracelular intacta. Esse material de glicosaminoglicanos pode prover um molde natural e a sua composição química estimula a migração celular do hospedeiro com conseqüente incorporação com tecido. Quando esse material é utilizado como enxerto vascular em modelos caninos, completa endotelização foi observada 28 dias após o implante. Em modelos de reparo do tendão calcanear, os tendões reparados com esse material demonstraram um tecido conjuntivo organizado rico em colágeno semelhante ao tendão contralateral. A submucosa de intestino delgado serve como uma rede estrutural e tem sido observada funcionar no reparo de defeitos da bexiga urinária. Em um estudo *in vitro*, foram identificados atividade do fator 2 relacionado ao crescimento de fibroblastos e do fator β relacionado a transformação e crescimento. Esses efeitos estão envolvidos nos mecanismos pelos quais essa matriz extracelular modula a cicatrização e a remodelação tecidual (27).

Evidência histológica de resposta inflamatória diminuída e ausência de rejeição tem sido reportado em estudos. Tem sido demonstrado que muitas citocinas

inflamatórias são importantes para iniciar, sustentar e regular a resposta inflamatória e a rejeição. A interleucina 6 é primariamente produzida pelas células da linhagem Monócito-macrófago e por células polimorfunucleares. Ela é liberada por estímulos múltiplos e é uma importante citocina pro-inflamatória no processo inflamatório local. A interleucina 2 e o interferon gama são produzidos por linfócitos T e macrófagos. Além de mediar a infiltração de células inflamatórias e fibroblastos, estas citocinas podem estar diretamente envolvidas na reação de rejeição. A produção de interleucina 6 e interferon gama estão aumentadas entre três dias e duas semanas de pós-operatório em reparo utilizando o Surgisis®, provavelmente indicando uma reação de corpo estranho. Estas citocinas rapidamente retornam ao normal e não demonstram diferença significativa dos valores controles. Esses dados confirmam a ausência de rejeição quando o Surgisis® é implantado no corpo (27).

O SurgiWrap® é uma barreira anti-adesiva de filme bioabsorvível que é utilizada para prevenir o crescimento de tecidos cicatriciais e subseqüentemente prevenir a formação de aderências em tecidos justapostos. Esse material pode ser utilizado individualmente ou em conjunto com materiais de sutura. É feito de um copolímero amorfo biodegradável 70:30 poly(L-lactídeo-co-D,L-lactídeo). Esse copolímero degrada e é reabsorvido *in vivo* por hidrólise e é finalmente metabolizado pelo corpo em gás carbônico e água. O implante protege e mantém a estabilidade dos tecidos durante o processo de cicatrização e é subseqüentemente absorvido pelo corpo. Dessa forma, é possível evitar um segundo procedimento cirúrgico para remover implantes permanentes (28). Nesse estudo esse novo biomaterial será utilizado em associação com a tela de polipropileno em sua face visceral com o objetivo de prevenir a formação de aderências entre a tela e as vísceras peritoneais.

REFERÊNCIAS DAREVISÃO DA LITERATURA

1. Novitsky YW, Harrell AG, Hope WW, Kercher KW, Heniford BT. Meshes in hernia repair. *Surg Technol Int* 2007; 16:123-7.
2. Halm JA, de Wall LL, Steyerberg EW, Jeekel J, Lange JF. Intraperitoneal polypropylene mesh hernia repair complicates subsequent abdominal surgery. *World J Surg* 2007; 31(2):423-9.
3. Eryilmaz R, Sahin M, Tekelioglu MH. Which repair in umbilical hernia of adults: primary or mesh? *Int Surg* 2006; 91(5):258-61.
4. Strzelczyk JM, Szymanski D, Nowicki ME, Wilczynski W, Gaszynski T, Czupryniak L. Randomized clinical trial of postoperative hernia prophylaxis in open bariatric surgery. *Br J Surg* 2006; 93(11):1347-50.
5. DuBay DA, Wang X, Adamson B, Kuzon WM Jr, Dennis RG, Franz MG. Mesh incisional herniorrhaphy increases abdominal wall elastic properties: a mechanism for decreased hernia recurrences in comparison with suture repair. *Surgery* 2006; 140(1):14-24.
6. Weyhe D, Schmitz I, Belyaev O, Grabs R, Muller KM, Uhl W, Zumtobel V. Experimental comparison of monofilament light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response. *World J Surg* 2006; 30(8):1586-91.
7. Mahmoud Uslu HY, Erkek AB, Cakmak A, Sozener U, Soylu L, Turkcapar AG, Kuterdem E. Incisional hernia treatment with polypropylene graft: results of 10 years. *Hernia* 2006; 10(5):380-4.
8. Trevino JM, Franklin ME Jr, Berghoff KR, Glass JL, Jaramillo EJ. Preliminary results of a two-layered prosthetic repair for recurrent inguinal and ventral hernias combining open and laparoscopic techniques. *Hernia* 2006; 10(3):253-7.
9. Read RC. The contributions of Usher and others to the elimination of tension from groin herniorrhaphy. *Hernia* 2005; 9(3):208-11.
10. Nienhuijs SW, van Oort I, Keemers-Gels ME, Strobbe LJ, Rosman C. Randomized trial comparing the Prolene Hernia System, mesh plug repair and

- Lichtenstein method for open inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2005; 92(1):33-8.
11. Burger JW, Luijendijk RW, Hop WC, Halm JA, Verdaasdonk EG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg* 2004; 240(4):578-83.
 12. Mayagoitia JC. Inguinal hernioplasty with the Prolene Hernia System. *Hernia* 2004; 8(1):64-6.
 13. Bauer JJ, Harris MT, Gorfine SR, Kreef I. Rives-Stoppa procedure for repair of large incisional hernias: experience with 57 patients. *Hernia* 2002; 6(3):120-3.
 14. Robinson TN, Clarke JH, Schoen J, Walsh MD. Major mesh-related complications following hernia repair: events reported to the Food and Drug Administration. *Surg Endosc* 2005; 19 (12):1556-60.
 15. Burns JW, Skinner K, Colt MJ, Burgess L, Rose R, Diamond MP. A Hyaluronate Based Gel for the Prevention of Postsurgical Adhesions: Evaluation in Two Animal Species. *Fertility and Sterility* 1996; 66 (5) : 814-821.
 16. Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E, Eryilmaz R. Prevention of Adhesion Formations following Repair of Abdominal Wall Defects with Prosthetic Materials (An Experimental Study). *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 725-728.
 17. Zong X, Li S, Chen E, Garlick B, Kim K, Fang D, Chiu J, Zimmerman T, Brathwaite C, Hsiao BS, Chu B. Prevention of Postsurgery-Induced Abdominal Adhesions by Electrospun Bioabsorbable Nanofibrous Poly(lactide-co-glycolide)-Based Membranes. *Annals of Surgery* 2004; 240 (5): 910-915.
 18. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, Van Goor H, Wolf BG. A Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Study of the Safety of Seprafilm Adhesion Barrier in Abdominopelvic Surgery of the Intestine. *Diseases of the Colon and Rectum* 2003; 46 (10): 1310-1319.
 19. Dunn R, Lyman MD, Edelman PG, Campbell PK. Evaluation of the SprayGel™ Adhesion Barrier in the Rat Cecum Abrasion and Rabbit Uterine Horn Adhesion Models. *Fertility and Sterility* 2001; 75 (2): 411-416.
 20. van 't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Prevention of Adhesion to Prosthetic Mesh. *Annals of*

- Surgery 2003; 237 (1): 123-128.
21. Dinsmore RC, Calton Jr WC, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of Adhesions to Polypropylene Mesh in a Traumatized Bowel Model. *Journal of American College of Surgeons* 2000; 191 (2): 131-136.
 22. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, Pines M. Halofuginone- na Inibitor of Collagen Type I Synthesis- Prevents Postoperative Formation of Abdominal Adhesions. *Annals of Surgery* 1998; 227 (4): 575-582.
 23. Aliabadi-Wahle S, Choe EU, Jacob-LaBarre J, Flint LM, Ferrara JJ. Evaluation of a Novel Synthetic Material for Closure of Large Abdominal Wall Defects. *Surgery* 1996; 119 (2): 141-145.
 24. Butler CE, Prieto VG. Reduction of Adhesions with Composite AlloDerm/Polipropylene Mesh Implants for Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 114 (2): 464-473.
 25. de Virgilio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, Stabile BE. Fibrin Glue Reduces the Severity of Intra-abdominal Adhesions in a Rat Model. *American Journal of Surgery* 1999; 178: 577-580.
 26. Gonzalez Jr JJ, Franklin Jr ME. Utilização da Submucosa do Intestino Delgado como Dispositivo Protético em Reparo Laroscópico de Hérnia em Campos Infectados – Acompanhamento de 2 anos. Reunião Conjunta SAGES/IPEG, Los Angeles, Califórnia 2003.
 27. Zhang F, Zhang J, Lin S, Oswald T, Sones W, Cai Z, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC. Small Intestinal Submucosa in Abdominal Wall Repair after TRAM Flap, Harvesting in a Rat Model. *Plasti and Reconstructive Surgery* 2003; 112 (2): 565-570.
 28. Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(1):153-7.

JUSTIFICATIVA

Herniorrafias são procedimentos corriqueiros da clínica de cirurgia geral e anualmente milhares de cirurgias são feitas com o propósito de corrigir defeitos da parede abdominal.

O uso de prótese de polipropileno consagrou-se no meio médico por sua praticidade e pela notável redução na recorrência de hérnias. Entretanto, seu uso em contato com vísceras abdominais pode levar a complicações indesejáveis em nossa prática clínica.

Prevenir a formação de aderências à tela de polipropileno parece ser um método adequado na prevenção de complicações, e o uso de telas compostas têm sido fonte de muitas publicações nos últimos anos. Além disso, novos materiais têm sido pesquisadas com a intenção de substituir o polipropileno.

Não existem ensaios clínicos comparativos que avaliem a formação de aderências ao polipropileno e aos novos materiais, devido aos riscos já conhecidos e desconhecidos do implante destas próteses em contato com as vísceras abdominais. Portanto o estudo experimental é fundamental para que se comprove a segurança e a superioridade de materiais compostos e dos novos materiais.

A escolha do filme de ácido polilático (SurgiWrap®) como barreira anti-aderente à tela de polipropileno justifica-se pelo seu uso na prevenção de aderências peritoneais e pela inexistência de pesquisas publicadas do uso desse

material como barreira à tela de polipropileno. A escolha da submucosa intestinal suína fundamenta-se em suas propriedades de remodelação do colágeno e o seu uso já relatado na correção de hérnias inguinais.

Havendo comprovação da segurança desses biomateriais quando colocados de forma intraperitoneal, o seu uso na correção de hérnias por videolaparoscopia pode simplificar o procedimento, reduzir o custo operatório e evitar complicações.

OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

Comparar o índice de formação de aderências intraperitoneais entre os grupos utilizando a Tela de Polipropileno intraperitoneal com a aplicação da Tela de Submucosa Intestinal Suína (Surgis®) intraperitoneal e com o uso do filme de ácido láctico (SurgiWrap®) com barreira anti-aderente à tela de polipropileno.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar o percentual de tela envolvida no processo aderencial às próteses testadas.

Avaliar o tipo de aderência e a víscera envolvida no processo aderencial às próteses testadas.

Avaliar a força de ruptura das aderências às próteses testadas.

ARTIGO ORIGINAL

**FILME DE ÁCIDO POLI-LÁTICO (PAF) VERSUS TELA DE SUBMUCOSA
INTESTINAL SUÍNA (SIS) NA FORMAÇÃO DE ADERÊNCIAS PERITONEAIS-
ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS**

(artigo aceito para publicação na revista Acta Cirúrgica Brasileira)

Versão em Português

Autores:

Ricardo Gonçalves da Costa

Marcelo Betancort Lontra

Priscila Scalco

Leandro Totti Cavazzola

Richard Ricachenevsky Gurski

Local de Realização:

Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Rua Sarmiento Leite, 500 - Porto Alegre/RS - Fone: 55 51 3316 3155 | Fax: 55 51 3316 3155 .

Endereço para Correspondência:

Ricardo Gonçalves da Costa

*Rua Becker Pinto, 118 apto302. Bairro Nossa Senhora das Dores. Santa Maria
– RS – Brazil. CEP 97050-070*

Telefone: (55)96314191

Email: ricardogoncalvescosta@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar a formação de aderência intraperitoneal em ratos após o implante peritoneal da tela de polipropileno comparada à tela de SIS, e o efeito do PAF como barreira anti-aderente à tela de polipropileno.

Métodos: 55 ratos albinos foram randomizados em três grupos. O tipo de aderência, o percentual de tela coberta por aderência, e a força de rupturas das aderências foram avaliadas.

Resultados: Os tipos de aderência 2 e 3 foram mais freqüentes no grupo 1 (polipropileno) e no grupo 3 (polipropileno+PAF); as do tipo 0 e 1 foram mais freqüentes no grupo 2 (SIS). A força media de ruptura foi de 1,58N ($\pm 0,719$ N) no grupo 1, 0,42N ($\pm 0,432$ N) no grupo 2 e 1,23N ($\pm 0,432$ N) no grupo 3. Mais de 50% da tela estava coberta por aderências em 12 (80%) casos do grupo 1, em 4 (20%) casos do grupo 2 e em 16 (84,2%) casos do grupo 3. O grupo 2 foi significativamente diferente ($p < 0.001$) dos outros grupos.

Conclusão: O uso intraperitoneal da tela de polipropileno levou a elevados índices de aderência, e o uso de PAF como barreira anti-aderente não reduziu os índices de aderência. O implante intraperitoneal de SIS revelou índices baixos de aderências peritoneais.

DESCRITORES: Submucosa Intestinal Suína. Ácido Poli-lático. Polipropileno. Aderência Intraperitoneal.

INTRODUÇÃO

Mais de dois milhões de procedimentos abdominais são realizados nos Estados Unidos todos os anos. Hérnias incisionais têm uma incidências de 2 a 20% e a recorrência de 30 a 50% no reparo primário (1). Trauma, infecção, e tumores são causas defeitos na parede abdominal que não podem ser corrigidos sem o uso de prótese, pois os tecidos autógenos não são suficientes (1,2). Além disso, o uso de prótese nos reparos de hérnias abdominais melhora significativamente os resultados desta cirurgia (3,4). Entretanto, aderências densas de vísceras abdominais à tela de polipropileno são frequentemente descritos (4), e o contato direto da tela com o intestino é contraindicado, porque induz a formação de aderências e as suas complicações subsequentes, como obstrução intestinal e fístula enterocutânea (4). O desenvolvimento de um método que pudesse prevenir as aderências das vísceras à tela, e evitar as complicações, poderia aumentar a segurança no reparo laparoscópico de hérnias abdominais e inguinais.

Este estudo avaliou a formação de aderências à tela de submucosa intestinal suína (SIS) e o uso do filme de ácido polilático (PAF) como barreira antiaderente à tela de polipropileno.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil de acordo com os princípios para pesquisa envolvendo animais de laboratório do código de ética do Conselho para Organização Internacional de Ciências Médicas (CIOMS) e com os princípios do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

Cinquenta e cinco ratas Wistar, pesando aproximadamente 200g, foram randomizadas em três grupos. Todos os animais foram anestesiados por meio de uma injeção intramuscular de xilasina (0.1 ml da solução a 2 % diluída em 0.2 ml de solução salina a 0.9 %) na dose de 5 mg/kg, e de Quetamina (0.35 ml da solução a 50 mg/ml) na dose de 50 mg/kg. Após a indução anestésica, realizou-se a tricotomia abdominal, e o campo cirúrgico foi desinfectado com clorexidina alcólica a 2 %.

Uma incisão mediana de 3 a 4 cm, com dissecação do espaço subcutâneo e abertura da cavidade peritoneal na linha alba, foi realizada em todos os animais. Nos animais do grupo 1 (n=15), uma tela de polipropileno (2 x 2 cm) foi colocada de forma equidistante em relação a abertura mediana. A tela foi fixada com suturas transfixantes na parede abdominal de polipropileno 4-0 nos quatro quadrantes. A parede abdominal e a pele foram então fechadas com polipropileno 3-0. Nos animais do grupo 2 (n=20), uma tela de submucosa intestinal suína (2 x 2 cm) foi colocada de forma equidistante em relação a abertura mediana. A tela foi fixada com suturas transfixantes na parede abdominal de polipropileno 4-0 nos quatro quadrantes. A parede abdominal e a pele foram então fechadas com polipropileno 3-0. Nos animais do grupo 3 (n=20), uma tela de polipropileno (2 x 2 cm) foi colocada de forma equidistante em relação a abertura mediana. Um filme de ácido polilático (2.5 x 2.5 cm) foi colocado na face visceral da tela de polipropileno. O conjunto foi fixado com suturas transfixantes na parede abdominal de polipropileno 4-0 nos quatro quadrantes. A parede abdominal e a pele foram então fechadas com polipropileno 3-0.

Após o procedimento, todos os animais foram hidratados com uma injeção subcutânea de 5ml de solução fisiológica 0,9%, e recuperados em ambiente separado e aquecido. Quando recuperados da anestesia, os animais foram recolocados em suas gaiolas.

Após 21 dias, todos os animais foram eutanasiados em câmara de éter. Tricotomia abdominal foi realizada, e uma incisão em forma de U feita na parede abdominal. A abertura foi reparada, e a parede abdominal foi erguida para determinar a percentagem de tela coberta com aderências, se mais ou menos do que 50%, porque esta medida era fácil de ser visualizada neste tamanho de prótese. O tipo de aderência foi descrito de acordo com a escala descrita na Tabela 1.

Em outra etapa, a aderência foi reparada, e um dinamômetro milimetrado de 5N foi utilizado para determinar a força de ruptura das aderências.

Todos os dados foram colocados em planilha eletrônica para posterior análise estatística. Os dados foram registrados por dois observadores cegados, e se houvesse discordância, o pior resultado foi escolhido.

O tamanho amostral foi calculado de acordo com artigos da literatura (2). O teste de Kruskal-Wallis foi usado para as variáveis descritas em escore, O teste do Qui-quadrado foi usado para as variáveis nominais, e a análise da variância (ANOVA) foi usada para as variáveis contínuas. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes, quando $p < 0,01$. O programa SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 12.0 foi usado para análise estatística. O estudo foi realizado em 6 meses.

Tabela 1 Classificação das aderências por visualização direta após incisão em U na parede abdominal

Tipo de aderência	Definição
0	Sem aderências.
1	Aderências finas de fácil liberação.
2	Aderências que requerem dissecação romba para liberação.
3	Aderências densa que só podem ser desfeitas com o uso de força considerável, resultando em lesão parcial ou total de víscera envolvida.

RESULTADOS

Todos os animais do grupo 1 (n=15) desenvolveram aderências. Somente um animal apresentou infecção de ferida operatória, e o grande omento foi a víscera mais envolvida. Em um caso, o intestino delgado estava firmemente aderido à tela de polipropileno, e a tração causou a ruptura do segmento intestinal.

Aproximadamente 13.33% (n=2) dos animais tinham aderência do tipo 1, enquanto que os tipos 2 e 3 foram encontrados em 33.33% (n=5) e 53.33% (n=8) dos animais, respectivamente. Nenhuma aderência do tipo 0 foi observada. Em 80% dos casos, mais do que 50% da superfície da tela de polipropileno estava coberta com aderências (Figure 1).

A força média de ruptura das aderências no grupo 1 foi de 1.58N com um desvio padrão de 0.719N. A moda e a mediana foram 1.5N, com o percentil 25% em 1N, e o 75% em. A tabela 2 demonstra os resultados do grupo 1

Dos 20 animais do grupo 2, 35% (n=7) na tinham aderências. Somente um animal apresentou hematoma de ferida operatória, e o omento foi a única víscera envolvida na aderência.

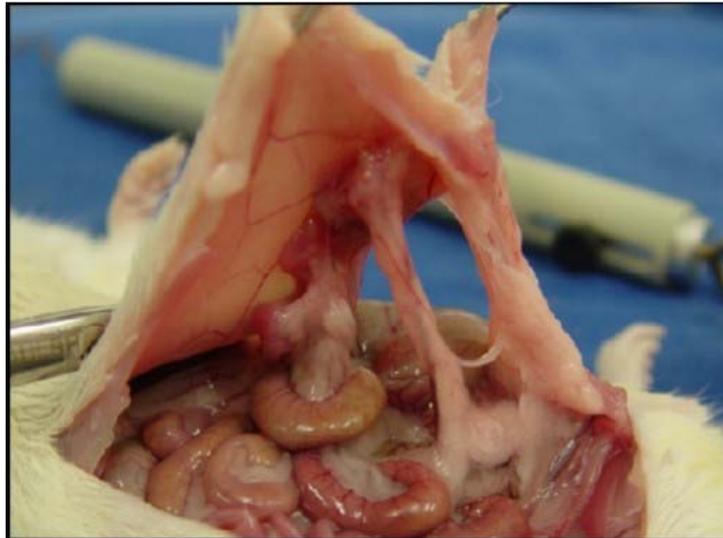


FIGURA1- Rato do grupo 1 com aderências à tela de polipropileno.

Tabela 2 Resultados no Grupo 1.

Grupo 1 (Marlex®)	Órgão Envolvido	Tipo de aderência¹	% de tela envolvida	Força de ruptura (N)³
Rato 01	Omento	1	> 50%	1,00
Rato 02	Intestino Delgado	3	> 50%	3,00
Rato 03	Omento	3	< 50%	3,00
Rato 04	Omento	2	> 50%	1,00
Rato 05	Omento	3	< 50%	1,00
Rato 06	Omento	3	> 50%	1,50
Rato 07	Omento	1	> 50%	1,00
Rato 08	Omento	2	> 50%	1,50
Rato 09	Omento	3	> 50%	2,00
Rato 10	Omento	3	> 50%	1,50
Rato 11	Omento	2	> 50%	1,50
Rato 12	Omento	2	> 50%	1,20
Rato 13	Omento	3	> 50%	2,50
Rato 14	Omento	2	> 50%	1,00
Rato 15	Omento	3	< 50%	1,00
Válidos= 15		Mediana= 3	> 50% = 80% (n=12)²	Média= 1,58 DP⁴= 0,719

¹Tipos de aderências observadas; ² Percentual de animais com mais de 50% da superfície da tela coberta com aderências; ³ Força de ruptura das aderências em Newtons; ⁴ Desvio Padrão.

Aproximadamente 35% (n=7) dos animais tinham aderências do tipo 0, enquanto que 40% (n=8) e 25% (n=5) apresentaram os tipos 1 e 2, respectivamente. Nenhuma aderência do tipo 3 foi observada. Somente em 20% dos casos, mais do que 50% da superfície da tela de submucosa intestinal suína estava coberta com aderências (Figure 2).

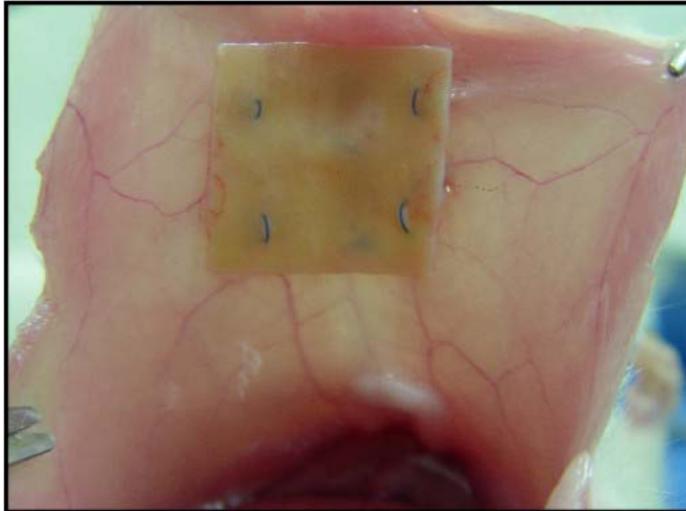


FIGURA 2- Rato do grupo 2 sem aderências à tela de SIS.

A força média de ruptura no grupo 2 foi de 0.42N com um desvio padrão de 0.432N. A moda e a mediana ficaram entre 0 e 0.25N, com o percentil 25% em 0N e o percentil 75% em 0.69N. A Tabela 3 demonstra os resultados do grupo 2.

Todos os animais do grupo 3 (n=19) apresentaram aderências. Nenhum animal apresentou complicações de ferida operatória; entretanto, o PAF deslocou-se em dois ratos. O grande omento (100%, n=19), o fígado (21.05%, n=4), e o intestino delgado (5.26%, n=1) foram as vísceras mais envolvidas. Um animal morreu de complicações anestésicas e foi excluído do estudo.

Nenhum animal apresentou aderências do tipo 0 e 1; O tipo 2 foi encontrado em 42.1% (n=8) dos ratos, e o tipo 3 em 57.9% (n=11). Em 84,2% dos casos, o PAF apresentou mais do que 50% da superfície da tela de polipropileno coberta com aderências (Figura 3). A força média de ruptura no grupo 3 foi de 1.23N, e o desvio

padrão, de 0.432N. A moda e a mediana ficaram entre 1 N e 1.2N, com o percentil 25% em 0.9N e o 75% em 1.5N. A Tabela 4 demonstra os resultados no grupo 3.

Tabela 3 Resultados no grupo 2.

Grupo 2 (SIS)	Órgão Envolvido	Tipo de aderência¹	% de tela envolvida	Força de ruptura (N)³
Rato 01	Omento	1	< 50%	1,25
Rato 02	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 03	Omento	2	< 50%	1,00
Rato 04	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 05	Omento	2	< 50%	0,50
Rato 06	Omento	1	< 50%	0,20
Rato 07	Omento	1	< 50%	0,20
Rato 08	Omento	2	> 50%	1,00
Rato 09	Omento	1	< 50%	0,75
Rato 10	Omento	1	< 50%	0,50
Rato 11	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 12	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 13	Omento	1	< 50%	0,50
Rato 14	Omento	1	< 50%	0,50
Rato 15	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 16	Omento	1	> 50%	0,50
Rato 17	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 18	Omento	2	> 50%	0,25
Rato 19	Sem aderência	0	< 50%	0,00
Rato 20	Omento	2	> 50%	1,25
Válidos= 20		Mediana= 1	> 50%= 20% (n=4)²	Média= 0,42 DP⁴= 0,432

¹Tipos de aderências observadas; ² Percentual de animais com mais de 50% da superfície da tela coberta com aderências; ³ Força de ruptura das aderências em Newtons; ⁴ Desvio Padrão.

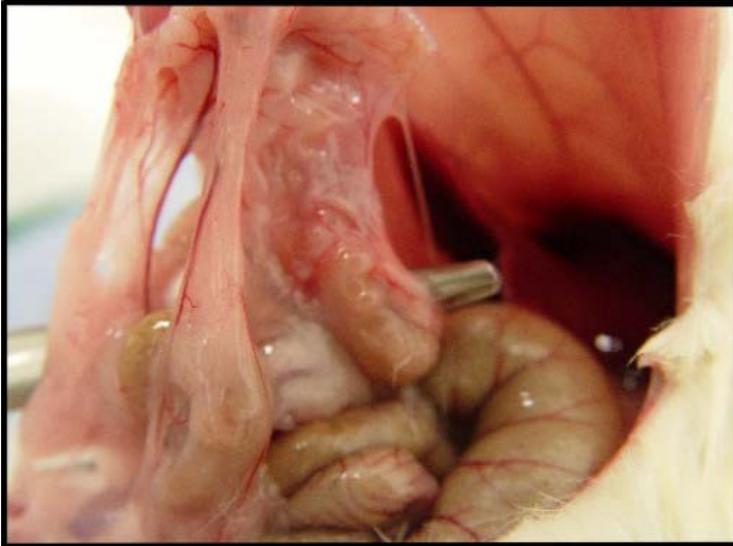


FIGURA 3- Rato do grupo 3 com aderências à tela de polipropileno/PAF.

Table 4 Resultados no grupo 3.

Grupo 3 (PAF)	Órgão Envolvido	Tipo de aderência¹	% de tela envolvida	Força de ruptura (N)³
Rato 01	Omento	3	> 50%	1,00
Rato 02	Fígado, Omento	3	> 50%	1,20
Rato 03	Omento	3	> 50%	1,50
Rato 04	Omento	3	> 50%	2,00
Rato 05	Omento	3	> 50%	1,50
Rato 06	Omento	2	> 50%	1,00
Rato 07	Omento	2	> 50%	2,00
Rato 08	Omento	3	> 50%	0,90
Rato 09	Omento	2	> 50%	0,80
Rato 10	Omento	2	< 50%	0,50
Rato 11	Fígado, Omento	2	> 50%	0,80
Rato 12	Fígado, Omento	3	> 50%	1,00
Rato 13	Omento	3	> 50%	1,75
Rato 14	Omento	3	> 50%	1,20
Rato 15	Omento	2	> 50%	1,20
Rato 16	Omento	2	< 50%	1,00
Rato 17	Omento	3	> 50%	1,75
Rato 18	Fígado, Intestino, Omento	3	> 50%	0,80
Rato 19	Omento	2	< 50%	1,50
Válidos= 19		Mediana= 3	> 50% = 84,2% (n=12)²	Média= 1,23 DP⁴= 0,432

¹Tipos de aderências observadas; ² Percentual de animais com mais de 50% da superfície da tela coberta com aderências; ³ Força de ruptura das aderências em Newtons; ⁴ Desvio Padrão.

O teste de Kruskal-Wallis revelou que os grupos 1 e 3 são estatisticamente similares no que diz respeito ao tipo de aderência, enquanto que o grupo 2 comportou-se de forma diferente ($p < 0.001$) dos demais. Isto indica que o grupo tratado com SIS apresentou aderências menos severas que os grupos 1 e 3 (Figura 4).

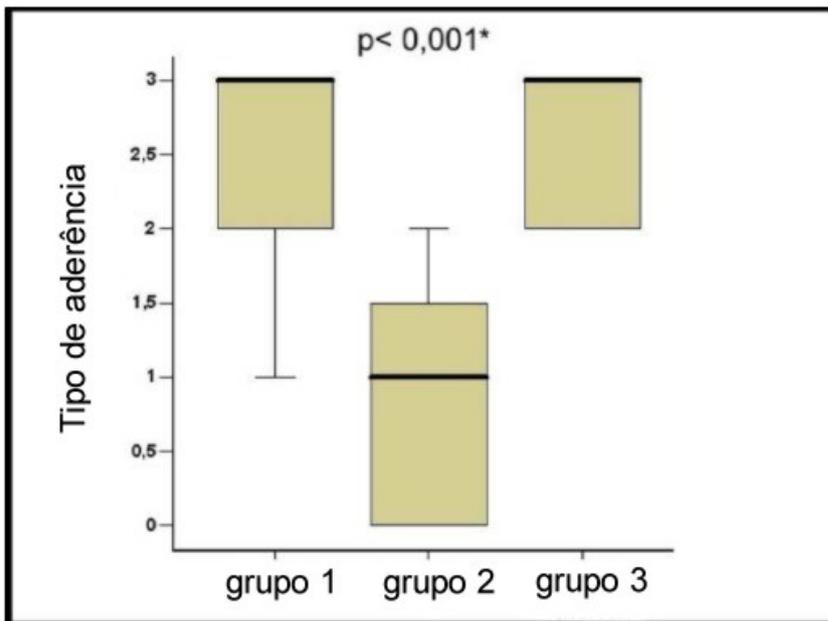


FIGURA 4- Comparação dos tipos de aderência. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p < 0.001$).

Da mesma forma que na gravidade das aderências, o número de casos em que o percentual de tela envolvida no processo aderencial era maior do que 50% foi semelhante nos grupos 1 e 3 (80% e 84,2%). No grupo 2 somente em 20% dos casos o percentual de tela envolvida era maior do que 50%, evidenciando uma diferença estatística significativa ($p < 0,001$) entre este grupo e os demais, através do teste do Qui-quadrado (Figura 5).

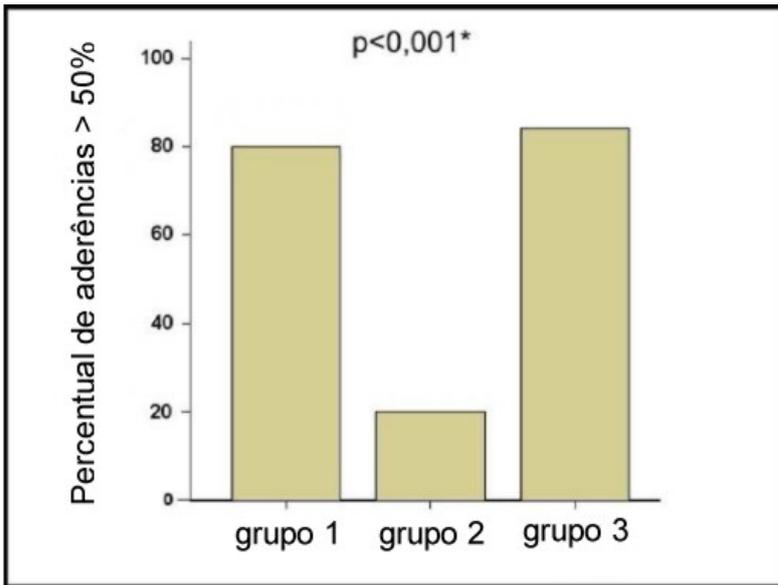


FIGURA 5- Comparação dos percentuais com mais de 50% de tela envolvida. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p < 0,001$).

Por fim, a comparação da força de ruptura de aderências também se comportou de forma similar a descrita anteriormente, ou seja, os grupos 1 e 3 não apresentam diferença estatisticamente significativa entre si. Porém, quando os dois são comparados ao grupo 2, através do teste ANOVA, essa diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (figura 6).

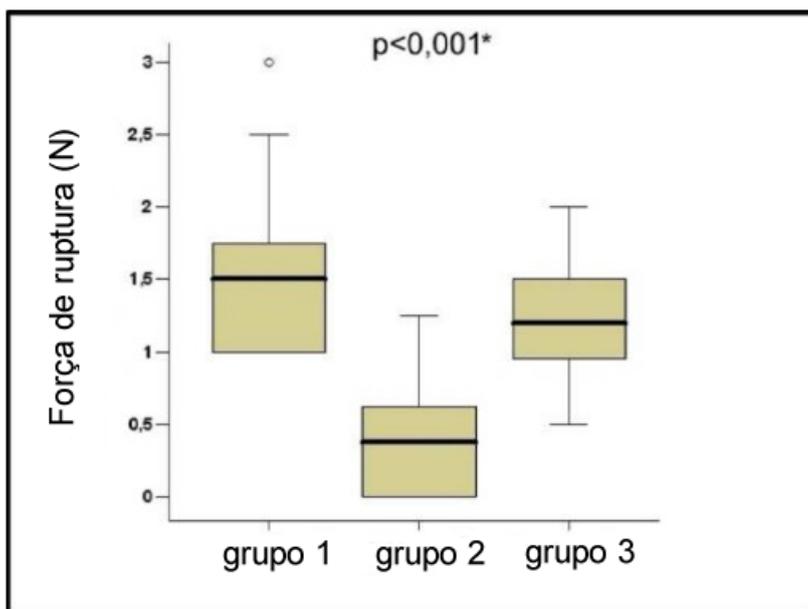


FIGURA 6 Comparação da força de ruptura das aderências. * As Diferenças entre o Grupo 2 e os Grupos 1 e 3 são significantes ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Durante o implante de materiais para correção de defeitos da parede abdominal, o peritônio pode nem sempre ser suficiente para a cobertura da prótese, e, algumas vezes, o grande omento pode não estar disponível para interposição entre as vísceras abdominais e a tela de polipropileno. Além disso, o reparo laparoscópico de hérnias ventrais tem sido realizado recentemente com a fixação intraperitoneal da tela diretamente em contato com as vísceras abdominais (5). Portanto, órgãos abdominais traumatizados pelo procedimento podem ser expostos à prótese e causar as possíveis complicações decorrentes das aderências. Assim, prevenir a formação de aderências à prótese pode reduzir a morbidade das complicações decorrentes do contato direto da prótese com os órgãos abdominais (2).

Neste estudo os achados do grupo 1 corroboram com descrito anteriormente, visto que todos os animais randomizados apresentaram aderências. Além disso, apesar de a víscera mais comumente envolvida no processo aderencial ter sido o grande omento, em um caso houve aderência firme do intestino delgado à tela de polipropileno, e a tração resultou em ruptura do segmento intestinal. Em torno de 86,6% da amostra desse grupo apresentou aderências tipo 2 e 3, e em 80% dos casos mais de 50% da superfície da tela de polipropileno esteve acometida por aderências. Tal achado depõe contra o uso intraperitoneal direto da tela de polipropileno. Essa afirmação é de conhecimento na prática clínica, e muitos trabalhos reportam complicações decorrentes do uso intraperitoneal dessa prótese (1,2).

Recentemente, telas de polipropileno compostas, com uma barreira anti-aderente em sua face visceral, têm sido introduzidas no meio cirúrgico. O objetivo da

barreira protetora é manter a superfície visceral da tela suficientemente separada das vísceras enquanto o processo de cicatrização ocorre na face parietal da prótese (1). Barreiras mecânicas entre os tecidos danificados e a prótese têm sido estudados com resultados satisfatórios.

O filme de ácido polilático (PAF) é composto de um copolímero de duas formas de ácido láctico (L -lactídeo e D,L -lactídeo). Pela variação da razão entre esses copolímeros, o fabricante pode manipular a tensão e as características de degradação do material (6). O polímero é degradado no corpo por hidrólise seguido de metabolismo hepático (6). Esse polímero, amplamente utilizado em neurocirurgia e cirurgia ortopédica como filmes absorvíveis, produz pouca reação tecidual (7). Embora não seja conhecido como o filme de ácido láctico afeta a coagulação, a epitelização e a fibrinólise que são cruciais na formação de aderências, a eficácia do material parece ser alcançada pela interposição entre superfícies lesadas durante o período crítico da formação de aderências (8). As qualidades únicas do PAF que o faz apropriado para o uso abdominal são derivados de suas características físicas. É um material flexível que não dobra ou amassa. Além disso, pode ser facilmente manipulado com luvas úmidas. Conseqüentemente, o material não adere às vísceras abdominais e a parede abdominal. Felizmente, o PAF é relativamente forte e pode ser fixado com sutura sem causar dano a sua estrutura. O uso do filme de ácido láctico é associado com redução das taxas de aderência e de sua gravidade. O seu uso está associado com uma redução de 42,1% das aderências intraperitoneais pós-operatórias (8).

Em nosso estudo o PAF falhou como barreira anti-aderente a tela de polipropileno, visto que todos os animais randomizados para o grupo 3 apresentaram aderências. Além disso, o envolvimento do grande omento (100%,

n=19), do fígado (21,05%, n=4) e do intestino delgado (5,26%, n=1) permite inferir que esse material gerou um processo aderencial mais intenso. O acometimento de mais de 50% da superfície de tela em 84,2% do grupo 3 e o achado de 100% de aderências do tipo 2 e 3 na amostra deste grupo demonstram que o filme de ácido láctico não agiu da forma esperada.

A comparação entre os grupos, no que diz respeito ao tipo de aderência, evidenciou que os grupos 1 e 3 são estatisticamente semelhantes. Da mesma forma que na gravidade das aderências, o número de casos em que o percentual de tela envolvida no processo aderencial era maior do que 50% foi semelhante nos grupos 1 e 3 (80% e 84,2%). Por fim, a comparação da força de ruptura de aderências também se comportou de forma similar a descrita anteriormente, ou seja, os grupos 1 e 3 não apresentam diferença estatisticamente significativa entre si.

Os achados desse estudo em relação ao PAF diferem dos encontrados nas publicações sobre o uso desse material. Entretanto, não há descrição dentro dos limites da pubmed de artigos que demonstrem a associação da tela de polipropileno e o filme de ácido láctico, e esse novo resultado pode permitir inferir que, embora o PAF funcione de forma eficaz quando utilizado individualmente, o mesmo pode não ocorrer quando associado à tela de polipropileno.

Um novo tipo de tela feita de submucosa intestinal suína (SIS) está atualmente disponível para o reparo de defeitos teciduais (9). Essa tela é composta de quatro camadas e o material serve como molde temporário para o crescimento tissular, levando a formação de uma matriz extracelular forte (9). A sua composição química facilita a migração celular do hospedeiro e consequente incorporação da tela pelos tecidos (10). Por ser de fácil manipulação, não sintética, e ser reabsorvida em seis a doze meses, é pouco provável que cause lesões viscerais (9). A

submucosa intestinal suína é um enxerto acelular constituído basicamente de colágeno do tipo I. Evidências experimentais sugerem que a matriz extracelular criada pelo SIS degrada rapidamente, mas o tecido remodelador que substitui a matriz é mais forte que o tecido nativo (11).

Quando esse material foi utilizado como enxerto vascular em um modelo canino, observou-se endotelização completa em 28 dias após o implante (10). Em um modelo de reparo do tendão calcâneo, os tendões reparados com SIS demonstraram um tecido conjuntivo estratificado, organizado, rico em colágeno semelhante ao controle normal contra lateral (10). Portanto, essas características parecem ser muito apropriadas para o reparo de hérnias.

O uso do SIS no reparo de defeitos diafragmáticos tem sido reportados com sucesso em alguns estudos (9,12); ensaios clínicos e experimentos comparativos tem demonstrado o sucesso do uso desse material no reparo de defeitos abdominais (13,14,15). Em um estudo comparativo entre o uso de tela de Polipropileno e SIS o implantes do grupo SIS apresentaram um aumento de espessura nos primeiros 14 dias. A formação de aderências foi significativamente mais intenso no grupo polipropileno em trinta dias, e mais extensa no grupo SIS em 90 dias. A força tênsil aumentou ao longo do acompanhamento em ambos os grupos, mas foi mais significativa no grupo SIS em 30 dias. Os implantes no grupo polipropileno apresentaram uma resposta inflamatória e uma neovascularização mais pronunciada. A formação de colágeno foi inicialmente mais fibrosa e melhor no grupo polipropileno, mas tornou-se maior no grupo SIS em 90 dias. Esses dados sugerem que o SIS induz um resposta inflamatória menos intensa, bem como diferenças na deposição de colágeno (10).

Nesta pesquisa, dos animais randomizados para o grupo 2 (SIS) 35% (n=7) não apresentaram aderências. Além disso, a única víscera envolvida no processo aderencial foi o grande omento. Em torno de 35% (n=7) da amostra apresentou aderências do tipo 0; em 40% (n=8) das ratas obteve-se adesões do tipo 1; e em 25% (n=5) dos animais o processo aderencial era do tipo 2. Nesse grupo não houve casos de aderência do tipo 3. A tela de submucosa intestinal suína esteve acometida por aderências em mais de 50% de sua superfície somente em 20% dos casos. Uso do SIS como prótese intraperitoneal diferiu de forma significativamente no que diz respeito a menor gravidade das aderências, menor força de ruptura das aderências e menor percentual de tela envolvida no processo aderencial ($p < 0,001$).

Esses achados permitem afirmar que o SIS pode ser uma alternativa melhor do que a tela polipropileno nos reparos intraperitoneais de hérnias da parede abdominal e dos grandes defeitos em que o contato da prótese com as vísceras abdominais sejam inevitáveis.

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu avaliar os índices de formação de aderências intraperitoneais. A aplicação da tela de polipropileno por via intraperitoneal mostrou índices elevados de aderências comparáveis a estudos já reportados. Em comparação à aplicação intraperitoneal da tela de submucosa intestinal suína (SIS), esta mostrou índices muito menores de aderências peritoneais. O uso do filme de ácido láctico (PAF) como barreira anti-aderente à tela de polipropileno utilizando o conjunto Tela/PAF fixado de forma intraperitoneal mostrou índices elevados de aderências, semelhantes aos encontrados quando a tela de polipropileno é utilizada individualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Prevention of Adhesion to Prosthetic Mesh. *Annals of Surgery* 2003;237(1):123-128.
2. Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E, Eryilmaz R.. Prevention of Adhesion Formations following Repair of Abdominal Wall Defects with Prosthetic Materials (An Experimental Study). *Hepato-Gastroenterology* (2003);50:725-728.
3. Novitsky YW, Harrell AG, Hope WW, Kercher KW, Heniford BT. Meshes in hernia repair. *Surg Technol Int* 2007;16:123-7.
4. Halm JA, de Wall LL, Steyerberg EW, Jeekel J, Lange JF. Intraperitoneal polypropylene mesh hernia repair complicates subsequent abdominal surgery. *World J Surg* 2007;31(2):423-9.
5. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G, Ramshaw BJ. Laparoscopic Ventral and Incisional Hernia Repair in 407 Patients. *J Am Coll Surg* 2000;190:645-650.
6. Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, Scholz C. New Bioresorbable Pin for the Reduction of Small Bony Fragments: Design, Mechanical Properties and in vitro Degradation. *Biomaterials* 1996;17:1621-1626.
7. Bessho K, Lizuka T, Murakami K. Bioabsorbable Poly-lactide Miniplate and Screw System for Osteosynthesis in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:941-945.
8. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, Ellis H.. Adhesions: Pathogenesis and Prevention- Panel Discussion and Summary. *Eur J Surg* 1997;577(Suppl):58.
9. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Pellegrini CA. The use of small intestine submucosa in the repair of paraesophageal hernias: initial observations of a new technique. *Am J Surg* 2003;186:4-8.
10. Zhang F, Zhang J, Lin S, Oswald T, Sones W, Cai Z, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC. Small Intestinal Submucosa in Abdominal Wall Repair after TRAM Flap, Harvesting in a Rat Model. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2003;112(2):565-570.
11. Baylak S, Kokini K, Tullius B, Whtson B. Strength Over Time of a Resorbable Bioscaffold for Body Wall Repair in a Dog Model. *J Surg Res* 2000;52: 282-287.
12. Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, Miller KA. Laparoscopic patch repair of diaphragmatic hernias with Surgisis. *J Pediatr Surg*. 2005;40(8):E1-5.

13. Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Glass JL. Use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic device for laparoscopic repair of hernias in contaminated fields: 2-year follow-up. *Hernia*. 2004;8(3):186-9. Epub 2004 Feb 26.
14. Catena F, Ansaloni L, Leone A, De Cataldis A, Gagliardi S, Gazzotti F, Peruzzi S, Agrusti S, D'Alessandro L, Taffurelli M. Lichtenstein repair of inguinal hernia with Surgisis inguinal hernia matrix soft-tissue graft in immunodepressed patients. *Hernia* 2005;9(1):29-31. Epub 2004 Sep 10.
15. Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Keller RL, Nobuhara KK. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):29-33.

Polylactic acid film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats¹

Filme ácido poli-lático versus tela de submucosa intestinal suína na formação de aderências peritoneais em ratos

Ricardo Gonçalves da Costa^I, Marcelo Betancort Lontra^{II}, Priscila Scalco^{III}, Leandro Totti Cavazzola^{IV}, Richard Ricachewski Gurski^V^I MD, Fellow Master degree, Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, UFRS, Rio Grande do Sul, Brazil.^{II} MD, Department of Medicine, Brazilian Lutheran University, Faculty of Medicine, Brazilian Lutheran University, Brazil.^{III} Graduate Student, Department of Medicine, Brazilian Lutheran University, Faculty of Medicine, Brazilian Lutheran University, Brazil.^{IV} MD, PhD, Professor of Morphology and Surgery, Department of Medicine, Brazilian Lutheran University, Faculty of Medicine. Professor of Human Anatomy, Federal University of Health Sciences, Porto Alegre - RS, Brazil.^V MD, PhD, Professor of Surgery and Medicine, Postgraduation Program, UFRS, Rio Grande do Sul, Brazil.**ABSTRACT**

Purpose: To assess intraperitoneal adhesion formation in rats after the single implantation of intraperitoneal polypropylene mesh versus SIS mesh, and the effect of PAF as a polypropylene mesh barrier. **Methods:** A total of 55 albino rats randomized into three groups were assessed. The type of adhesions, the percentage of mesh covered with adhesions, and the rupture strength of the adhesions were evaluated. **Results:** The type 2 and 3 adhesions were more frequent in group 1 (polypropylene mesh) and group 3 (Polypropylene+PAF), while type 0 and 1 adhesions were more frequent in group 2 (SIS). The mean rupture strength was 1,58 N ($\pm 0,719N$) in group 1, 0,42 N ($\pm 0,432N$) in group 2 and 1,23 N ($\pm 0,432N$) in group 3. Over 50% of the mesh was covered with adhesions in 12 (80%) cases of the group 1, in 4 (20%) cases of the group 2 and in 16 (84,2%) cases of the group 3. Group 2 differed significantly ($p < 0.001$) from the other groups. **Conclusions:** Implantation of intraperitoneal polypropylene mesh yielded higher rates of adhesion and the use of PAF as a mesh barrier didn't reduced the rates of adhesion. SIS mesh implantation revealed lower rates of peritoneal adhesions.

Key words: Polypropylenes. Surgical Mesh. Intraperitoneal Adhesions. Rats.**RESUMO**

Objetivo: Avaliar a formação de aderência intraperitoneal em ratos após o implante peritoneal da tela de polipropileno comparada à tela de SIS, e o efeito do PAF como barreira anti-aderente à tela de polipropileno. **Métodos:** 55 ratos albinos foram randomizados em três grupos. O tipo de aderência, o percentual de tela coberta por aderência, e a força de rupturas das aderências foram avaliadas. **Resultados:** Os tipos de aderência 2 e 3 foram mais frequentes no grupo 1 (polipropileno) e no grupo 3 (polipropileno+PAF); as do tipo 0 e 1 foram mais frequentes no grupo 2 (SIS). A força média de ruptura foi de 1,58N ($\pm 0,719N$) no grupo 1, 0,42N ($\pm 0,432N$) no grupo 2 e 1,23N ($\pm 0,432N$) no grupo 3. Mais de 50% da tela estava coberta por aderências em 12 (80%) casos do grupo 1, em 4 (20%) casos do grupo 2 e em 16 (84,2%) casos do grupo 3. O grupo 2 foi significativamente diferente ($p < 0.001$) dos outros grupos. **Conclusões:** O uso intraperitoneal da tela de polipropileno levou a elevados índices de aderência, e o uso de PAF como barreira anti-aderente não reduziu os índices de aderência. O implante intraperitoneal de SIS revelou índices baixos de aderências peritoneais.

Descritores: Polipropilenos. Telas Cirúrgicas. Aderências. Ratos.¹Research performed at Experimental Laboratory of the Institute of Basic Health Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRS), Brazil.**Introduction**

Over two million abdominal procedures are performed in the United States every year. Incisional hernias have an incidence rate of 2 to 20% and a recurrence rate of 30 to 50% in primary closure¹. Trauma, infection, and tumors all can cause defects in the abdominal wall that are unable to be corrected without the use of prosthetic material, as autogenous tissue reconstruction is not sufficient^{1,2}. Furthermore, the use of prosthetic materials in abdomi-

nal hernia repair has been shown to considerably improve surgical outcome^{3,4}. Nevertheless, dense adhesions of intraperitoneal viscera to the synthetic mesh are frequently reported⁴, and the direct contact of the mesh with the intestine is contraindicated as it induces the development of these adhesions and subsequent complications, such as intestinal obstruction and enterocutaneous fistula⁴. Development of a method that could prevent the viscera from adhering to the mesh and avoid complications could increase the safety in the videolaparoscopic repair of abdominal and inguinal hernias.

This study assessed the formation of adhesions on the porcine small intestinal submucosa (SIS) mesh and the use of polylactic acid film (PAF) as polypropylene mesh barrier.

Methods

The study was performed at the Institute of Basic Health Sciences of Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil in compliance with the guiding principles for research involving laboratory animals of the Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) ethical code for animal experimentation and the principles of the Brazilian College on Animal Experimentation. The study protocol was approved by the local Research Ethics Committee.

Fifty five Wistar rats, each weighing approximately 200g, were randomized into three groups. All animals were anesthetized using an intramuscular injection of xylazine (0.1 ml of solution at 2% diluted in 0.2 ml of physiological saline at 0.9%) at a dose of 5 mg/kg, and of ketamine (0.35 ml of solution at 50 mg/ml) at a dose of 50 mg/kg. After induction of anesthesia, abdominal hair was removed, and the surgical field was disinfected with 2% chlorhexidine alcohol.

A 3 to 4 cm midline laparotomy incision, with detachment of the subcutaneous space and opening of the peritoneal cavity along the linea alba, was performed on the animals. In the animals in group 1 (n=15), a polypropylene mesh (2 x 2 cm) was placed equally distant from the midline opening. The mesh was fixated to the abdominal wall with polypropylene 4-0 transfixing sutures on the four mesh quadrants. The abdominal wall was then closed and the skin was sutured using polypropylene 3-0. In the animals from group 2 (n=20), a SIS mesh (2 x 2 cm) was placed equidistant from the midline opening. The mesh was fixated to the abdominal wall with polypropylene 4-0 transfixing sutures on the four mesh quadrants, and the abdominal wall was closed and the

skin was sutured using polypropylene 3-0. In the animals from group 3 (n=20), a polypropylene mesh (2 x 2 cm) was inserted equidistant from the midline opening. A PAF (2.5 x 2.5 cm) was placed on the visceral side of the mesh. The mesh was fixated to the abdominal wall with polypropylene 4-0 transfixing sutures on the four mesh quadrants. The abdominal wall was closed and the skin was sutured using Polypropylene 3-0.

After the procedure, all animals were hydrated by subcutaneous administration of 5 ml of physiological saline at 0.9%, and allowed to recover in a separate, heated environment. After complete recovery from anesthesia, the animals were placed back in their cages.

On the 21st postoperative day, all animals were killed in a closed chamber with ether. Abdominal hair was removed and a U-shaped incision was made along the abdominal wall. The wall defect was repaired, and the wall was lifted to determine the percentage of mesh covered with adhesion, if more or less than 50%, because it was easier to be visualized in this size of mesh. The type of adhesion was assessed according to the scale described in Table 1.

At another stage, the affected site was repaired, and a 5N dynamometer with a millimeter ruler was used to gauge the tensile strength.

All collected data were entered into a spreadsheet for later statistical analysis. The data were registered by two blinded observers, and if there were disagreement, the worst result was chosen.

The sample size was calculated according to data from the literature (2). The Kruskal-Wallis test was used for variables with score-based results, the chi-square test was used for nominal variables, and the analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables. The samples with $p < 0.01$ were considered to be statistically significant. The SPSS (Statistical Package for Social Science) version 12.0 was used for statistical analyses. The study was completed within 6 months.

TABLE 1 - Classification of adhesions by direct visualization after U-shaped incision in the abdominal wall

Type of adhesion	Definition
0	No adhesions.
1	Thin and easily disrupted adhesions.
2	Adhesions that require blunt dissection for disruption.
3	Dense adhesions that can only be broken up with the use of considerable force, resulting in partial or total injury to the viscera involved.

Results

All the animals in group 1 (n=15) developed adhesions. Only one animal had surgical wound infection, and the greater omentum was the most commonly involved viscera. In one case, the small intestine was severely adhered to the polypropylene mesh, and traction caused rupture of the intestinal segment. Approximately 13.33% (n=2) of the animals had type 1 adhesions, whereas type 2 and type 3 adhesions were found in 33.33% (n=5) and 53.33% (n=8) of the animals, respectively. No type 0 adhesions were observed. In 80% of cases, over 50% of the polypropylene mesh surface was covered with adhesions (Figure 1).

The mean tensile strength in group 1 was 1.58N with a standard deviation of 0.719N. The mode and median was 1.5N, with the 25th percentile at 1N and the 75th percentile at 2N. Table 2 shows the results for group 1, in which abdominal wall defects were repaired with only the polypropylene mesh.



FIGURE 1 - Rat from group 1 with adhesions to the polypropylene mesh

TABLE 2 - Results obtained for Group 1

Group 1 (Marlex®)	Involved Organ	Type of Adhesion ¹	% of covered mash	Rupture Strength (N) ³
Rat 01	Omentum	1	> 50%	1,00
Rat 02	Small intestine	3	> 50%	3,00
Rat 03	Omentum	3	< 50%	3,00
Rat 04	Omentum	2	> 50%	1,00
Rat 05	Omentum	3	< 50%	1,00
Rat 06	Omentum	3	> 50%	1,50
Rat 07	Omentum	1	> 50%	1,00
Rat 08	Omentum	2	> 50%	1,50
Rat 09	Omentum	3	> 50%	2,00
Rat 10	Omentum	3	> 50%	1,50
Rat 11	Omentum	2	> 50%	1,50
Rat 12	Omentum	2	> 50%	1,20
Rat 13	Omentum	3	> 50%	2,50
Rat 14	Omentum	2	> 50%	1,00
Rat 15	Omentum	3	< 50%	1,00
Valid= 15		Medium= 3	> 50% = 80% (n=12)²	Mean= 1,58 SD⁴= 0,719

¹Types of frequently observed adhesions; ²Percent of animals with over 50% of the mesh surface covered by adhesions; ³Rupture tensile strength in Newtons; ⁴Standard deviation.

Among the 20 animals in group 2, 35% (n=7) did not have adhesions. Only one animal presented with surgical wound hematoma, and the greater omentum was the only viscera involved.

Approximately 35% (n=7) of the animals had type 0 adhesions, whereas 40% (n=8) and 25% (n=5) showed type 1 and

type 2 adhesions, respectively. No type 3 adhesions were observed. In only 20% of cases did the porcine intraperitoneal small intestinal submucosa mesh show adhesions on over 50% of its surface (Figure 2).

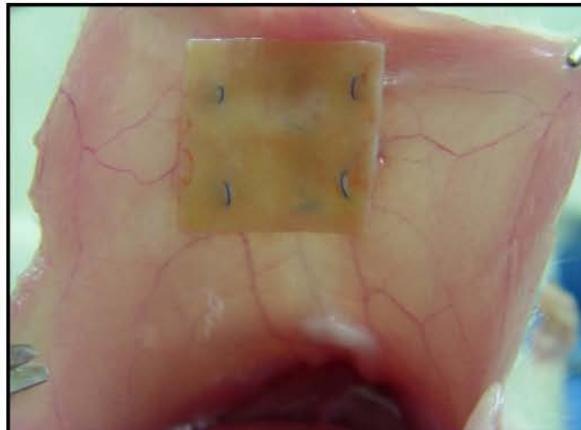


FIGURE 2 - Rat from group 2 with adhesions to the SIS mesh

The mean tensile strength in group 2 was 0.42N with a standard deviation of 0.432N. The mode and median ranged from 0 to 0.25N, with the 25th percentile at 0N and the 75th percentile at

0.69N. Table 3 shows the results for group 2, in which abdominal wall defects were repaired with only the porcine small intestinal submucosa mesh.

TABLE 3 - Results obtained for Group 2

Group 2 (SIS)	Involved Organ	Type of Adhesion ¹	% of covered mash	Rupture Strength (N) ³
Rat 01	Omentum	1	< 50%	1,25
Rat 02	No adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 03	Omentum	2	< 50%	1,00
Rat 04	No adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 05	Omentum	2	< 50%	0,50
Rat 06	Omentum	1	< 50%	0,20
Rat 07	Omentum	1	< 50%	0,20
Rat 08	Omentum	2	> 50%	1,00
Rat 09	Omentum	1	< 50%	0,75
Rat 10	Omentum	1	< 50%	0,50
Rat 11	No Adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 12	No Adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 13	Omentum	1	< 50%	0,50
Rat 14	Omentum	1	< 50%	0,50
Rat 15	No Adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 16	Omentum	1	> 50%	0,50
Rat 17	No Adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 18	Omentum	2	> 50%	0,25
Rat 19	No Adhesion	0	< 50%	0,00
Rat 20	Omentum	2	> 50%	1,25
Valid= 20		Medium= 1	> 50%= 20% (n=4)²	Mean= 0,42 SD⁴= 0,432

¹Types of frequently observed adhesions; ²Percent of animals with over 50% of the mesh surface covered by adhesions; ³Tensile strength in Newtons; ⁴Standard deviation.

All the animals in group 3 (n=19) had adhesions. No animal presented with surgical wound complications; however, the PAF showed displacement in two rats. The greater omentum (100%, n=19), the liver (21.05%, n=4), and the small intestine (5.26%, n=1) were the most commonly involved viscera. One animal died from complications caused by anesthesia and was excluded from the study.

No animal showed type 0 or type 1 adhesions; type 2 adhesions were found in 42.1% (n=8) of the rats, and type 3 adhesions in 57.9% (n=11). In 84,2% of cases, the PAF showed adhesions on over 50% of its surface (Figure 3). The mean tensile strength in group 3 was 1.23N with a standard deviation of 0.432N. The mode and median ranged from 1 N to 1.2N, with the 25th percentile at 0.9N and the 75th percentile at 1.5N. Table 4 shows the results for group 3, in which abdominal wall defects were repaired with Polypropylene mesh and PAF.

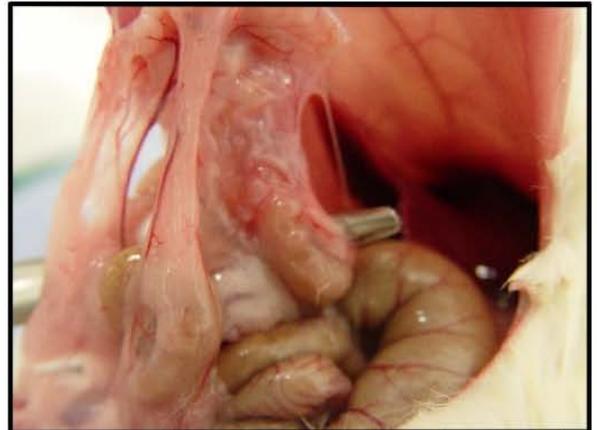


FIGURE 3 - Rat from group 3 with adhesions to the polypropylene mesh/ PAF.

TABLE 4 - Results obtained for Group 3

Group 3 (PAF)	Involved Organ	Type of Adhesion ¹	% of covered mash	Rupture Strength (N) ³
Rat 01	Omentum	3	> 50%	1,00
Rat 02	Liver, Omentum	3	> 50%	1,20
Rat 03	Omentum	3	> 50%	1,50
Rat 04	Omentum	3	> 50%	2,00
Rat 05	Omentum	3	> 50%	1,50
Rat 06	Omentum	2	> 50%	1,00
Rat 07	Omentum	2	> 50%	2,00
Rat 08	Omentum	3	> 50%	0,90
Rat 09	Omentum	2	> 50%	0,80
Rat 10	Omentum	2	< 50%	0,50
Rat 11	Liver, Omentum	2	> 50%	0,80
Rat 12	Liver, Omentum	3	> 50%	1,00
Rat 13	Omentum	3	> 50%	1,75
Rat 14	Omentum	3	> 50%	1,20
Rat 15	Omentum	2	> 50%	1,20
Rat 16	Omentum	2	< 50%	1,00
Rat 17	Omentum	3	> 50%	1,75
Rat 18	Liver, Intestine, Omentum	3	> 50%	0,80
Rat 19	Omentum	2	< 50%	1,50
Valid= 19		Medium= 3	> 50% = 84,2% (n=12)²	Mean= 1,23 SD⁴= 0,432

¹Types of frequently observed adhesions; ²Percent of animals with over 50% of the mesh surface covered by adhesions; ³Tensile strength in Newtons; ⁴Standard deviation.

The Kruskal-Wallis test revealed that groups 1 and 3 were statistically similar with regard to the type of adhesion, while group 2 differed significantly ($p < 0.001$) from the other groups. This indicates that the group treated with SIS mesh had less severe adhesions than the other groups (Figure 4).

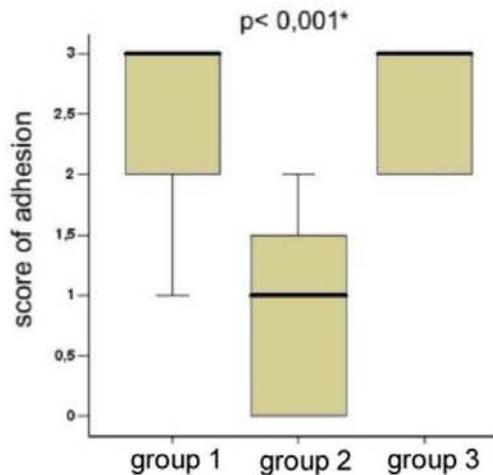


FIGURE 4 - Comparison of the rates of adhesions.
* Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p < 0.001$)

With regards to the severity of adhesions, the number of cases in which adhesions exceeded 50% of the mesh surface was similar in groups 1 and 3 (80% and 84,2%). In group 2, only 20% of the cases had over 50% of the mesh surface covered by adhesions, and the chi-square test confirmed this difference between group 2 and the others to be statistically significant ($p < 0.001$) (Figure 5).

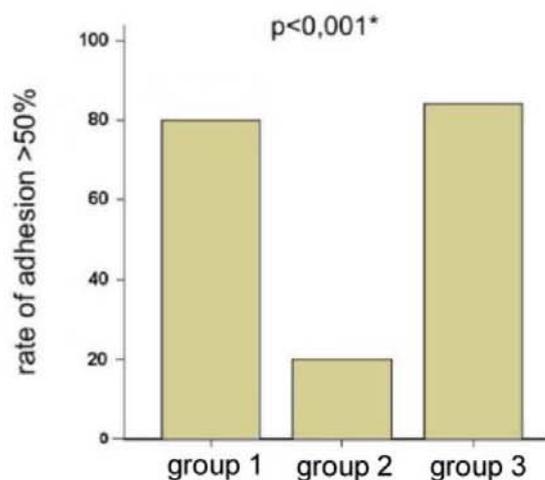


FIGURE 5 - Comparison of the rates of adhesion over 50%.
* Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p < 0.001$)

Finally, tensile strength showed a similar trend among the groups, in that the data from groups 1 and 3 were not significantly different. However, ANOVA revealed a statistically significant ($p < 0.001$) difference between these groups and group 2 (Figure 6).

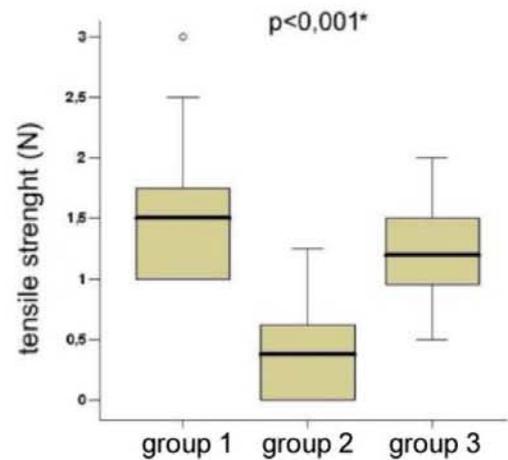


FIGURE 6 - Comparison of tensile strengths across groups.
* Difference between Group 2 and Groups 1 and 3 is statistically significant ($p < 0.001$)

Discussion

In the placement of mesh during the repair of abdominal wall defects, the mesh might not be sufficiently covered by the peritoneum, and occasionally the greater omentum may not be available for interposition between the abdominal viscera and the polypropylene mesh. In addition, laparoscopic repair of ventral hernias has been recently achieved by intraperitoneal implantation of the mesh directly in contact with the abdominal viscera⁵. The abdominal viscera injured by the procedure contacts the mesh and possible complications may develop from adhesions. Thus, preventing adhesions to the mesh can reduce the morbidity of complications caused by direct contact of the mesh with the abdominal viscera².

The observations with group 1 in this study, with all animals presenting adhesions, are consistent with previously described results. Moreover, although the greater omentum was the most commonly affected site, the small intestine adhered to the polypropylene mesh in one case, and traction caused rupture of the intestinal segment. Approximately 86,6% of the animals in this group developed type 2 and type 3 adhesions, and in 80% of cases, more than 50% of the mesh surface was covered by adhesions. This finding contraindicates direct use of the intraperitoneal polypropylene mesh. This is widely known in clinical practice, and several studies have reported complications related to the use of intraperitoneal polypropylene mesh^{1,2}.

Recently, composite polypropylene meshes have been introduced that include a protective barrier on the visceral side; the barrier prevents contact of the viscera with the mesh surface while

allowing healing to occur on the parietal surface of the material¹. Mechanical barriers between injured tissues and the mesh material have been investigated with thriving results.

The poly(lactic acid) film (PAF) consists of a copolymer containing two forms of lactic acid (L-lactide and D,L-lactide). Given the variation in copolymer ratio, the manufacturer can control for the tensile strength and characteristics of material degradation⁶. The polymer is degraded by the body through hydrolysis followed by metabolism by the liver⁶. This polymer, which is broadly used in brain and orthopedic surgeries as absorbable films, induces little tissue ingrowth⁷. Although how the lactic acid film affects coagulation, epithelization, and fibrinolysis, which play a key role in adhesion formation, remains unknown, the efficacy of the material seems to be achieved by the interposition of injured surfaces during the critical period of adhesion formation⁸. The unique physical properties of PAF make it suitable for abdominal use. PAF is a flexible material that does not fold or crumple; moreover, it can be easily handled with moist or wet gloves, and consequently, the material does not adhere to the abdominal viscera or the abdominal wall. Fortunately, PAF is relatively strong and can be sutured without causing damage to its structure. The use of lactic acid film is associated with a reduction in adhesion rates and in the severity of adhesions⁸.

In this study, PAF failed to function as a protective mesh barrier, as all animals in group 3 developed adhesions. In addition, the involvement of the greater omentum (100%, n=19), liver (21.05%, n=4) and small intestine (5.26%, n=1) suggests that this material induced a stronger adhesiogenic process. The formation of adhesions on over 50% of the mesh surface in 84.2% of group 3 animals and the presence of type 2 and type 3 adhesions in 100% of this group shows that the lactic acid film was not efficient as predicted.

Comparison of the utility and effects of the adhesions among the groups showed that groups 1 and 3 were statistically similar. Regarding the severity of adhesions, the number of cases in which more than 50% of the mesh surface was covered by adhesions was similar between groups 1 and 3 (80% and 84.2%). Finally, the tensile strength showed a similar trend between these groups, with no statistically significant difference between groups 1 and 3.

The findings of this study on the use of PAF are not consistent with those from previously published reports. Nevertheless, no studies have shown an association between polypropylene mesh and poly(lactic acid) film, and our results suggest that though PAF is efficient when used alone, it may not be efficient in combination with polypropylene mesh.

A new type of mesh consisting of porcine small intestinal submucosa (SIS) has been currently available for the repair of tissue defects⁹. This mesh consists of four layers and the material serves as a temporary mold for tissue growth, leading to the formation of a strong extracellular matrix⁹. Its chemical composition facilitates host cell migration and consequent incorporation of the mesh by the tissues¹⁰. As SIS is easily handled, nonsynthetic, and reabsorbable within 6 to 12 months, it is unlikely to cause visceral injuries⁹. Porcine small intestinal submucosa is an acellular graft constituted of type I collagen. Experimental evidence suggests that the extracellular matrix formed by SIS degrades quickly, but the remodeling tissue that replaces the matrix is stronger than the native tissue¹¹.

When SIS was used as vascular graft in a canine model, complete endothelialization took place within 28 days after implantation¹⁰. In an Achilles tendon repair model, the tendons repaired with SIS exhibited a stratified, organized, collagen-rich connective tissue similar to that of the contralateral healthy control¹⁰. Therefore, these characteristics seem very appropriate for hernia repair.

The use of SIS in the repair of diaphragmatic defects has been successfully reported in several studies^{9,12}, and clinical trials and comparative studies have demonstrated its efficient use in abdominal defect repair^{13,14,15}. In a comparative study of polypropylene mesh and SIS, the latter material showed increased thickness within the first 14 days. Adhesion formation was significantly more intense in the polypropylene mesh group at 30 days and more extensive in the SIS group at 90 days. Tensile strength increased during the follow-up of groups treated with both materials, but was more significant in the SIS group at 30 days. Implants in the polypropylene mesh group were associated with an inflammatory response and more pronounced neovascularization. Collagen formation was initially more fibrous and improved in the polypropylene mesh group, but was larger in the SIS group at 90 days. Together this suggests that the biological mesh induces a less intense inflammatory response as well as differences in collagen deposition¹⁰.

In this study, 35% (n=7) of the animals in group 2 (SIS) did not develop adhesions. Furthermore, the greater omentum was the only site involved in adhesion formation. Approximately 35% (n=7) of the animals formed type 0 adhesions, 40% (n=8) developed type 1 adhesions, and 25% (n=5) had type 2 adhesions. No cases of type 3 adhesions were observed in this group. In only 20% of cases, the porcine small intestinal submucosa mesh was covered by adhesions in over 50% of its surface. The effects of the intraperitoneal SIS mesh differed significantly (p<0.001) from the other mesh materials, with less severe adhesions, lower tensile strength, and lower adhesion rates.

Together, these findings indicate that SIS is a better alternative than the polypropylene mesh for the intraperitoneal repair of abdominal wall hernias and large defects, in which the contact of the mesh with the abdominal viscera is inevitable.

Conclusions

In this study, we assessed the rate of intraperitoneal adhesion formation. Use of intraperitoneal polypropylene mesh resulted in high rates of adhesion, as previously reported. Compared to the use of the intraperitoneal polypropylene mesh, the porcine small intestinal submucosa mesh (SIS) showed lower rates of peritoneal adhesions. Use of the poly(lactic acid) film (PAF) as a mesh barrier using the combined intraperitoneal placement of polypropylene mesh and PAF revealed high rates of adhesion, which were similar to those found for the polypropylene mesh alone.

References

1. Van't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, Bonjer HJ. Prevention of adhesion to prosthetic mesh. *Ann Surg*. 2003;237(1):123-8.
2. Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E, Eryilmaz R. Prevention of adhesion formations following repair of abdominal wall defects with prosthetic materials (an experimental study). *Hepatogastroenterol*. 2003;50:725-8.

3. Novitsky YW, Harrell AG, Hope WW, Kercher KW, Heniford BT. Meshes in hernia repair. *Surg Technol Int.* 2007;16:123-7.
4. Halm JA, de Wall LL, Steyerberg EW, Jeekel J, Lange JF. Intraperitoneal polypropylene mesh hernia repair complicates subsequent abdominal surgery. *World J Surg.* 2007;31(2):423-9.
5. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G, Ramshaw BJ. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. *J Am Coll Surg.* 2000;190:645-50.
6. Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, Scholz C. new bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation. *Biomaterials.* 1996;17:1621-6.
7. Bessho K, Lizuka T, Murakami K. Bioabsorbable poly-lactide miniplate and screw system for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:941-5.
8. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, Ellis H. Adhesions: pathogenesis and prevention - panel discussion and summary. *Eur J Surg.* 1997;577(Suppl):58.
9. Oelschlagel BK, Barreca M, Chang L, Pellegrini CA. The use of small intestine submucosa in the repair of paraesophageal hernias: initial observations of a new technique. *Am J Surg.* 2003;186:4-8.
10. Zhang F, Zhang J, Lin S, Oswald T, Sones W, Cai Z, Dorsett-Martin W, Lineaweaver WC. Small intestinal submucosa in abdominal wall repair after tram flap, harvesting in a rat model. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(2):565-70.
11. Baylak S, Kokini K, Tullius B, Whtson B. Strength over time of a resorbable bioscaffold for body wall repair in a dog model. *J Surg Res.* 2000;52:282-7.
12. Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, Miller KA. Laparoscopic patch repair of diaphragmatic hernias with Surgisis. *J Pediatr Surg.* 2005;40(8):E1-5.
13. Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Glass JL. Use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic device for laparoscopic repair of hernias in contaminated fields: 2-year follow-up. *Hernia.* 2004;8(3):186-9.
14. Catena F, Ansaloni L, Leone A, De Cataldis A, Gagliardi S, Gazzotti F, Peruzzi S, Agrusti S, D'Alessandro L, Taffurelli M. Lichtenstein repair of inguinal hernia with Surgisis inguinal hernia matrix soft-tissue graft in immunodepressed patients. *Hernia.* 2005;9(1):29-31.
15. Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, Harrison MR, Keller RL, Nobuhara KK. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):29-33.

Conflict of interest: none
Financial source: none

Correspondence:

Ricardo Gonçalves da Costa
Rua Becker Pinto, 118/302
97050-070 Porto Alegre - RS Brazil
Phone: (55 51)9631-4191
ricardogoncalvescosta@gmail.com

Received: November 12, 2008
Review: January 20, 2009
Accepted: February 18, 2009

How to cite this article

Costa RG, Lontra MB, Scalco P, Cavazzola LT, Gurski RR. Polylactic acid film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras.* [serial on the Internet] 2009 Mar-Apr;24(2). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>

*Color figures available from www.scielo.br