

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

JOÃO VICENTE MACHADO GROSSI

**ESTUDO DO COLÁGENO TIPO I E TIPO III NA LINHA ALBA
DE PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS**

Porto Alegre

2016

JOÃO VICENTE MACHADO GROSSI

**ESTUDO DO COLÁGENO TIPO I E TIPO III NA LINHA ALBA DE
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul – Faculdade de Medicina,
para obtenção de Título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel

Trindade

Coorientador: Prof. Dr. Leandro Totti Cavazzola

Porto Alegre

2016

JOÃO VICENTE MACHADO GROSSI

**ESTUDO DO COLÁGENO TIPO I E TIPO III NA LINHA ALBA DE
PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS**

**Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul –
Faculdade de Medicina, para obtenção de Título de Mestre em Medicina.**

Banca examinadora

- 1) _____
Dr Sergio Roll
- 2) _____
Dr Salvador Gullo Neto
- 3) _____
Dr Eduardo Neubarth Trindade
- 4) _____
Dr Leandro Totti Cavazzola

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade (PPG-Cirurgia, UFRGS)

Porto Alegre, 2 de março de 2016

À minha família, pela dedicação, apoio e suporte para realização deste trabalho.

“Não sabemos nem um milionésimo de nada.”

Thomas Alva Edison
(1847-1931)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor MANOEL ROBERTO MACIEL TRINDADE, professor adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul que sempre esteve disponível para a orientação pedagógica, agradeço pela provocação de tentar algo novo do conhecimento científico e pela amizade.

Ao Professor Doutor LEANDRO TOTTI CAVAZZOLA, pelos anos de incentivo à pesquisa e acompanhamento de todaa minha carreira acadêmica.

Ao Doutor VINICIUS VON DIEMEN, do Departamento de Cirurgia do HCPA, pelas horas de compreensão e pelo esforço junto ao grupo de cirurgia de obesidade do HCPA.

À Doutora FERNANDA H. OLIVEIRA, professora de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo acompanhamento na análise das lâminas e na busca de melhorias do estudo realizado.

À equipe do Departamento de Instituto Médico Legal e de Perícias de Porto Alegre e ao Doutor FRANCISCO BENFICA, pelas horas de finais de semana para coleta de material do presente estudo.

Aos residentes da Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio nas coletas de material dos pacientes cirúrgicos.

Aos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul FELIPE FERNANDES NICOLA, IVAN ALBERTO ZEPEDA MEJIA, TASSIO CRUISE e, em especial, à MARTINA BECKER, pelo empenho durante todo o andamento da pesquisa, pela amizade e confiança.

À VANIA NAOMI HIRAKATA, estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio na análise de dados estatísticos.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram e/ou contribuíram para a realização deste trabalho e que aqui não foram nomeados.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A avaliação do colágeno na parede abdominal é cada vez mais estudada, em virtude da relevância do colágeno no processo cicatricial após laparotomias. O aumento da população obesa mórbida requer conhecimento da parede abdominal a fim de evitar complicações pós-operatórias relacionadas à obesidade.

OBJETIVO: Avaliar a quantidade de colágeno na linha alba de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica aberta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e comparar com a de cadáveres não-obesos.

MATERIAL E MÉTODO: Estudo observacional que avaliou dois grupos, com total de 88 amostras da aponeurose da linha alba abdominal, divididas em 44 amostras de pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica e 44 amostras de cadáveres não-obesos. As amostras foram retiradas da linha alba abdominal no período de 2013 a 2014 e inicialmente foram separadas conforme faixas etárias (18-30, 31-45 e 46-60), gênero, medidas de IMC, circunferência abdominal e cervical e espessura do subcutâneo do indivíduo. Foi coletado material para biópsia da linha alba supraumbilical para análise de imuno-histoquímica, diferenciando o colágeno tipo I e III e sua relação de tipo I/III. Utilizou-se o programa de contagem de pixels ImageProPlus[®], que mensurou a quantidade do colágeno. Foi realizada análise estatística com SPSS[®], com nível de significância estatística de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Todas as biópsias foram utilizadas no estudo. Em um total de 88 amostras, a avaliação da característica do grupo Obesidade teve idade média \pm desvio-padrão $44,11 \pm 9,90$ anos, faixa etária de 18-30 anos com 3 (6,8%) obesos, 31-45 com 22 (50%) obesos e 46-60 anos com 19 (43,1%) obesos. O gênero feminino apresentou predomínio, com 36 (81,8%) pacientes; IMC (Kg/m^2) $48,81 \pm 6,5$, circunferência abdominal (cm) $136,761 \pm 13,55$, espessura do subcutâneo (cm) $4,873 \pm 0,916$. A quantidade de colágeno tipo I foi $134683,3 \pm 206657,4$. A de colágeno tipo III foi $413137,2 \pm 283656,1$. A razão do colágeno tipo I/III foi $0,419 \pm 0,636$. Considerando-se faixas de idade, gênero e IMC, foram constatadas diferenças estatísticas em todas as análises quando comparadas com as dos cadáveres.

CONCLUSÃO: A amostra composta de pacientes obesos mórbidos teve uma quantidade de colágeno na linha alba da região supraumbilical menor que a do grupo controle quando comparada com a de cadáveres não-obesos na mesma faixa etária.

Palavras-chave: obesidade, colágeno, linha alba.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The evaluation of collagen in the abdominal wall has been increasingly studied because of the relevance on collagen in the healing process after laparotomy. The increase in morbidly obese population requires knowledge of abdominal wall to prevent post-operative complications related to obesity.

PURPOSE: To evaluate the amount of collagen in the linea alba of patients undergoing open bariatric surgery at Hospital de Clinicas de Porto Alegre and compare it with non-obese cadavers'.

METHODS: Observational study evaluating 88 samples of aponeurosis from abdominal linea alba of 44 obese patients and 44 non-obese cadavers. The samples were collected in 2013 and 2104, and were sorted according to age (18-30, 31-45 and 46-60), gender, BMI, waist and cervical circumference, and subcutaneous tissue thickness. Material for biopsy was collected from the supraumbilical region of the linea alba for immunohistochemical analysis differentiating collagen type 1 and type 3 and the 1/3 ratio. ImagePro Plus pixel counting software was used to measure the amount of collagen. SPSS[®] statistical analysis was performed with statistical significance level of $p < 0.05$ was performed.

RESULTS: All biopsies were used in the study. In a total of 88 samples, the evaluation of the Obesity group evidenced mean age \pm standard deviation 44.11 ± 9.90 years, 18-30 age group with 3 (6.8%) obese individuals, 31-45 with 22 (50%) and 46-60 with 19 (43.1%). Females had a prevalence of 36 (81.8%) patients; BMI (kg / m²) 48.81 ± 6.5 , waist circumference (cm) 136.761 ± 13.55 , subcutaneous tissue thickness (cm) 4.873 ± 0.916 . Considering age groups, gender and BMI, there were statistical differences in all tests when compared with the cadavers.

CONCLUSION: The amount of collagen in the linea alba above the umbilical region in the morbidly obese patients was smaller than in the non-obese cadavers in the same age group.

Keywords: obesity, collagen, linea alba.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de corte axial do abdome mostrando a disposição dos feixes aponeuróticos superior, médio e inferior da bainha do músculo reto abdominal. Em vermelho, local de biópsia do estudo	17
Figura 2: Modelo de arquitetura das fibras de colágeno na linha alba. Adaptação - Gräbel D. (2005, p.118–125).....	19
Figura 3: A sequência realizada para análise do colágeno a partir da contagem de pixels utilizando o <i>software</i> ImagePro Plus [®]	35
Figura 4: Fotomicroscopia com coloração imuno-histoquímica de colágeno tipo I. (400X)	35
Figura 5: Fotomicroscopia com coloração imuno-histoquímica para colágeno tipo III.(400X).....	36
Figura 6: Incisão mediana em cadáver. Aspecto da linha alba.	46
Figura 7: Paciente do grupo Obesidade antes do procedimento cirúrgico.	46
Figura 8: Biópsia em paciente do grupo Obesidade. Linha alba.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados demográficos e características da amostra dos dois grupos.....47

Tabela 2: Dados antropométricos da amostra dos dois grupos.48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente à razão do colágeno tipo I/III.	498
Gráfico 2: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente ao colágeno tipo I.	49
Gráfico 3: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente ao colágeno tipo III.	49
Gráfico 4: Comparativo dos grupos na razão do colágeno tipos I/III distribuídos pelos gêneros.	50
Gráfico 5: Comparativo dos grupos na razão do colágeno tipo I/III.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IML- Instituto Médico Legal

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UFRGS- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

cm - centímetros

µm - nanômetro

Hr - hérnia

IMC - Índice de Massa Corporal

OR - Odds Ratio

IC - Intervalo de confiança

GPYR - Gastroplastia em Y de Roux

LA - Linha Alba

HI - Hérnia Incisional

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

DML - Departamento Médico-Legal

DM - Diabete *Mellitus*

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

SAHOS - Síndrome Apneia/ Hipopneia Obstrutiva do Sono

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	Função da parede abdominal	16
2.1.1	Linha alba	16
2.1.2	Colágeno	19
2.1.3	Imuno-histoquímica	21
2.1.4	Abertura da linha média.....	21
2.1.5	Fatores de risco de defeitos de fechamento da parede após procedimento... 22	
2.1.6	Obesidade	23
2.1.7	Hérnia Incisional	24
3	OBJETIVO	26
3.1	Geral.....	26
3.1.1	Específico	26
4	MÉTODO	27
4.1	Delineamento.....	27
4.2	Aspectos éticos.....	27
4.3	Amostra	27
4.4	Organograma.....	27
4.5	Grupo de estudo	28
4.5.1	Critérios de inclusão	28
4.5.2	Critérios de exclusão	28
4.6	Procedimentos.....	29
4.7	Análise histológica	29
4.8	Análise estatística.....	30
5	RESULTADOS	32
6	DISCUSSÃO.....	37
7	CONCLUSÃO	40
8.	REFERÊNCIAS	41
9.	Apêndices	46
9.1	Medidas gerais	47
9.2	Colágeno	48
10.	Anexos.....	51
10.1	Artigo enviado a revista	51
	Avaliação colágeno da linha alba em pacientes obesos mórbidos.....	51

1. INTRODUÇÃO

O reparo das hérnias da parede abdominal continua sendo a operação mais frequente para o cirurgião geral. Durante muito tempo, inúmeros estudos foram desenvolvidos na busca das causas e do melhor método de tratamento.¹

As causas de falha na aproximação da parede abdominal são importantes temas de pesquisa. Os defeitos de parede abdominal em pacientes obesos apresentam índices elevados, que chegam a 30% após laparotomias. Desse modo, identificar os fatores que podem influenciar o grau de força e a resistência da parede abdominal de pacientes com índice de massa corporal elevado – acima de 35 Kg/m² – e possíveis eventrações no pós-operatório torna-se fundamental para o cirurgião³.

A substituição de matriz estrutural da parede abdominal com colágeno tipo I pelo colágeno tipo III já foi descrita como causa de hérnias em região inguinal⁴⁻⁵. Entretanto, até o momento, não foram estabelecidas sua quantidade e estratificações nos pacientes obesos e suas estratificações na região supraumbilical. O presente estudo pretende identificar o tipo de colágeno da parede anterior dos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico bariátrico em um hospital público de Porto Alegre.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Função da parede abdominal

A parede abdominal anterior é formada pela união da musculatura anterior do abdome e tem como finalidade proteger e manter o conteúdo da cavidade em equilíbrio. Além disso, a parede abdominal proporciona movimentos diretos e indiretos nas funções respiratória – como tosse e movimentos respiratórios –, motora – com movimentos de contração anterior e rotação – e digestória – exercendo o aumento da pressão intra-abdominal e auxiliando em vômitos, evacuação e micção.⁶⁻⁷ De Troyer (1983) aponta três qualidades para a função da parede abdominal, o que inclui controle da tonicidade da parede, contração e manutenção da pressão hidroestática do conteúdo.⁸

2.1.1 Linha alba

O músculo reto abdominal é composto por duas bandas musculares envoltas em uma bainha fibrosa anterior e posterior, composta de tecido conjuntivo (aponeurose). A união medial dessa aponeurose forma a linha alba (LA). O limite superior inicia-se no processo xifoide e estende-se para baixo, à frente do abdome, até o púbis, limite inferior. A distribuição das fibras ao longo da linha média dá-se por meio de três componentes entrelaçados que se fundem em diferentes posições ao longo da bainha muscular.

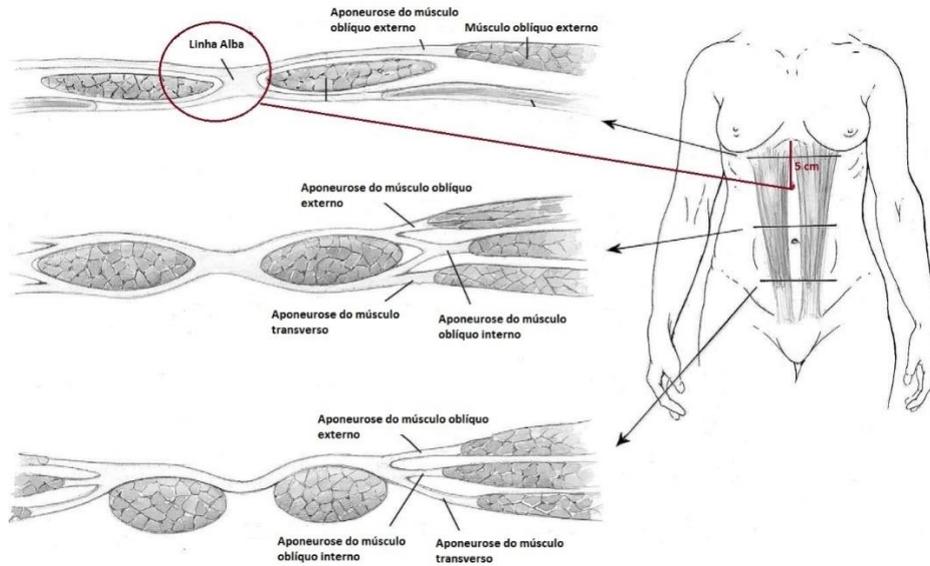


Figura 1: Modelo de corte axial do abdome mostrando a disposição dos feixes aponeuróticos superior, médio e inferior da bainha do músculo reto abdominal. Em vermelho, local de biópsia do estudo.

O entrelaçamento das fibras de tecido conjuntivo que circundam o músculo reto abdominal é formado por fibras dos músculos oblíquos externos, internos e transversos do abdome. Esta disposição das fibras muda à medida que se estende da parede superior para inferior no nível da linha arqueada, onde a disposição das fibras e fusão na linha média se posicionam anteriormente.

Estudos que avaliam a força de sustentação da parede abdominal mostraram que a disposição das fibras na linha média pode suportar até 180N de força aplicada em uma direção transversal.⁹ Essa força resulta das disposições das fibras de tecido conjuntivo e da musculatura, que se adaptam aos diferentes níveis de exigência para a contenção do conteúdo abdominal.¹⁰

A contração muscular na linha média corresponde a uma força simultânea que distribui as forças para produzir um efeito protetor do conteúdo abdominal em diferentes sentidos de orientação, permitindo adaptabilidade às exigências dos tecidos.¹¹⁻¹²

Askar, em 1977, avaliou a disposição da aponeurose em diferentes níveis, dividindo em porções da parede abdominal em três camadas – sendo estas as de maior frequência –, seguidas das de duas camadas e, com menor frequência, as paredes com apenas uma camada aponeurótica. Em virtude desses achados, o

estudo sugeriu atenção ao fechamento da parede abdominal, uma vez que um processo de aumento de pressão poderia causar o rompimento das fibras.¹³

A mecânica da estrutura da parede abdominal pode ser explicada em parte pela não-linearidade e anisotropia das fibras de colágeno. Esta distribuição das fibras pode justificar a elasticidade da parede, que se deforma de maneira a ajustar as pressões internas, distribuídas pela lei de Laplace.¹⁴

As características da linha alba foram mensuradas pela espessura e densidade das fibras, com intenção de dividi-las em níveis de resistência. Modelos de tração para quantificar a resistência tecidual vêm evoluindo, e as pesquisas neste âmbito tentam unificar uma classificação e estratificação de risco, necessárias para identificar as variabilidades biomecânicas e estruturais da linha alba.¹⁵

A avaliação do colágeno como estrutura formadora da linha alba entra como foco das sequências de estudos da parede abdominal. Entres as medidas abordadas, tentou-se, por exemplo, dividir os tipos de entrelaçamento das fibras nos dois gêneros – feminino e masculino. Alguns autores indicam uma diferença no sexo feminino quanto à forma, à distribuição e ao tamanho das fibras quando comparadas com as da parede abdominal do sexo masculino. Estudos realizados em cadáveres tendem a referir uma maior espessura e um maior comprimento das fibras de colágeno tanto em região supra quanto infraumbilical nos homens, além de uma maior espessura de fibras quando comparadas à das fibras de colágeno inferiores no mesmo gênero.¹⁶⁻¹⁷

Além da espessura diferente de fibras de colágeno, a direção das fibras era alterada ao longo da linha alba. Essa diferença foi observada em estudo de propriedades biomecânicas da linha alba no qual as fibras foram divididas em transversa, oblíqua e longitudinal. Sugeriu-se, então, que há diferença entre os gêneros, sobretudo na orientação das fibras, quando comparadas as forças exercidas em cada indivíduo. Em homens, a distribuição das fibras ocasionaria um maior grau de complacência longitudinal. A apresentação das fibras da linha alba nos homens ocorre preferencialmente no sentido transversal.¹⁸ Porém, ao analisarmos os dados descritos, vemos uma miscelânea de indivíduos sem maiores estratificações; os estudos carecem de informações, como o tipo de colágeno presente nas amostras, o índice de massa corporal e o número de gestações nos indivíduos do sexo feminino.¹⁹

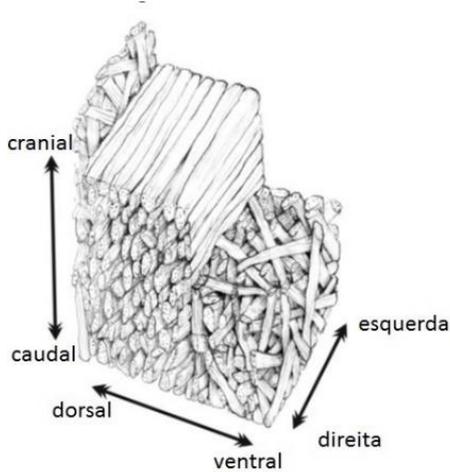


Figura 2: Modelo de arquitetura das fibras de colágeno na linha alba. Adaptação - Gräbel D. (2005, p. 118–125)

À procura de métodos de avaliação da parede abdominal para identificar possíveis defeitos e alterações estruturais, um estudo que avaliou a linha alba de cadáveres frescos congelados, do ponto de vista anatomorradiológico e biomecânico, não encontrou diferença significativa na composição e nos parâmetros avaliados entre as idades, os gêneros e os tipos morfológicos.²⁰ Outro estudo, que avaliou a força das estruturas da parede abdominal, também não mostrou diferença estatística na comparação dos grupos de diferentes faixas etárias, diferentes IMC e diferentes constituições de massa corporal. Tal estudo orienta para a diversidade e a complexidade da parede abdominal.²¹

A linha alba tem sua maior incidência de incisões para abordagem cirúrgica no acesso laparotômico, caracterizado pela posição denominada subxifóidea, epigástrica, umbilical, infraumbilical e suprapúbica, conforme descrição da Sociedade Europeia de Hérnia. Esta classificação foi desenvolvida para orientar a uniformidade de descrições de defeitos e padronizar os estudos da linha média em centros de referência.²²

2.1.2 Colágeno

O colágeno é um dos componentes estruturais dos tecidos. A resistência estrutural deve-se à composição de fâscias e das aponeuroses. Existem 28 tipos de colágeno, correspondendo a 30% do total de proteínas do corpo humano e à composição essencial da união dos músculos da parede anterior do abdome e,

inclusive, da linha alba. A composição das fibras torna o tecido de sustentação rígido e estável devido ao entrelaçamento dos pequenos bastões e às formações da tripla hélice em três camadas alfa (polipeptídicas). Estudos sobre os tipos de colágeno na composição das fâscias e aponeuroses encontraram o colágeno do tipo I, que é a forma predominante no corpo humano, chamado também de tipo adulto; sua estrutura inclui a formação de tecidos com rigidez e elasticidade, resistentes às pressões exercidas pelos músculos adjacentes. O colágeno do tipo III é conhecido como colágeno jovem, imaturo, que, ao interagir com os demais tipos, reforça o tecido lesado durante uma ruptura ou na formação cicatricial dos tecidos, inclusive na proliferação e reparo de vasos sanguíneos. Em uma cascata de ações, a lesão inicia o processo de reparação, orientando as células a um aumento da síntese com liberação dos ribossomos dos peptídeos ao retículo endotelial, que libera o pró-colágeno em forma de vesículas, que ao serem soltas para fora da célula formará o colágeno.²⁶

Descrito com variantes de suas formas e padrões de estrutura, o tipo de colágeno mais encontrado é o I (predominantemente formado por três cadeias longas e considerado tipo adulto). O colágeno tipo III é caracterizado como um tipo de colágeno imaturo, considerado jovem, pois as fibras reticulares são constituídas de uma única camada. Foi encontrado em maior número em estudos que analisaram hérnias abdominais da linha alba em comparação com pacientes sem hérnia na região periumbilical.²³ Estudos confirmam um decréscimo da quantidade de hidroxiprolina, fibra reticular que forma o colágeno, na bainha do músculo reto abdominal de pacientes com hérnia inguinal indireta e direta²⁴, assim como ocorre na fase cicatricial da ferida operatória, em que há uma proliferação fibroblástica e uma síntese de colágeno tipo III diminuída quando comparada à do tecido normal.^{25,27-28}

As propriedades tensionais dos tecidos têm relação íntima com os tipos de colágeno, o que depende da interação entre as moléculas e os seus substratos de formação. O arranjo helicoidal das fibras fornece a estrutura físico-químico-mecânica adequada para um tecido de sustentação maleável às forças a que ele é submetido. Essas interações entre os principais tipos de colágeno são associadas pelas uniões covalentes a partir da síntese que ocorre no nível intracelular; por conseguinte, a procura do método de identificação dos tipos de colágeno pode ser feita com bases na imuno-histoquímica.²⁹⁻³⁰

2.1.3 Imuno-histoquímica

A metodologia de análise imuno-histoquímica do colágeno pode ser feita com vários marcadores. A coloração da amostra após sua fixação é marcada pela reação antígeno-anticorpo, principalmente em dois métodos: direto e indireto.

A opção pelo método indireto ocorre devido ao maior grau de sensibilidade do teste, visto que, no anticorpo primário não-marcado, reage com o tecido e, a partir de um segundo anticorpo, a enzima reage com o primeiro, evidenciando a positividade do teste.³¹⁻³³

2.1.4 Abertura da linha média

A opção pela abertura da cavidade abdominal em procedimentos cirúrgicos dá-se pela disposição anatômica e por apresentar menos danos à parede, incluindo os músculos, nervos e fornecimento vascular da parede abdominal, uma vez que estas estruturas não atravessam a linha média.

Além de fornecer um acesso rápido à cavidade, a extensão da incisão pode ser aumentada para melhora da manipulação ou de necessidade ao acesso em locais não planejados do procedimento previsto, incluindo cirurgias de urgência e de grande porte. As alternativas de acesso incluem as incisões para-mediana, oblíquas, transversas e para acesso laparoscópico. Há estudos comparativos que mostram uma tendência a incisões transversas, mas este tema ainda não foi devidamente esclarecido em outros trabalhos publicados, e mesmo o acesso laparoscópico apresenta controvérsias nos locais de acesso à cavidade.³²⁻³³⁻³⁴

O processo de encerramento para laparotomia mediana abdominal, ou incisões verticais através da linha alba da parede abdominal, frequentemente resulta em complicações e mais danos para os tecidos circundantes. Isto faz com que, muitas vezes, ocorram múltiplos danos à parede abdominal, que se apresentam como saliências anormais de tecido ou de um órgão ao longo da incisão.³⁵⁻³⁶

2.1.5 Fatores de risco de defeitos de fechamento da parede após procedimento

Alterações na parede abdominal após um procedimento cirúrgico podem ser decorrentes de fatores que influenciam a estrutura, forma, composição e distribuição das fibras, cicatrização, aumentos de pressões intra-abdominais, uso excessivo de força abdominal, doenças hereditárias e adquiridas. Os fatores podem ser divididos em fatores relacionados ao paciente, como idade acima de 60 anos, gênero masculino, obesidade com IMC > 25 Kg/m² e comorbidades, que incluem o diabetes, doença pulmonar crônica, icterícia obstrutiva, paciente em tratamento de imunossupressores, quimioterapia e esteroides. Os fatores relativos à cirurgia são: procedimento de urgência, ressecção intestinal, aneurisma de aorta abdominal, fechamento de estomas, peritonites, reintervenções cirúrgicas, tipo de técnica cirúrgica para fechamento da parede, infecção de ferida operatória, tempo cirúrgico prolongado, perda maciça de sangue e experiência do cirurgião. Os fatores biológicos incluem o colágeno e doenças relacionadas à síntese do colágeno, tabagismo e estado nutricional deficiente.³⁷

Os fatores de maior gravidade são doença pulmonar crônica, obesidade, uso de esteroides, diabetes *mellitus*, desnutrição, icterícia, radioterapia, quimioterapia e uso de anticoagulante oral.³⁸ Os fatores de menor gravidade incluem idade, sexo masculino, ventilação mecânica no pós-operatório, insuficiência renal, doenças do colágeno, malignidade, transfusão de hemoderivados e anemia crônica. Infecção de ferida operatória, obesidade e fechamento de sutura técnica são considerados os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de Hérnia Incisional (HI).^{39-40.}

A tosse crônica, apneia do sono, tabagismo, obesidade, história familiar, prematuridade, trabalho braçal, história de constipação, problemas urinários, gestação e medicamentos, principalmente esteroides e quimioterápicos, alteram em alguma forma a parede abdominal.⁴¹⁻⁴² Um *software* específico para mensurar os riscos do procedimento cirúrgico de fechamento da parede abdominal foi desenvolvido, considerando os fatores de risco. Diabetes *mellitus*, tabagismo, cirurgia de hérnia prévia, ostomia, infecção de repetição, cirurgia de separação de componentes e obesidade são tidos como critérios de gravidade a serem excluídos para diminuição de risco cirúrgico e pós-operatório desta população.⁴³

2.1.6 Obesidade

A doença obesidade aumenta em proporções mundiais, inclusive em crianças. Está relacionada à causa de diversas doenças, e estima-se que mais de 400 milhões de pacientes no mundo apresentam sobrepeso, 127 milhões apresentam obesidade e mais de 9 milhões excedem os 40 kg/m² de índice de massa corporal.⁴⁴ O padrão-ouro para tratamento da obesidade mórbida é a cirurgia bariátrica. As modalidades de melhor resultado cirúrgico em longo prazo são a gastroplastia em Y de Roux e a derivação biliodigestiva (Switch Duodenal), que se mostraram as técnicas mais promissoras na redução de peso desses pacientes.⁴⁵ A laparotomia é o acesso à cavidade abdominal para realização da cirurgia bariátrica; contudo, vem perdendo espaço para a cirurgia laparoscópica e está em desenvolvimento a cirurgia robótica.

Sabe-se que a obesidade é fator de risco para hérnias incisionais e que o índice de hérnias incisionais após *by-pass* gástrico via laparotomia varia de 4 a 30%. Desse modo, o cirurgião deve ter a correção cirúrgica das hérnias abdominais como parte integrante do tratamento das deformidades desses pacientes.⁴⁶

Entre os possíveis fatores de risco atribuídos à hérnia incisional, estão fechamento inadequado da parede abdominal, incisão na linha média, infecção de sítio cirúrgico e sobrepeso (IMC >25). Outros fatores de risco, como a característica individual do paciente, ainda não estão claros.¹⁸

O aumento crescente do número de cirurgias bariátricas tem trazido ao cirurgião o grande desafio de tratar um novo grupo de pacientes. A abordagem na linha média (linha alba) é o acesso à cavidade abdominal mais realizado em nosso meio, e a obesidade é fator de risco para hérnias incisionais. Os índices de pacientes com deformidades ocasionadas pelo ganho ponderal demasiado e exacerbadas pelos fatores de risco de hérnia incisional superam 25% quando comparados aos da população em geral, que ocorre próximo a 10%. Mesmo com o advento da cirurgia laparoscópica, ainda há casos de hérnia em portais em torno de 5%, e, apesar do avanço das cirurgias robóticas, este índice chega aos 8% das cirurgias com portal acima de 10 mm de diâmetro.⁴⁷ Mesmo com uso de incisões menores, os índices de hérnias em portais apresentam porcentagens semelhantes de incidência.⁴⁸

2.1.7 Hérnia Incisional

As hérnias correspondem à protrusão parcial ou total de uma víscera ou órgão contido em um saco com revestimento peritoneal para fora da parede abdominal através de um defeito na parede músculo-aponeurótica. Elas podem ocorrer em diversas posições: umbilicais (10%), epigástricas (6%) e incisionais (10%), em que 77% são da linha média, e femorais (5%) ou inguinais (69%).²⁴

As hérnias da parede abdominal são a principal causa de internação cirúrgica nos hospitais gerais, sendo a operação mais executada no Brasil e no mundo.⁵⁰ A hérnia incisional (HI) é uma das mais comuns complicações da cirurgia abdominal, com uma estimativa global de incidência variando de 2 a 11% após cirurgias abdominais. Nestas, 80-95% desenvolvem-se de seis meses a três anos após a cirurgia inicial. Contudo, a verdadeira incidência é provavelmente subestimada. De 8 a 29% de casos de HI são assintomáticos e, por conseguinte, permanecem desaparecidos se o paciente não é examinado fisicamente.⁵¹

Considerando a cirurgia de correção de obesidade mórbida, a hérnia de parede abdominal anterior incisional é a complicação mais comum pós-operatória de gastroplastia em Y de Roux da cirurgia aberta em pacientes obesos mórbidos.⁴⁹

A caracterização dos fatores de risco de hérnia incisional inclui pacientes com IMC acima de 24,4 kg/m², infecção profunda de sítio cirúrgico, espaço de tecido subcutâneo aumentado e infecção local.⁵² Na estratificação do risco, IMC acima de 30 kg/m² parece ser um fator de pior prognóstico,⁵³ sendo que todos os fatores apontam para a perda de substrato e qualidade de fechamento da linha média com o acréscimo de peso.

Os fatores de risco modificáveis dos pacientes com hérnia incisional podem ocasionar uma piora na qualidade de fechamento do defeito. O tabagismo entra como fator de risco modificável, com taxas de 3,93 OR (IC 1,82-8,49). A associação deste fator aos não-modificáveis, como idade avançada, agrava as complicações cirúrgicas, principalmente na sutura do defeito.

As alterações no colágeno da parede abdominal são causas de formação de hérnia abdominal. Uma das explicações para esse fenômeno é o fato de a proporção de colágeno tipo I / III estar diminuída nos pacientes com hérnia incisional devido a um aumento relativo do colágeno do tipo III, que é conhecido por apresentar

diâmetros e fibrilas menores, reduzindo a resistência mecânica da parede abdominal.⁵⁵⁻⁵⁶

A abordagem do tema tem relevância na estratificação de risco e ainda prognóstico intervencionista na hérnia incisional em pacientes com alto risco. O conhecimento das propriedades mecânicas complexas da parede abdominal é importante para o *design*, desenvolvimento e fabricação de implantes capazes de suportar a parede abdominal na correção de hérnia.

É possível sugerir uma predisposição à formação de hérnia incisional em pacientes com indicação de cirurgia bariátrica. A proposta deste trabalho é avaliar o colágeno em pacientes obesos e compará-lo ao de cadáveres não-obesos, com vistas a avaliar a parede abdominal dessa população.

3 OBJETIVO

3.1 Geral

Proceder a uma análise quantitativa do colágeno tipo I e tipo III da linha alba supraumbilical em pacientes obesos mórbidos.

3.1.1 Específico

Analisar e comparar a quantidade do colágeno em linha alba de pacientes obesos mórbidos e de cadáveres não-obesos.

4 MÉTODO

4.1 Delineamento

O presente estudo é um caso-controle com casos incidentais. Foram analisadas amostras de linha alba de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com indicação de cirurgia bariátrica e de cadáveres não-obesos do Departamento Médico Legal de Porto Alegre.

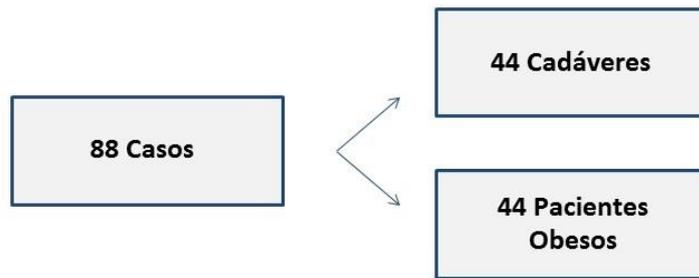
4.2 Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o parecer de número 269.331/2013. Houve também a aprovação do protocolo e liberação para execução do estudo por parte do Departamento Científico do Departamento Médico Legal de Porto Alegre.

4.3 Amostra

A amostra do estudo foi composta por dois grupos. O número de indivíduos de cada grupo foi estipulado pelo cálculo de amostra baseado no estudo, no qual foi estabelecida a necessidade de mensurar uma diferença mínima de 80 pixels entre o colágeno total de pacientes obesos e de controles, com um desvio-padrão de 131 pixels. Considerando um poder estatístico de 80% e um nível de significância de $\alpha=0,05$, são necessários no mínimo 44 sujeitos em cada grupo, totalizando 88 indivíduos analisados.²³

4.4 Organograma



4.5 Grupo de estudo

O grupo Obesidade é composto por 44 pacientes não selecionados que realizaram cirurgia de gastroplastia com derivação em Y de Roux no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de março de 2013 a dezembro de 2014.

4.5.1 Critérios de inclusão

- 1) Pacientes atendidos no ambulatório de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que concordam com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- 2) Pacientes com diagnóstico de Obesidade Mórbida e com indicação de cirurgia bariátrica (IMC>40 ou IMC>35 com comorbidades);
- 3) Pacientes maiores de 18 anos e menores de 60 anos.

4.5.2 Critérios de exclusão

- 1) Pacientes submetidos a uma cirurgia prévia na linha alba supraumbilical;
- 2) Pacientes com deformidades ou lesões na parede anterior;
- 3) Pacientes com doenças degenerativas;
- 4) Pacientes portadores da Síndrome de Marfan, Osteogenesis Imperfecta e Síndrome de Ehlers-Danlos.

O grupo cadáver é composto de 44 cadáveres não selecionados do Departamento Médico Legal de Porto Alegre.

Critérios de inclusão

- 1) Indivíduos com até 12 horas de falecimento;
- 2) Indivíduos maiores de 18 anos e menores de 60 anos;
- 3) Indivíduos com IMC maior de 18 Kg/m² e menor de 25 Kg/m².

Critérios de Exclusão

- 1) Pacientes submetidos a uma cirurgia prévia na linha alba supraumbilical;

- 2) Pacientes com deformidades ou lesões na parede anterior;
- 3) Pacientes com doenças degenerativas;
- 4) Pacientes portadores da Síndrome de Marfan, Osteogenesis Imperfecta e Síndrome de Ehlers-Danlos.

4.6 Procedimentos

Os pacientes foram atendidos durante a rotina no ambulatório, sendo informados quanto ao protocolo de pesquisa. Ao concordarem em participar, foram colhidos os dados referentes aos critérios de inclusão e exclusão.

O estudo foi composto de análise do colágeno da parede anterior do abdome junto à incisão laparotômica durante o procedimento de gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux.

A coleta da amostra da linha alba, de tamanho 1 cm x 1 cm, foi realizada na incisão do procedimento cirúrgico em linha média a partir de 5 cm do ângulo do processo xifoide (Figura 1). A amostra foi armazenada em solução de formalina para fixação e posterior estudo histoquímico. Terminado o procedimento, todos os pacientes foram encaminhados à sala de recuperação com analgesia padrão e procedimentos de rotina do hospital.

Para a constituição do grupo controle, foram realizadas visitas ao DML, onde foram identificados cadáveres que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. A partir da autorização do TCLE, o pesquisador acompanhava a necropsia padrão do DML executada pelo médico legista. Em seguida, o pesquisador realizava a coleta de amostra da linha alba, com abordagem da linha média a partir de 5 cm do processo xifoide. Posteriormente, as amostras eram armazenadas em frascos com formalina para fixação e subsequente estudo histoquímico.

4.7 Análise histológica

O estudo histopatológico foi realizado no Serviço de Patologia Experimental do HCPA. O processo de análise histológica foi iniciado ao ser obtido o número mínimo de amostras de cada grupo. As peças foram retiradas da solução de

formalina, desidratadas em concentrações crescentes de etanol, clarificadas em xilol e incluídas em blocos de parafina.

O método de coloração empregado neste trabalho foi o de imuno-histoquímica. Cada amostra do estudo resultou em duas lâminas: uma lâmina de imuno-histoquímica para colágeno tipo I e uma lâmina de imuno-histoquímica para colágeno tipo III. Foi produzido e corado um total de 176 lâminas.

A avaliação quantitativa e qualitativa dos colágenos tipos I e III foi realizada por meio de imuno-histoquímica, método indireto, com a utilização do Anticorpo Policlonal Anticolágeno Tipo I (PA1-85317) e do Anticorpo Policlonal Anticolágeno Tipo III (PA1-85314).³¹

Utiliza-se um sistema de imagens composto por um microscópio Olympus (Tóquio, Japão) com uma videocâmera Sony (Tóquio, Japão) acoplada. O sinal de vídeo foi digitalizado em 32bits em um computador pessoal com uma resolução de 1280 (horizontal) por 960 (vertical) pixels e 24 milhões de cores. O *software* empregado foi Q-Capture Pro 5.1. Foram digitalizados 10 campos de 400 vezes de aumento por lâmina, num total de 1760 imagens digitalizadas sob a forma de arquivos de extensão tiff. As imagens digitalizadas foram analisadas utilizando-se o Programa Aplicativo Image Pro-Plus, versão 3.1 (Media Cybernetics, Silver Spring, U.S.A.), medindo-se as áreas coradas em marrom – positivas – nas lâminas coradas para colágeno tipo I e as áreas coradas em azul – positivas – nas lâminas coradas para colágeno tipo III.

4.8 Análise estatística

Na análise estatística, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas com distribuição assimétrica; para as variáveis contínuas com distribuição normal, foi usado o teste t de Student. As análises com $p < 0,05$ para a magnitude das diferenças estatisticamente significativas foram consideradas. O SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 22.0 foi usado para análise dos dados.

Para a análise dos resultados, aplicaram-se os seguintes testes:

1- Teste t para amostras independentes para comparar as médias de idade, contagem de colágeno na linha alba e colágeno no campo amostral nos grupos;

2- Teste U de Mann-Whitney para amostras não-paramétricas, para colágenos tipo I e tipo III na linha alba e colágeno no campo amostral entre os grupos, selecionaram-se os gêneros (masculino e feminino);

3- Teste U de Mann-Whitney para amostras não-paramétricas, para colágenos tipo I e tipo III na linha alba e colágeno no campo amostral entre os grupos, selecionaram-se as faixas etárias 18-30, 31-45 e 46-60 anos;

4- Teste U de Mann-Whitney para amostras não-paramétricas, para colágenos tipo I e tipo III na linha alba e colágeno no campo amostral entre os grupos, selecionaram-se as comorbidades.

5 RESULTADOS

O estudo foi conduzido até a totalização das amostras de cada grupo. Não houve complicações cirúrgicas no grupo de pacientes obesos pela coleta da amostra tecidual. As análises descritivas de cada grupo foram apresentadas em média e desvio-padrão, com suas respectivas porcentagens, na Tabela 1.

A medida inicial de caracterização das amostras dos grupos envolvidos mostra um perfil do grupo Obesidade com média e desvio-padrão de idade, em anos, de $44,11 \pm 9,9$. Houve predomínio do gênero feminino, com presença de 36 (81,8%) dos indivíduos com peso, em Kg, de $128,7 \pm 23,02$, totalizando um IMC (Kg/m^2) de $48,89 \pm 6,50$. O excesso de peso (peso anterior à cirurgia – correspondente ao $\text{IMC}=25$ de sua altura) teve como média e desvio-padrão $62,89 \pm 19,13$ kg, respectivamente.

O grupo com cadáveres apresentou um predomínio do gênero masculino, com 36 (81,8%) dos casos, média e desvio-padrão de idade $32,7 \pm 7,05$, com peso de $69,96 \pm 6,82$ e IMC de $23,98 \pm 1,17$ (Tabela 1).

Em termos de comorbidades, considerando-se o grupo Obesidade durante o exame pré-operatório, foram encontrados apenas dois pacientes hígidos, sendo que 42 (95,5%) pacientes do total de 44 tinham pelo menos uma comorbidade, com destaque para hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 38 (86,4%) pacientes, diabetes *mellitus* em 18 (40,9%) e história de tabagismo. No que se refere ao tabagismo, 10 (22,72%) pacientes disseram ter cessado o tabagismo havia mais de dois anos, dois (4,54%) pacientes cessaram de um ano até três meses antes da cirurgia e 32 (72,72%) negavam contato com tabagismo. Dentre os pacientes com história de doenças pulmonares crônicas, incluindo asma, apenas cinco (11,4%) eram usuárias de corticoide nasal em dose baixa, $<100\text{mcg}$ por dia, e 19 (43,2%) pacientes tinham sintomas de apneia do sono. Hipotireoidismo esteve presente em nove (20,5%) pacientes, e o número de gestações teve média e desvio-padrão de $1,48 \pm 1,83$ por paciente. No grupo Controle, foram excluídos os pacientes com história de comorbidades, incluindo tabagismo e gestação (Tabela 1).

As medidas antropométricas foram utilizadas para diferenciar o padrão de distribuição do peso e gordura nos dois grupos. O grupo Obesidade, em todas as mensurações, apresentou diferenças estatisticamente significativas, incluindo Altura com média e desvio-padrão de $170,62 \pm 7,49$ versus $162,36 \pm 7,64$, em cm, com

$p < 0,01$ quando comparado ao grupo de cadáveres. Seguiram-se as análises de IMC com índices de $48,89 \pm 6,50$ versus $23,98 \pm 1,17$ Kg/m², com $p < 0,01$. As medidas de circunferência abdominal, em cm ($136,76 \pm 13,55$ versus $80,06 \pm 6,82$), circunferência cervical ($42,57 \pm 4,20$ versus $36,57 \pm 2,05$), circunferência braquial ($41,66 \pm 4,89$ versus $27,33 \pm 3,62$), circunferência da cintura ($121,45 \pm 12,16$ versus $78,41 \pm 6,34$) e circunferência do quadril ($139,33 \pm 15,58$ versus $90,26 \pm 7,72$) obtiveram diferença estatística significativa para $p < 0,01$ nos grupos Obesidade e Cadáver, respectivamente. A espessura da gordura do subcutâneo no local da biópsia para abordagem da linha alba no grupo Obesidade, com média e desvio-padrão em cm, alcançou $4,87 \pm 0,91$ versus $1,94 \pm 0,61$ do grupo Cadáver, apresentando um $p = 0,007$ (Tabela 2).

A contagem do colágeno foi feita por meio do programa ImageProPlus[®] a partir de fotografias obtidas mediante microscopia 400x, que captura a imagem e a transforma em pixels (1200 por campo de amostra). O grupo Obesidade apresentou uma média e desvio-padrão de $134683,3 \pm 206657,4$ pixels na amostra de colágeno tipo I, $413137,2 \pm 283656,1$ pixels na amostra de colágeno tipo III e $0,419 \pm 0,636$ para a razão do colágeno tipo I/III. Já o grupo Controle apresentou uma quantidade média e desvio-padrão $1587378,8 \pm 719527,5$ de pixels para o colágeno tipo I, uma média de $630629,1 \pm 396242$ para o colágeno tipo III e a razão do colágeno tipo I/III com $8,96 \pm 27,49$ pixels. Quando comparados os grupos Obesidade e Cadáver, o grupo Obesidade apresentou uma contagem menor de colágeno do tipo I nas três amostras; utilizando-se o Teste U de Mann-Whitney, este mostrou a diferença estatística significativa de $p < 0,001$ nas amostras do colágeno tipo III e razão dos colágenos I/III e, ainda, um $p = 0,03$ no colágeno do tipo I (Gráfico 1).

A análise dos colágenos propriamente dita seguiu na tentativa de elucidar se havia diferenças entre as amostras do mesmo gênero. Utilizamos a comparação da quantidade de colágeno no sexo feminino com o Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes com o colágeno tipo III, e a razão dos colágenos I/III apresentou diferença estatística significativa, com a contagem maior no grupo Cadáver para um $p < 0,001$ e o colágeno tipo I com $p = 0,011$.

A contagem dos colágenos tipo III e a razão dos colágenos I/III apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p < 0,01$) no gênero masculino no

grupo Cadáver quando comparadas com as do grupo Obesidade. Já a contagem do colágeno do tipo I não apresentou diferença, com valor de $p=0,068$ (Gráfico 2).

Optamos por estratificar por faixas etárias para uma análise detalhada do colágeno dos grupos. O primeiro grupo, com idades variando de 18 a 30 anos, no grupo Obesidade, teve três (6,8%) pacientes versus 21 (47,7%) indivíduos no grupo Controle. No grupo de 31 a 45 anos, foram 22(50%) versus 21 (47,7%) pacientes. Já na faixa de 46 a 60 anos, constataram-se 19(43,2%) pacientes versus dois (4,5%) indivíduos no grupo Controle. Utilizando-se o Teste U de Mann-Whitney, nas análises do grupo 18-30 do colágeno tipo III e razão I/III, houve diferença estatística significativa com $p=0,06$, que não se apresentou no colágeno tipo I, com valor de $p=0,965$ (Gráfico 3). A mesma análise foi realizada para os demais grupos, apresentando-se para o colágeno tipo III e razão dos colágenos I/III com diferença no grupo 31-45, e não mostrou diferença estatística na análise do colágeno tipo I, com $p=0,052$ (Gráfico 4). Entre os indivíduos com idade mais elevada (46-60 anos), manteve-se a mesma identificação de menor quantidade de colágeno no grupo Obesidade na comparação com o grupo Cadáver, com colágeno tipo III e razão I/III, com $p=0,023$ e $p=0,042$, respectivamente, não havendo diferença na contagem e colágeno do tipo I, com $p=0,188$ (Gráfico 5).

As comorbidades dos pacientes do grupo Obesidade não apresentaram diferença estatística significativa quando comparadas com as quantidades de colágeno tipo I, tipo III e razão I/III com a presença de HAS, DM, DPOC, SAHOS, hipotireoidismo, tabagismo e número de gestações.

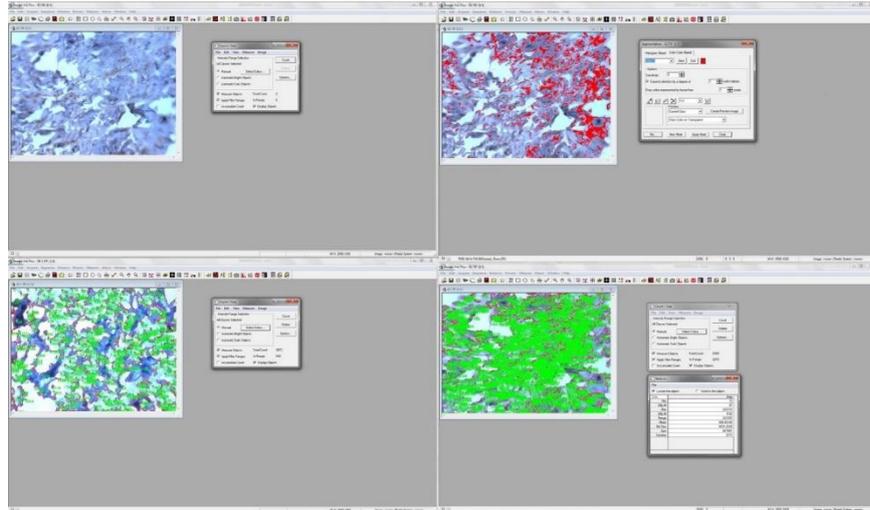


Figura 3: A seqüência realizada para análise do colágeno a partir da contagem de pixels utilizando o *software* ImagePro Plus®.

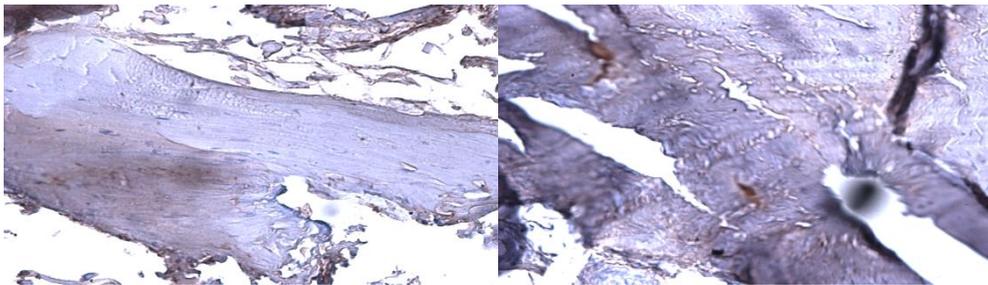


Figura 4: Fotomicroscopia 400X com coloração imuno-histoquímica para colágeno tipo I. Grupo Obesidade e grupo Cadáver, respectivamente.

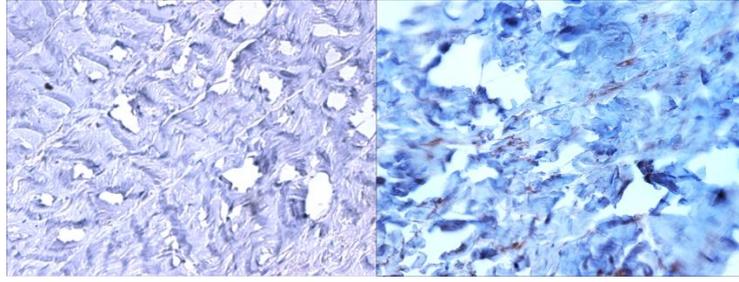


Figura 5: Fotomicroscopia 400X com coloração imuno-histoquímica para colágeno tipo III. Grupo Obesidade e grupo Cadáver, respectivamente.

6 DISCUSSÃO

O estudo seguiu a linha de pesquisa de defeitos da parede abdominal, desenvolvida ao longo dos anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em conjunto com a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, tendo como coordenador o Professor Dr. Manoel R.M. Trindade. A amostra de pacientes do ambulatório de cirurgia bariátrica do HCPA tem uma diversidade de características e variabilidade de pacientes, incluindo pacientes sem comorbidades e outros com múltiplas doenças associadas e em graus de evolução variados.^{23,24,26,66}

O colágeno continua sendo estudado para avaliação de fechamento adequado de laparotomia e no reparo das hérnias da parede abdominal. O estudo mostra uma diminuição na quantidade total e, em particular, a queda do colágeno tipo I e III; a razão dos tipos I/III orienta para a consideração de um fator de risco para defeitos de fechamento da parede, mesmo em situações como a laparoscopia e a robótica.

Para pacientes tidos como de alto risco, seja pelo IMC elevado, gênero feminino ou idade avançada, têm-se considerado alternativas de fechamento com reforços ou técnicas com uso de telas, além do desenvolvimento de células-tronco, uma vez que o elevado índice de hérnia incisional após procedimento bariátrico chega a 30%, o dobro da incidência quando comparada com a de paciente não-obeso.

No processo de síntese da ferida, ocorre um aumento de colágeno tipo III para evoluir em tipo I, com densidade e estrutura mais fortes devido ao tipo de ligação celular. Assim, é importante o acompanhamento do paciente obeso que apresenta um déficit da quantidade de colágeno, havendo ainda uma perda ponderal programada em um período relativamente curto, dois anos principalmente, chegando a mais de 50% do excesso de peso.^{58,59,60}

Vários estudos^{52,61,64} utilizaram a obesidade como fator de risco independente para desenvolvimento de complicações pós-operatórias precoces e tardias. Modelos de regressão linear mostram que a obesidade altera a cicatrização da ferida e eleva índices de infecção de sítio cirúrgico; também a espessura de gordura do subcutâneo parece influenciar essas taxas, corroborando nossos achados, ou seja, a constatação de diferença estatística significativa na diminuição

de colágeno e aumento da espessura do subcutâneo nos pacientes obesos quando comparados com os cadáveres não-obesos.

Uma das limitações do estudo foi o pareamento dos gêneros devido à dificuldade de acesso à biopsia em cadáveres femininos no DML de Porto Alegre. Estudos que mensurou a prevalência de indivíduos atendidos no DML por morte violenta mostrou índices de 92% do sexo masculino, sendo a razão de 12 homens por cada mulher, e a faixa etária mais frequente foi de 15-39 anos, com 81,76%.⁶⁷

Estudo em cadáveres do sexo masculino foi dividido em duas faixas etárias (18-30 anos) e (31-60 anos) amplas, apresentando resultados semelhantes na composição do colágeno na LA na região supra e infraumbilical, em comparação com os grupos deste estudo. A diminuição da quantidade de colágeno do tipo I e III foi observada no grupo de idade mais avançada, reforçando a tese do enfraquecimento da parede abdominal ao longo dos anos, mesmo em pacientes não estratificados pelos fatores de riscos.⁶² A diferença do direcionamento das fibras da bainha do reto abdominal na linha alba pode ser explicada pela pressão intra-abdominal aumentada na região infraumbilical em relação à região supraumbilical. Mesmo em artigos que refletem a hérnia incisional já presente, o fator idade entra como fator de risco para eventos negativos no pós-operatório.⁶³

Em avaliação, a característica de cada gênero influencia a disposição das fibras anisotrópicas, forças de tração em diferentes sentidos ao longo da LA e, inclusive, a fase cicatricial após a incisão na linha média. O sexo feminino é descrito como fator de risco aumentado em estudo com mais de 4 mil pacientes que ainda inclui os IMC e espessura do tecido subcutâneo. Na amostra aqui descrita, houve diferença significativa na quantidade de colágeno do tipo I e do tipo III e na razão I/III quando comparados os casos com o sexo masculino e entre obesos e não-obesos do mesmo gênero, orientando para um alto risco de defeitos na síntese desta população, que representa uma parte da população em crescimento mundial.⁶⁴

No grupo de alto risco formado pelos pacientes obesos mórbidos, tende-se a considerar um uso alternativo de fechamento da parede abdominal após as laparotomias, com vistas a minimizar a incidência de hérnia incisional. Alternativas como uso de telas profiláticas estão em discussão há vários anos, sendo relatados desfechos favoráveis e deletérios em vários estudos.^{48,55,57,58}

Em resposta às alternativas para o fechamento adequado da parede abdominal em pacientes de alto risco para hérnia incisional, devem ser pesquisadas

formas de fornecer substrato para a síntese da parede, que poderia ser o advento de células-tronco mesenquimais. Entretanto, ainda não dispomos de resultados que possam desempenhar um papel seguro na reparação da parede abdominal ou em uso profilático.⁶⁵

Algumas limitações do estudo atual poderiam ser solucionadas por meio de ensaios clínicos randomizados. Um estudo que englobe a análise de incidência de hérnia incisional em um pós-operatório tardio, somado à análise pré-operatória do colágeno da linha alba, poderia auxiliar os cirurgiões a graduarem o risco de seus pacientes e, conseqüentemente, a avaliarem a adoção ou não de alguma medida profilática a fim de evitar a formação de defeitos abdominais.

7 CONCLUSÃO

Os pacientes obesos mórbidos apresentaram uma quantidade inferior de colágeno do tipo I e do tipo III e razão dos tipos I/III na linha alba supraumbilical quando comparados com cadáveres não-obesos.

A quantidade de colágeno no grupo Obesidade foi inferior, principalmente nos pacientes com idade avançada e gênero feminino.

8. REFERÊNCIAS

1. NOVITSKY, Y.W.; HARRELL, A.G.; HOPE, W.W.; KERCHER, K.W.; HENIFORD, B.T.; Meshes in hernia repair. *Surg Technol Int*, n16, p.123-7. 2007
2. GREVIOUS, M.A.; COHEN, M. ; JEAN-PIERRE, F.; HERRMAN, G.E. ;The use of prosthetic in abdominal wall reconstruction.*Clin Plast Surg*. n.33(2):p.181-97. Apr 2006
3. DEBORD, J.R; The historical development of prosthetics hernia surgery. *Surg Clin North Am*; n.78(6):p.973-1006. Dec 1998
4. ENGELSMAN, A.F.; VAN DAM, G.M.; VAN DER MEI, H.C.; BUSSCHER, H.J.; PLOEQ, R.J.;In vivo evaluation of bacterial infection involving morphologically different surgical meshes. *Ann Surg*. 27 Oct; 2009
5. MEYER, A.L.M.; BERGER, E.; MONTEIRO, J.R.O.; ALONSO, P.A.; STAVALE, J.N.; GONÇALVES, M.P.S.;Quantitative and qualitative analysis of collagen types in the fascia transversalis of inguinal hernia patients *Arq Gastroenterol* v. 44. no.3 – jul./set. 2007
6. NAHAS, F.X. Resistência músculo-aponeurótica da parede abdominal à tração após secção e deslocamento aponeurótico seletivos: estudo em cadáveres [tese]. São Paulo: São Paulo Univ.;1997.
7. CORE, G.B.; GROTTING, J.C.; Reoperative surgery of the abdominal wall in reoperative Aesthetic & reconstructive plastic surgery. *Quality Medical Publishing Inc.*; p.1327-75. 1995
8. DE TROYER, A. Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture. *Respir. Physiol.*n53: p.341, 1983
9. CARRIQUIRY,C.E. Anatomy and physiology of the abdominal wall. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Abdominoplast Surgery* , V. 3, p. 2–6 sup 1, February 1996
10. GREVIOUS, M.A.; COHEN, M; SHAH, S.R.; RODRIGUEZ, P.; Structural and functional anatomy of the abdominal wall. *Clin Plast Surg*; v. 33: p.169-79. 2006
11. GRACOVETSKY, S.; FARFAN, H.; HELLEUR, C.; The abdominal mechanism. *Spine (Phila Pa 1976)* v.10 p.317-24. 1985
12. NAHAS, F.X.; BARBOSA, M.V.; FERREIRA, L.M.;Factors that may influence failure of the correction of the musculo aponeurotic deformities of the abdomen. *Plast Reconstr Surg*;n. 124: p. 334; author reply16-5. 2009
13. ASKAR, O.M.; Surgical anatomy of the aponeurotic expansions of the anterior abdominal wall. *Ann R Coll Surg Engl*; v. 59:p.313-21. 1977
14. FÖRSTEMANN, T.; TRZEWIK, J.; HOLSTE, J.; BATKE, B.; KONERDING, M.A.; WOLLOSCHHECK, T.; HARTUNG, C. Forces and deformations of the abdominal wall - A mechanical and geometrical approach to the linea alba. *Journal of Biomechanics* n.44 p.600–606. 2011

15. KORENKOV, M.; BECKERS, A.; KOEBKE, J.; LEFERING, R.; TILING, T.; TROIDL, H.; Biomechanical and morphological types of the linea alba and its possible role in the pathogenesis of midline incisional hernia. *Eur J Surg*; n.167: p.909-14. 2001
16. AXER, H.; VON KEYSERLINGK, D.G.; PRESCHER, A. Collagen fibers in linea alba and rectus sheaths. I. General scheme and morphological aspects. *J Surg Res*; n.96: p. 127-34. 2001
17. AXER, H.; VON KEYSERLINGK, D.G.; PRESCHER, A. Collagen fibers in linea alba and rectus sheaths. *J Surg Res*;n.96 p. 239-45. 2001
18. AGBAKWURU, E.A.; OLABANJI, J.K.; ALATISE, O.I.; OKWEREKWU, R.O.;ESIMAI, O.A.;Incisional Hernia in Women: Predisposing Factors and Management Where Mesh is not Readily Available *Libyan J Med.* n.1;4(2): p. 66-9 Jun. 2009
19. GRÄBEL, D.; PRESCHER, A.; FITZEK, S.; KEYSERLINGK, D.G.; AXER, H.; Anisotropy of Human Linea Alba: A Biomechanical Study. *Journal of Surgical Research* n. 124, p. 118–25. 2005
20. RATH, A.M.; ATTALI, P.; DUMAS, J.L.; GOLDLUST, D.; ZHANG, J.; CHEVREL, J.P.; The abdominal linea alba: an anatomo-radiologic and biomechanical study. *Surgical and Radiologic Anatomy.* n.18: p. 281–8. 1996.
21. KONERDINGA, M.A.; BOHNA, M.; WOLLOSCHECKA, T.; BATKEB,B.; HOLSTEB,J.L.; WOHLERTB, S.; TRZEWIKB, J.; FÖRSTEMANNNC, T.; HARTUNG, C; Maximum forces acting on the abdominal wall: Experimental validation of a theoretical modeling in a human cadaver study. *Medical Engineering & Physics.* n.33 p. 789–792. 2011.
22. MUYSOMS, E.; MISEREZ, M.; BERREVOET, F.; CAMPANELLI, G.; CHAMPAULT, G.G.; CHELALA, E.; DIETZ, U.A.;EKER, H.H.; EL NAKADI, I.; HAUTERS, P.; HIDALGO,P.; PASCUAL, M.; HOEFERLIN, A.; KLINGE, U.; MONTGOMERY, A.; SIMMERMACHER, R.K.J.; SIMONS, M.P.; MIETAN´SKI, M.S.; SOMMELING, C.; TOLLENS, T.; VIERENDEELS, T.; KINGSNORTH, A.; Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* n.13: p. 407–14. 2009
23. FACHINELLI, A.; TRINDADE, M.R.M.; Avaliação qualitativa e quantitativa do colágeno total, tipo I e III da linha alba em pacientes portadores de hérnia de parede abdominal anterior. *Langenbecks Arch Surg*; n. 392(4): p. 459-64. Jul 2007
24. WOLWACZ JR, I.; TRINDADE, M.R.M.; CERSKI, C.T.; O colágeno em fásia transversal de pacientes com hérnia inguinal direta submetidos à videolaparoscopia. *Acta Cir. Bras.*, v. 18, n. 3, June. 2003
25. MONTES, G.S.; JUNQUEIRA, L.C.U.; The use of the Picrosirius-polarization method for the study of biopathology of collagen. *Mem Isnt Osvaldo Cruz*; n. 86(Suppl. III): p.1-11. 1991
26. VAZ, M.; KREBS, R.K.; TRINDADE, E.N.; TRINDADE, M.R.; Fibroplasia after polypropylene mesh implantation for abdominal wall hernia repair in rats. *Acta Cir Bras*; n. 24: p.19-25. 2009

27. MICHOU, P.; GROLLEAU, J.L.; Eventrations abdominale. Prise en charge et stratégie dans l'approche du futur opéré. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique* Août; n.4(44). 1999
28. DIEGELMANN, R.F.; Collagen metabolism. *Wounds: Health Management Publications Inc.* n.13(5): p. 177-82.2000;
29. ROBBINS. *Patologia estrutural e funcional.* c4 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
30. RUBIN E, FARBER JL. *Patologia.* c3 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
31. JUNQUEIRA, L.C.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Arch Histol Jpn.*; n.41: p. 267-74. 1978
32. RAMOS-VARA, J.Á.; Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol*; n. 42(4): p.405-26.2005.DOI: 10.1354/vp.42-4-405.
33. ALVES, M.T.S.; ROMAN, L.C.M.; Study of the effect of different fixation times in formalina and methods of antigen retrieval in immnuohistochemistry. *J Bras Patol Med Lab*; n.41(1): p.43-9. 2005
34. ELLIS, H.; BUCKNALL, T.E.; COX, P.J. Abdominal incisions and their closure. *Curr Probl Surg.*; n.22(4): p.1-51. Apr 1985
35. BUCKNALL TE, COX PJ, ELLIS H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *Br Med J (Clin Res Ed).*; n. 284(6320): p.931-33. 1982
36. COX, P.J.; AUSOBSKY, J.R.; ELLIS, H.; POLLOCK, A.V.; Towards no incisional hernias: lateral paramedian versus midline incisions. *J R Soc Med.*; n. 79(12): p.711-712. Dec 1986
37. MUTWALI, I.M.;Incisional Hernia: Risk Factors, Incidence, Pathogenesis, Prevention and Complications. *Sch. J. App. Med. Sci.* n. 2(4E):p. 1491-1497. 2014.
38. ANDERSON, G.; BOLDISTON, C.; WOODS, S.; ET AL: A cost-effectiveness evaluation of three antimicrobial regimens for the prevention of infective complications after abdominal surgery. *Arch Surg*; n.131: p. 744-748. 1996
39. CRUSE, P.J.E.; FOORD, R.; The epidemiology of wound infection: A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am*; n.60: p.27-40. 1980
40. JARVIS, W.; Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.* n.17: p.552-557. 1996
41. CLARK, J.L. Ventral incisional hernia recurrence. *Journal of Surgical Research*, n. 99(1), p.33- 33. 2001.doi: 10.1006/jsre.2001.6093
42. CEYDELI, A.; RUCINSKI, J.; WISE, L. Finding the Best Abdominal Closure: An Evidence- based Review of the Literature. *Current Surgery.*n.62(2), p. 220-225. (2005) Doi:10.1016/j.cursur.2004.08.014.

43. AUGENSTEIN, V.A; ET AL. CeDAR: Carolinas Equation for Determining Associated Risks Journal of the American College of Surgeons. v. 221 n.4 p.65 – 66. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.145>.
44. OGDEN, C.; CARROLL, M.; CURTIN, L.; Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA; n.295:p.1549. 2006
45. RAMOS, F.Z.; SIGNORE, F.L.; RIBAS-FILHO, J.M.; THIELE, E.S.; DOBROWOLSKI, S.; SALLES JR, G.S.; FONSECA, V.R.C.D.; BARONCELLO, J.; Perfil epidemiológico de pacientes com hérnia incisional. ABCD Arq Bras Cir Dig; n.20(4): p.230-3. 2007
46. ROXO, C.D.P.; ROXO, A.C.W; LABANCA, L.; MARTINS, C.R.P.; Tratamento das hérnias incisionais nas abdominoplastias multifuncionais. Rev. Bras. Cir. Plást.; n.23(3): p.184-8. 2008
47. BENDER, E.; SELL, H.; Small bowel obstruction after laparoscopic cholecystectomy as a result of a Maydl's herniation of the small bowel through a trocar site. Surgery.;n.19(4): p. 480. 1996
48. SCOZZARI, G.; ZANINI, M.; CRAVERO, F.; PASSERA, R.; REBECCHI, F.; MORINO, M.;High incidence of trocar site hernia after laparoscopic or robotic Roux-en-Y gastric bypass.Surg Endosc.n. 28(10): p. 2890-8. Oct;2014. doi: 10.1007/s00464-014-3543-5. Epub 2014 May
49. BYRNE, TK.; Complications of surgery for obesity. Surg Clin North Am; n.81: p.1181–1193. 2001
50. MELO, R.M.; ABDALA, R.Z.; Hérniasda parede abdominal- Bases e Técnicas.Editora Látria: 2007.
51. YAHCHOUCY-CHOUILLARD, E.; OLIVIER, T.; PICONE, A.; ETIENNE, J.C.; FINGERHUT, A.; Incisional Hernias. Dig Surg; n.20: p. 3–9. 2003. DOI: 10.1159/000068850
52. VELJKOVIC R, PROTIC M, GLUHOVIC A, POTIC Z, MILOSEVIC Z, STOJADINOVIC A. Prospective clinical trial of factors predicting the early development of incisional hernia after midline laparotomy. J Am Coll Surg.;210(2):210-9.Feb 2010
53. HIDALGO MP, FERRERO EH, ORTIZ MA, CASTILLO JMF, HIDALGO AG. Incisional hernia in patients at risk: can it be prevented? Hernia, v.15, n. 4, p.371-5. 2011,
54. SORENSEN, L.T.; HEMMINGSEN, U.B.; KIRKEBY, L.T.; KALLEHAVE, F.; JORGENSEN, L.N.; Smoking is a risk factor for incisional hernia. Arch Surg. n.140(2): p.119-23. Feb 2005;
55. KLINGE U, ZHENG H, SI Z, ET AL: Expression of the extracellular matrix proteins collagen I, collagen III and fibronectin and matrix metalloproteinase- 1 and -13 in the skin of patients with inguinal hernia. Eur Surg Res n.31: p.480–490. 1999;
56. FRIEDMAN DW, BOYD CD, NORTON P, ET AL: Increases in type III collagen gene expression. and protein synthesis in patients with inguinal hernias. Ann Surg; n.218: p.754–760. 1993

57. CURRO, G.; CENTORRINO, T.; LOW, V.; SARRA, G.; NAVARRA, G.; Long-term Outcome with the Prophylactic Use of Polypropylene Mesh in Morbidly Obese Patients Undergoing Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* n.22: p.279–282. 2012.
58. TRINDADE, E.N.; TRINDADE, M.R.M.; The use of mesh and collagen in incisional hernias. *Hernia* n.11: p. 83-84. 2007.
59. CULBERTSON, E.J.; XING, L.; WEN, Y.; FRANZ, M.G.; ARBOR, A.; Loss of mechanical strain impairs abdominal wall fibroblast proliferation, orientation, and collagen contraction function. *Surgery*; n.150: p.410-7. 2011.
60. KRPATA, D.M.; CRISS, C.N.; GAO, Y.; SADAVA, E.E.; ANDERSON, J.M.; NOVITSKY, Y.W.; ROSEN, M.J.; Effects of weight reduction surgery on the abdominal wall fascial wound healing process. *Journal of Surgical Research* n.184 p. 78 - 83. 2013
61. FISCHER, J.P.; WINK, J.D.; TUGGLE, C.T.; NELSON, J.A.; KOVACH, S.J.; Wound risk assessment in ventral hernia repair: generation and internal validation of a risk stratification system using the ACS-NSQIP. *Hernia* n.19: p.103–111. 2015.
62. CALVI, E.N.C.; NAHAS, F.X.; BARBOSA, M.V.; CALIL, J.A.; IHARA, S.S.M.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L.M.; Collagen fibers in the rectus abdominis muscle of cadavers of different age. *Hernia* n.18: p.527–533 2014
63. CAGLIA, P.; TRACIA, A.; BORZÌ, L.; AMODEO, L.; TRACIA, L.; VEROUX, M.; AMODEO, C.; Incisional hernia in the elderly: Risk factors and clinical considerations. *International Journal of Surgery* n.12 p.164-69. 2014
64. ITATSU, K.; YOKOYAMA, Y.; SUGAWARA, G.; KUBOTA, H.; TOJIMA, Y.; KURUMIYA, Y.; KONO, H.; YAMAMOTO, H.; ANDO, M.; NAGINO, M.; Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. *BJS* n.101: p. 1439–1447. 2014
65. PETTER-PUCHNER, A.H.; FORTELYNY, R.H.; GRUBER-BLUM, S.; REDL, H.; DIETZ, U.; The future of stem cell therapy in hernia and abdominal wall Repair. *Hernia* n.19: p.25–31. 2015
66. FACHINELLI, A.; TRINDADE, M.R.; FACHINELLI, FA. Elastic fibers in the anterior abdominal wall. *Hernia*. n.15(4): p.409-15. Aug. 2011. doi: 10.1007/s10029-011-0804-2.
67. SECRETTI T. Distribuição dos Homicídios em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2007: Contexto Sócio-Espacial e Fatores Determinantes. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.

9. Apêndices



Figura 6: Incisão mediana em cadáver. Aspecto da linha alba.



Figura 7: Paciente do grupo Obesidade antes do procedimento cirúrgico.

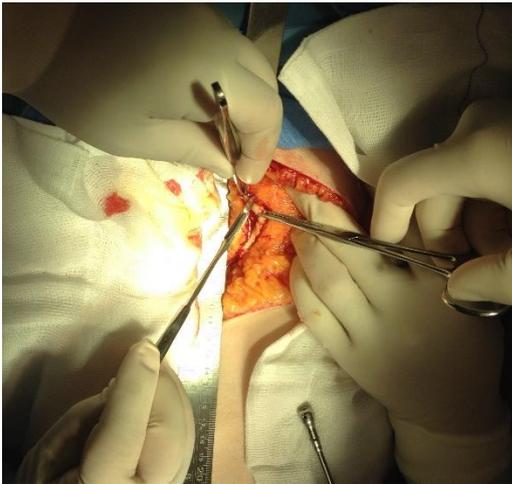


Figura 8: Biópsia em paciente do grupo Obesidade. Linha alba.

9.1 Medidas gerais

Tabela 1: **Dados demográficos e características da amostra dos dois grupos.**

Características dos grupos	Obesidade (média ± desvio-padrão)	Cadáver (média ± desvio-padrão)
Idade (anos)	44,11±9,9	32,7±7,05
Sexo (feminino) (n° / %)	36 - 81,8%	8- 18,2%
Peso (kg)	128,7±23,02	69,96±6,82
IMC(kg/m ²)	48,89±6,50	23,98±1,17
Excesso de peso	62,89±19,13	-
Diabetes (n° / %)	18 -40,9%	-
DPOC/Asma (n° / %)	5 – 11,4%	-
SAHOS (apneia do sono (n/%)	19 – 43,2%	-
Hipotireoidismo (n° / %)	9 – 20,5%	-
História de Tabagismo (Não/%)	32 – 72,7%	-
Gestação (número)	1,48±1,83	-
Total N (88)	44	44

^amédia ^bdesvio-padrão ^c(peso dia da cirurgia - peso estimado IMC=25)

Tabela 2: **Dados antropométricos da amostra dos dois grupos.**

Medidas antropométricas dos grupos	Obesidade (média ±desvio-padrão)	Cadáver(média ± desvio-padrão)	P ^b
Altura (cm)	162,36±7,64	170,62±7,49	<0,01 ^a
IMC (kg/m ²)	48,89±6,50	23,98±1,17	<0,01 ^a
Circunferência Abdominal(cm)	136,76±13,55	80,06±6,82	<0,01 ^a
Circunferência Cervical (cm)	42,57±4,20	36,57±2,05	<0,01 ^a
Circunferência Cintura (cm)	121,45±12,16	78,41±6,34	<0,01 ^a
Circunferência Quadril(cm)	139,33±15,58	90,26±7,72	<0,01 ^a
Circunferência Braquial(cm)	41,66±4,89	27,33±3,62	<0,01 ^a
Espessura subcutâneo(cm)	4,87±0,91	1,94±0,61	0,007 ^a
Total N (88)	44	44	

^a Teste U não-paramétrico de Mann-Whitney para amostras independentes.

^b Nível de significância p<0,05.

9.2 Colágeno

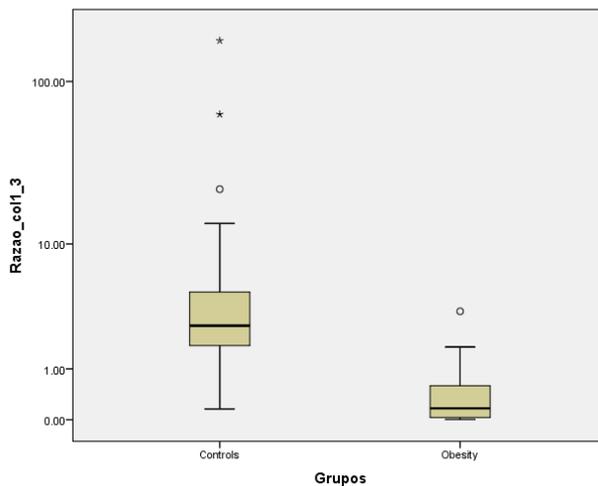


Gráfico 1: Comparativo dos grupos Obesidade e Cadáver na razão do colágeno tipo I/III. Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes mostra diferença significativa de maior quantidade de colágeno no grupo Controle em comparação com o grupo de obesos, com p<0,001.

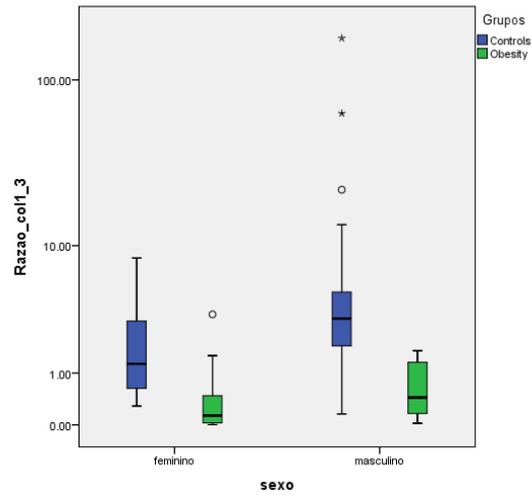


Gráfico 2: Comparativo dos grupos Obesidade e Cadáver na razão do colágeno tipo I/III distribuído pelos gêneros.

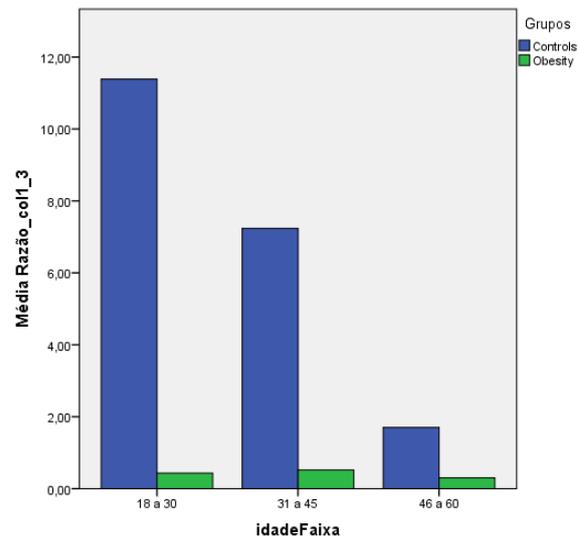


Gráfico 3: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente à razão do colágeno tipo I/III.

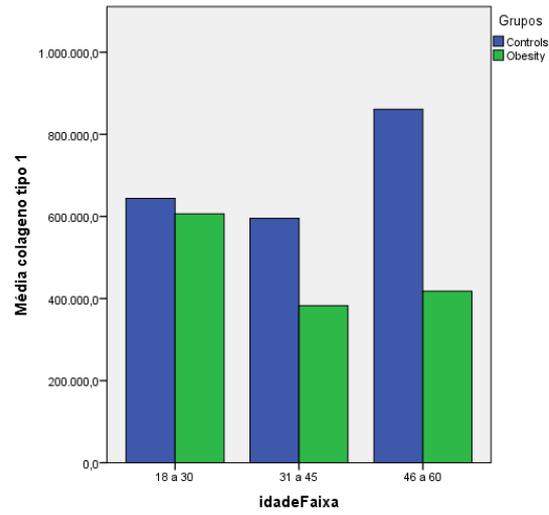


Gráfico 4: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente ao colágeno tipo I.

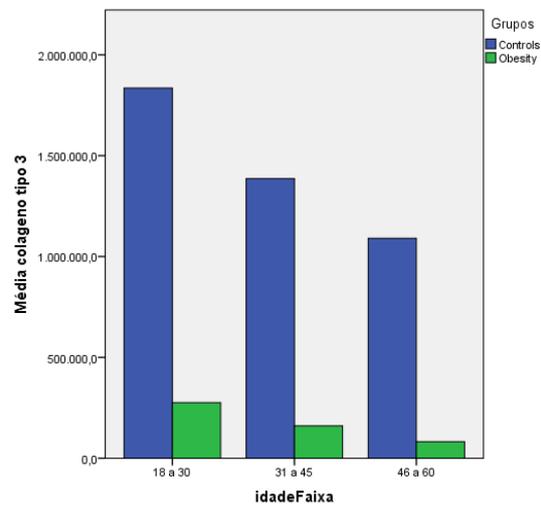


Gráfico 5: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente ao colágeno tipo III.

10. Anexos

10.1 Artigo enviado a revista

Avaliação de colágeno da linha alba em pacientes obesos mórbidos

Resumo

INTRODUÇÃO: A avaliação do colágeno na parede abdominal é cada vez mais estudada, em virtude da relevância do colágeno no processo cicatricial após laparotomias. O aumento da população obesa mórbida requer conhecimento da parede abdominal a fim de evitar complicações pós-operatórias relacionadas à obesidade.

OBJETIVO: Avaliar a quantidade de colágeno na linha alba de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica aberta no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e comparar com a de cadáveres não-obesos.

MATERIAL E MÉTODO: Estudo que avaliou dois grupos, com total de 88 amostras da aponeurose da linha alba abdominal, divididas em 44 amostras de pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica e 44 amostras de cadáveres não-obesos. As amostras foram retiradas da linha alba abdominal no período de 2013 a 2014 e inicialmente foram separadas conforme faixas etárias (18-30, 31-45 e 46-60), gênero, medidas de IMC, circunferência abdominal e cervical e espessura do subcutâneo do indivíduo. Foi coletado material para biópsia da linha alba supraumbilical para análise de imuno-histoquímica, diferenciando o colágeno tipo I e III e sua relação de tipo I/III. Utilizou-se o programa de contagem de pixels ImageProPlus[®], que mensurou a quantidade do colágeno. Foi realizada análise estatística com SPSS[®], com nível de significância estatística de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Todas as biópsias foram utilizadas no estudo. Em um total de 88 amostras, a avaliação da característica do grupo Obesidade teve idade média \pm desvio-padrão $44,11 \pm 9,90$ anos, faixa etária de 18-30 anos com 3 (6,8%) obesos, 31-45 com 22 (50%) obesos e 46-60 anos com 19 (43,1%) obesos. O gênero feminino apresentou predomínio, com 36 (81,8%) pacientes; IMC (Kg/m^2) $48,81 \pm 6,5$, circunferência abdominal (cm) $136,761 \pm 13,55$, espessura do subcutâneo (cm) $4,873 \pm 0,916$. A quantidade de colágeno tipo I foi $134683,3 \pm 206657,4$. A de colágeno tipo III foi $413137,2 \pm 283656,1$. A razão do colágeno tipo I/III foi $0,419 \pm 0,636$. Considerando-se faixas de idade, gênero e IMC, foram constatadas diferenças estatísticas em todas as análises quando comparadas com as dos cadáveres.

CONCLUSÃO: A amostra composta de pacientes obesos mórbidos teve uma quantidade de colágeno na linha alba da região supraumbilical menor que a do grupo controle quando comparada com a de cadáveres não-obesos na mesma faixa etária.

Palavras-chave: obesidade, colágeno, linha alba.

Assessment of collagen of the linea alba in morbidly obese patients

Abstract

INTRODUCTION: The evaluation of collagen in the abdominal wall has been increasingly studied because of the relevance on collagen in the healing process after laparotomy. The increase in morbidly obese population requires knowledge of abdominal wall to prevent post-operative complications related to obesity.

PURPOSE: To evaluate the amount of collagen in the linea alba of patients undergoing open bariatric surgery at Hospital de Clinicas de Porto Alegre and compare it with non-obese cadavers'.

METHODS: Study evaluating 88 samples of aponeurosis from abdominal linea alba of 44 obese patients and 44 non-obese cadavers. The samples were collected in 2013 and 2104, and were sorted according to age (18-30, 31-45 and 46-60), gender, BMI, waist and cervical circumference, and subcutaneous tissue thickness. Material for biopsy was collected from the supraumbilical region of the linea alba for immunohistochemical analysis differentiating collagen type 1 and type 3 and the 1/3 ratio. ImagePro Plus pixel counting software was used to measure the amount of collagen. SPSS® statistical analysis was performed with statistical significance level of $p < 0.05$ was performed.

RESULTS: All biopsies were used in the study. In a total of 88 samples, the evaluation of the Obesity group evidenced mean age \pm standard deviation 44.11 ± 9.90 years, 18-30 age group with 3 (6.8%) obese individuals, 31-45 with 22 (50%) and 46-60 with 19 (43.1%). Females had a prevalence of 36 (81.8%) patients; BMI (kg / m^2) 48.81 ± 6.5 , waist circumference (cm) 136.761 ± 13.55 , subcutaneous tissue thickness (cm) 4.873 ± 0.916 . Considering age groups, gender and BMI, there were statistical differences in all tests when compared with the cadavers.

CONCLUSION: The amount of collagen in the linea alba above the umbilical region in the morbidly obese patients was smaller than in the non-obese cadavers in the same age group.

Keywords: obesity, collagen, linea alba.

INTRODUÇÃO: O reparo das hérnias da parede abdominal continua sendo a operação mais frequente para o cirurgião geral. Durante muito tempo, inúmeros estudos foram desenvolvidos na busca das causas e do melhor método de tratamento.¹ As causas de falha na aproximação da parede abdominal são importantes tópicos de pesquisa.² A incidência de defeitos de parede abdominal em pacientes obesos é elevada, chegando a 30% após laparotomias. Desse modo, identificar os fatores que podem influenciar o grau de força e de resistência da parede abdominal de pacientes com índice de massa corporal elevado - acima de 35 Kg/m^2 - e possíveis eventrações no pós-operatório torna-se fundamental para o cirurgião³. A substituição de matriz estrutural da parede

abdominal com colágeno tipo I pelo colágeno tipo III já foi descrita como causa de hérnias em região inguinal⁴⁻⁵. Entretanto, até o momento, não foram estabelecidas a quantidade e estratificações em pacientes obesos e suas estratificações na região supraumbilical. O presente estudo pretende identificar o tipo de colágeno da parede anterior dos pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico bariátrico em um hospital público de Porto Alegre.

MATERIAL E MÉTODOS: O presente estudo é um caso-controle com casos incidentais. Foram analisadas amostras de linha alba de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com indicação de cirurgia bariátrica e de cadáveres não-obesos do Departamento Médico Legal de Porto Alegre. O protocolo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o parecer de número 269.331/2013. Houve também a aprovação do protocolo e liberação para execução do estudo por parte do Departamento Científico do Departamento Médico Legal de Porto Alegre. A amostra do estudo foi composta por dois grupos. O número de indivíduos de cada grupo foi estipulado pelo cálculo de amostra baseado no estudo de Fachinelli, no qual foi estabelecida a necessidade de mensurar uma diferença mínima de 80 pixels entre o colágeno total de pacientes obesos e de controles, com um desvio-padrão de 131 pixels.⁶ Considerando um poder estatístico de 80% e um nível de significância de $\alpha=0,05$, são necessários no mínimo 44 sujeitos em cada grupo, totalizando 88 indivíduos analisados. O grupo Obesidade é composto por 44 pacientes que realizaram cirurgia de gastroplastia com derivação em Y de Roux no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de março de 2013 a dezembro de 2014. *Critérios de inclusão:* Pacientes atendidos no ambulatório de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que concordem com o TCLE; Pacientes com diagnóstico de Obesidade Mórbida e com indicação de cirurgia bariátrica (IMC>40 ou IMC>35 com comorbidades); Pacientes maiores de 18 anos e menores de 60 anos. *Critérios de Exclusão:* Pacientes submetidos à cirurgia prévia na linha alba supraumbilical; Pacientes com deformidades ou lesões na parede anterior; Pacientes com doenças degenerativas; Pacientes portadores da Síndrome de Marfan, Osteogenesis Imperfecta e Síndrome de Ehlers-Danlos. O grupo Cadáver é composto de 44 cadáveres do Departamento Médico Legal de Porto Alegre. *Critérios de inclusão:* Indivíduos com até 12 horas de falecimento; Indivíduos maiores de 18 anos e menores de 60 anos; Indivíduos com IMC maior de 18 Kg/m² e menor de 25 Kg/m². *Critérios de Exclusão:* Pacientes submetidos à cirurgia prévia na linha alba supraumbilical; Pacientes com deformidades ou lesões na parede anterior; Pacientes com doenças degenerativas; Pacientes portadores da Síndrome de Marfan, Osteogenesis Imperfecta e Síndrome de Ehlers-Danlos. O estudo foi composto de análise do colágeno da parede anterior do abdome junto à incisão laparotômica durante o procedimento de gastroplastia com derivação intestinal em Y de Roux. A coleta da amostra da linha alba, de tamanho 1 cm x 1 cm, foi realizada na incisão do procedimento cirúrgico em linha média a partir de 5 cm do ângulo do processo xifoide (Figura 1). A amostra foi armazenada em solução de formalina para fixação e posterior estudo histoquímico. O método de coloração empregado neste trabalho foi o de imuno-histoquímica. Cada amostra do estudo resultou

em duas lâminas: uma lâmina de imuno-histoquímica para colágeno tipo I e uma lâmina de imuno-histoquímica para colágeno tipo III. Foi produzido e corado um total de 176 lâminas.⁷

A avaliação quantitativa e qualitativa dos colágenos tipos I e III foi realizada por meio de imuno-histoquímica, método indireto, com a utilização do Anticorpo Policlonal Anticolágeno Tipo I (PA1-85317) e do Anticorpo Policlonal Anticolágeno Tipo III (PA1-85314). Utilizou-se um sistema de imagens composto por um microscópio Olympus (Tóquio, Japão) com uma videocâmera Sony (Tóquio, Japão) acoplada. O sinal de vídeo foi digitalizado em 32 bits em um computador pessoal com uma resolução de 1280 (horizontal) por 960 (vertical) pixels e 24 milhões de cores. O software empregado foi Q-Capture Pro 5.1. Foram digitalizados 10 campos de 400 vezes de aumento por lâmina, num total de 1760 imagens digitalizadas sob a forma de arquivos de extensão tiff. As imagens digitalizadas foram analisadas utilizando-se o Programa Aplicativo Image Pro-Plus, versão 3.1 (Media Cybernetics, Silver Spring, U.S.A.). Na análise estatística, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas com distribuição assimétrica; para as variáveis contínuas com distribuição normal, foi usado o teste t de Student. As análises com $p < 0.05$ para a magnitude das diferenças estatisticamente significativas foram consideradas. O SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 22.0 foi usado para análise dos dados.

RESULTADOS: O estudo foi conduzido até a totalização das amostras de cada grupo. Não houve complicações cirúrgicas no grupo de pacientes obesos pela coleta da amostra tecidual. As análises descritivas de cada grupo foram apresentadas em média e desvio-padrão, com suas respectivas porcentagens, na Tabela 1.

A medida inicial de caracterização das amostras dos grupos envolvidos mostra um perfil do grupo Obesidade com média e desvio-padrão de idade, em anos, de $44,11 \pm 9,9$. Houve predomínio do gênero feminino, com presença de 36 (81,8%) indivíduos com peso, em Kg, de $128,7 \pm 23,02$, totalizando um IMC (Kg/m^2) de $48,89 \pm 6,50$. O excesso de peso (peso anterior à cirurgia – correspondente ao $\text{IMC}=25$ de sua altura) teve como média e desvio-padrão $62,89 \pm 19,13$ kg, respectivamente. O grupo com cadáveres apresentou um predomínio do gênero masculino, com 36 (81,8%) dos casos, média e desvio-padrão de idade $32,7 \pm 7,05$, com peso de $69,96 \pm 6,82$ e IMC de $23,98 \pm 1,17$ (Tabela 1).

No que se refere às comorbidades, no grupo Obesidade, durante o exame pré-operatório, encontraram-se apenas dois (4,5%) pacientes hígidos, sendo que 42 (95,5%) pacientes do total de 44 tinham pelo menos uma comorbidade, com destaque para hipertensão arterial sistêmica (HAS) em 38 (86,4%) dos pacientes, diabetes *mellitus* em 18 (40,9%) e história de tabagismo. No que se refere ao tabagismo, 10 (22,72%) pacientes disseram ter cessado o tabagismo havia mais de dois anos, dois (4,54%) pacientes cessaram de um ano até três meses antes da cirurgia e 32 (72,72%) negavam contato com tabagismo. Dentre os pacientes com história de doenças pulmonares crônicas, incluindo asma, apenas cinco (11,4%) eram usuárias de corticoide nasal em dose baixa, $< 100\text{mcg}$ por dia, e 19 (43,2%) pacientes tinham sintomas de apneia do sono. Hipotireoidismo esteve presente em nove (20,5%) pacientes, e o número de gestações teve média e desvio-padrão de $1,48 \pm 1,83$ por paciente.

No grupo Controle, foram excluídos os pacientes com história de comorbidades, incluindo tabagismo e gestação (Tabela 1).

As medidas antropométricas foram utilizadas para diferenciar o padrão de distribuição do peso e gordura nos dois grupos. O grupo Obesidade apresentou em todas as mensurações diferenças estatisticamente significativas, incluindo altura com média e desvio-padrão de $170,62 \pm 7,49$ versus $162,36 \pm 7,64$, em cm, com $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Cadáver. Seguiram-se as análises de IMC, com índices de $48,89 \pm 6,50$ versus $23,98 \pm 1,17$ Kg/m², com $p < 0,01$. As medidas de circunferência abdominal, em cm ($136,76 \pm 13,55$ versus $80,06 \pm 6,82$), circunferência cervical ($42,57 \pm 4,20$ versus $36,57 \pm 2,05$), circunferência braquial ($41,66 \pm 4,89$ versus $27,33 \pm 3,62$), circunferência da cintura ($121,45 \pm 12,16$ versus $78,41 \pm 6,34$) e circunferência do quadril ($139,33 \pm 15,58$ versus $90,26 \pm 7,72$) obtiveram diferença estatística significativa para $p < 0,01$ nos grupos Obesidade e Cadáver, respectivamente. A espessura da gordura do subcutâneo no local da biópsia para abordagem da linha alba no grupo Obesidade, com média e desvio-padrão em cm, alcançou $4,87 \pm 0,91$ versus $1,94 \pm 0,61$ do grupo Cadáver, apresentando um $p = 0,007$ (Tabela 2).

A contagem do colágeno foi feita por meio do programa ImageProPlus[®] a partir de fotografias obtidas mediante microscopia 400x, que captura a imagem e a transforma em pixels, 1200 por campo de amostra. O grupo Obesidade apresentou uma média e desvio-padrão de $134683,3 \pm 206657,4$ pixels na amostra de colágeno tipo I, $413137,2 \pm 283656,1$ pixels na amostra de colágeno tipo III e $0,419 \pm 0,636$ para a razão do colágeno tipo I/III. Já o grupo Controle apresentou uma quantidade média com desvio-padrão, de $1587378,8 \pm 719527,5$ pixels para o colágeno tipo I, uma média de $630629,1 \pm 396242$ para o colágeno tipo III e a razão do colágeno tipo I/III com $8,96 \pm 27,49$ pixels. Quando comparados utilizando o Teste U de Mann-Whitney, este mostrou a diferença estatística significativa de $p < 0,001$ nas amostras do colágeno tipo III e razão dos colágenos tipo I/III e ainda um $p = 0,03$ no colágeno do tipo I. Quando comparados os grupos Obesidade e Cadáver, o grupo Obesidade apresentou uma contagem menor de colágeno do tipo I nas três amostras; utilizando-se o Teste U de Mann-Whitney, este mostrou a diferença estatística significativa de $p < 0,001$ nas amostras do colágeno tipo III e razão dos colágenos tipo I/III e, ainda, um $p = 0,03$ no colágeno do tipo I (Gráfico 1).

A análise dos colágenos propriamente ditos seguiu na tentativa de elucidar se havia diferenças entre as amostras do mesmo gênero. Na comparação entre a quantidade de colágeno no sexo feminino, utilizamos o Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes com o colágeno tipo III, e a razão dos colágenos tipo I/III apresentou diferença estatística significativa, com a contagem maior no grupo Controle para um $p < 0,001$ e o colágeno tipo I com $p = 0,011$. No gênero masculino, houve diferença estatística significativa apenas no colágeno tipo III e na razão dos colágenos tipo I/III, com $p < 0,01$; não houve diferença estatística na contagem de colágeno do tipo I, com $p = 0,068$ (Gráfico 2). Optamos por estratificar por faixas etárias para uma análise detalhada do colágeno dos grupos. O primeiro grupo, com idades variando de 18 a 30 anos, apresentou, no grupo Obesidade, três (6,8%) pacientes versus 21 (47,7%) nos cadáveres. No grupo de 31 a 45 anos, foram 22 (50%) versus 21 (47,7%). Já no grupo de 46 a 60 anos, foram identificados 19 (43,2%) versus dois (4,5%) indivíduos no grupo cadáver. Utilizando-se o Teste U de Mann-Whitney nas análises do colágeno tipo III e razão

I/III do grupo 18-30, evidenciou-se diferença estatística significativa, com $p=0,06$, mas não no colágeno tipo I, com $p=0,965$ (Gráfico 3). A mesma análise foi realizada para os demais grupos, apresentando diferença no grupo 31-45 para o colágeno tipo III e razão dos colágenos tipo I/III, mas sem diferença estatística na análise do colágeno tipo I, com $p=0,052$ (Gráfico 4). Entre os indivíduos com idade mais elevada (46-60 anos), manteve-se a mesma identificação de menor quantidade de colágeno no grupo Obesidade em comparação com os cadáveres, em relação ao colágeno tipo III e à razão I/III, com $p=0,023$ e $p=0,042$, respectivamente, mas não foi evidenciada diferença na contagem de colágeno do tipo I, com $p=0,188$ (Gráfico 5). As comorbidades dos pacientes do grupo Obesidade não apresentaram diferença estatística significativa quando comparadas às quantidades de colágeno tipo I, tipo III e razão I/III, considerando-se a presença de HAS, DM, DPOC, SAHOS, hipotireoidismo, tabagismo e número de gestações.

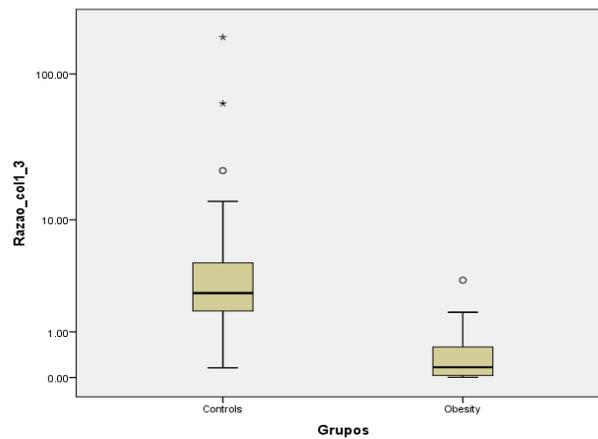


Gráfico 1: Comparativo dos grupos Obesidade vs Cadáver na razão do colágeno tipo I/III. Teste U de Mann-Whitney para amostras independentes mostra diferença significativa de maior quantidade de colágeno no grupo controle em comparação com obesos, com $p<0,001$.

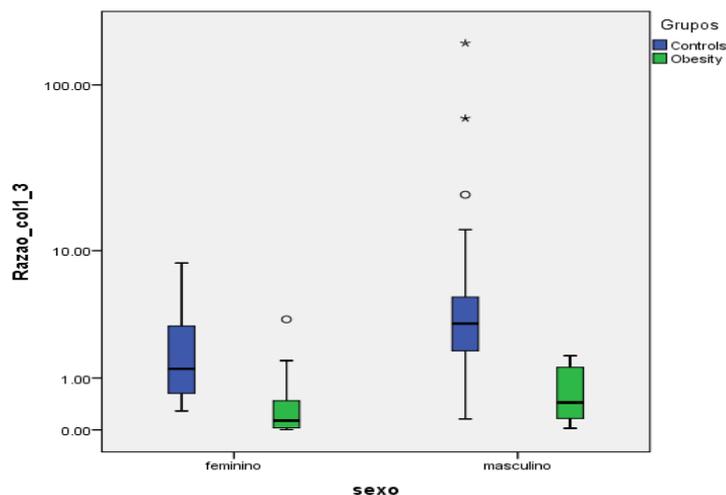


Gráfico 2: Comparativo dos grupos Obesidade e Controle na razão dos colágenos tipos I/III distribuídos pelos gêneros.

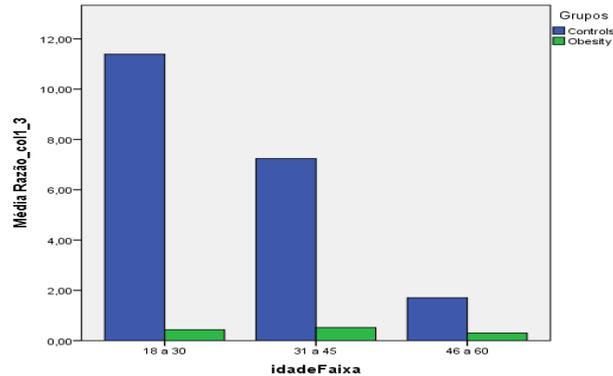


Gráfico 3: Comparativo de grupos com faixa de idade correspondente à razão dos colágenos tipos I/III.

DISCUSSÃO: O colágeno continua sendo estudado para avaliação de fechamento adequado de laparotomia e no reparo das hérnias da parede abdominal. O estudo mostra uma diminuição na quantidade total e, em particular, uma queda do colágeno de tipo I e III, bem como na razão dos tipos I/III, o que pode apontar um fator de risco para defeitos de fechamento da parede, mesmo em situações como a laparoscopia e a robótica.

Para os pacientes considerados de alto risco, seja pelo IMC elevado, gênero feminino ou idade avançada, têm-se considerado alternativas de fechamento com reforços ou técnicas com uso de telas e, ainda em desenvolvimento, as células-tronco com reforço em situações especiais como no caso do paciente submetido ao procedimento bariátrico de desenvolver hérnia incisional, que pode se aproximar de 30% quando comparado com a população não-obesa, que varia até 15%.¹¹

No processo de síntese da ferida, ocorre um aumento de colágeno tipo III para evoluir para tipo I, com densidade e estrutura mais fortes devido ao tipo de ligação celular. Assim, é importante o acompanhamento do paciente obeso quando este apresenta um déficit da quantidade de colágeno e ainda há uma perda ponderal programada para um período relativamente curto (dois anos), chegando a mais de 50% do excesso de peso.^{12,13,14}

Vários estudos^{15,16,17} utilizaram a obesidade como fator de risco independente para desenvolvimento de complicações pós-operatórias precoces e tardias. Modelos de regressão linear mostram que a obesidade altera a cicatrização da ferida e eleva índices de infecção de sítio cirúrgico; além disso, a espessura de gordura do subcutâneo parece influenciar essas taxas, corroborando nossos achados, em que houve diferença estatística significativa na diminuição de colágeno e aumento da espessura do subcutâneo nos pacientes obesos quando comparados com os cadáveres não-obesos.

O estudo em cadáveres do sexo masculino foi dividido em duas faixas etárias amplas (18-30 anos e 31-60 anos), apresentando resultados semelhantes na composição do colágeno na LA na região supra e infraumbilical, comparados com os resultados dos grupos deste estudo. A diminuição da quantidade de colágeno do tipo I e III foi observada no grupo de idade mais avançada, reforçando a tese do enfraquecimento da parede abdominal ao longo dos anos, mesmo em pacientes não estratificados pelos fatores de risco.¹⁸ Mesmo em artigos que apontam a hérnia incisional já presente, a idade entra como fator de risco para eventos negativos no pós-operatório^{19,20}

A característica de cada gênero influencia a disposição das fibras anisotrópicas, as forças de tração em diferentes sentidos ao longo da LA e, inclusive, a fase cicatricial após a incisão na linha média. O

sexo feminino é descrito como fator de risco aumentado em estudo com mais de 4 mil pacientes, que ainda inclui os IMC e espessura do tecido subcutâneo. Na amostra aqui descrita, houve diferença significativa na quantidade de colágeno do tipo I e do tipo III e na razão I/ III quando comparados com os casos do sexo masculino e mesmo entre obesos e não-obesos do mesmo gênero, orientando para um alto risco de defeitos na síntese da parede abdominal em mulheres obesas mórbidas, que representa uma parte da população em crescimento mundial.¹⁷

Essas considerações refletem um grupo de alto risco de defeitos na parede após um procedimento, requerendo a procura de alternativas para minimizar os efeitos negativos. Alternativas como uso de telas profiláticas estão em discussão há vários anos, com desfechos favoráveis e deletérios em vários estudos.^{21,22,11,12}

Em resposta às alternativas para o fechamento adequado da parede abdominal em pacientes de alto risco para hérnia incisional, devem ser pesquisadas formas de fornecer substrato para a síntese da parede, que poderia ser o advento de células-tronco mesenquimais. Entretanto, ainda não dispomos de resultados que possam desempenhar um papel seguro na reparação da parede abdominal ou seu uso profilático.²³ Algumas limitações do estudo podem ser mais bem avaliadas em ensaios clínicos randomizados para avaliação em longo prazo, com acompanhamento dos pacientes para o desenvolvimento ou não de hérnias incisionais no pós-operatório.

CONCLUSÃO: A amostra composta de pacientes obesos mórbidos teve uma quantidade de colágeno na linha alba da região supraumbilical menor que a do grupo controle quando comparada a cadáveres não-obesos na mesma faixa etária.

REFERÊNCIAS:

1. NOVITSKY, Y.W.; HARRELL, A.G.; HOPE, W.W.; KERCHER, K.W.; HENIFORD, B.T.; Meshes in hernia repair. *Surg Technol Int*, n16, p.123-7. 2007
2. GREVIOUS, M.A.; COHEN, M. ; JEAN-PIERRE, F.; HERRMAN, G.E. ; The use of prosthetic in abdominal wall reconstruction.*Clin Plast Surg*. n.33(2):p.181-97. Apr 2006
3. DEBORD, J.R; The historical development of prosthetics hernia surgery. *Surg Clin North Am*; n.78(6):p.973-1006. Dec 1998
4. ENGELSMAN, A.F.; VAN DAM, G.M.; VAN DER MEI, H.C.; BUSSCHER, H.J.; PLOEQ, R.J.; In vivo evaluation of bacterial infection involving morphologically different surgical meshes. *Ann Surg*. 27 Oct; 2009
5. MEYER, A.L.M.; BERGER, E.; MONTEIRO, J.R.O.; ALONSO, P.A.; STAVALE, J.N.; GONÇALVES, M.P.S.; Quantitative and qualitative analysis of collagen types in the fascia transversalis of inguinal hernia patients *Arq Gastroenterol* v. 44. no.3 – jul./set. 2007.
6. FACHINELLI, A.; TRINDADE, M.R.M.; Avaliação qualitativa e quantitativa do colágeno total, tipo I e III da linha alba em pacientes portadores de hérnia de parede abdominal anterior. *Langenbecks Arch Surg*; n. 392(4): p. 459-64. Jul 2007
7. WOLWACZ JR, I.; TRINDADE, M.R.M.; CERSKI, C.T.; O colágeno em fásia transversal de pacientes com hérnia inguinal direta submetidos à videolaparoscopia. *Acta Cir. Bras.*, v. 18, n. 3, June. 2003.
8. MUTWALI, I.M.;Incisional Hernia: Risk Factors, Incidence, Pathogenesis, Prevention and Complications. *Sch. J. App. Med. Sci*. n. 2(4E):p. 1491-1497. 2014.
9. AUGENSTEIN, V.A; ET AL. CeDAR: Carolinas Equation for Determining Associated Risks *Journal of the American College of Surgeons*. v.221 n.4 p.65 – 66. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.07.145>.

10. RAMOS, F.Z.; SIGNORE, F.L.; RIBAS-FILHO, J.M.; THIELE, E.S.; DOBROWOLSKI, S.; SALLES JR, G.S.; FONSECA, V.R.C.D.; BARONCELLO, J.; Perfil epidemiológico de pacientes com hérnia incisional. *ABCD Arq Bras Cir Dig*; n.20(4): p.230-3. 2007
11. CURRO, G.; CENTORRINO, T.; LOW, V.; SARRA, G.; NAVARRA, G.; Long-term Outcome with the Prophylactic Use of Polypropylene Mesh in Morbidly Obese Patients Undergoing Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* n.22: p.279–282. 2012.
12. TRINDADE, E.N.; TRINDADE, M.R.M.; The use of mesh and collagen in incisional hernias. *Hernia* n.11: p. 83-84. 2007.
13. CULBERTSON, E.J.; XING, L.; WEN, Y.; FRANZ, M.G.; ARBOR, A.; Loss of mechanical strain impairs abdominal wall fibroblast proliferation, orientation, and collagen contraction function. *Surgery*; n.150: p.410-7. 2011.
14. KRPATA, D.M.; CRISS, C.N.; GAO, Y.; SADAVA, E.E.; ANDERSON, J.M.; NOVITSKY, Y.W.; ROSEN, M.J.; Effects of weight reduction surgery on the abdominal wall fascial wound healing process. *Journal of Surgical Research* n.184 p. 78 - 83. 2013
15. VELJKOVIC R, PROTIC M, GLUHOVIC A, POTIC Z, MILOSEVIC Z, STOJADINOVIC A. Prospective clinical trial of factors predicting the early development of incisional hernia after midline laparotomy. *J Am Coll Surg*.;210(2):210-9. Feb 2010
16. FISCHER, J.P.; WINK, J.D.; TUGGLE, C.T.; NELSON, J.A.; KOVACH, S.J.; Wound risk assessment in ventral hernia repair: generation and internal validation of a risk stratification system using the ACS-NSQIP. *Hernia* n.19: p.103–111. 2015.
17. ITATSU, K.; YOKOYAMA, Y.; SUGAWARA, G.; KUBOTA, H.; TOJIMA, Y.; KURUMIYA, Y.; KONO, H.; YAMAMOTO. H.; ANDO, M.; NAGINO, M.; Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. *BJS* n.101: p. 1439–1447. 2014
18. CALVI, E.N.C.; NAHAS, F.X.; BARBOSA, M.V.; CALIL, J.A.; IHARA, S.S.M.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L.M.; Collagen fibers in the rectus abdominis muscle of cadavers of different age. *Hernia* n.18: p.527–533. 2014
19. KONERDINGA, M.A.; BOHNA, M.; WOLLOSCHHECKA, T.; BATKEB,B.; HOLSTEB,J.L.; WOHLERTB, S.; TRZEWIKB, J.; FÖRSTEMANN, T.; HARTUNG, C; Maximum forces acting on the abdominal wall: Experimental validation of a theoretical modeling in a human cadaver study. *Medical Engineering & Physics*. n.33 p. 789–792. 2011
20. CAGLIA, P.; TRACIA, A.; BORZI, L.; AMODEO, L.; TRACIA, L.; VEROUX, M.; AMODEO, C.; Incisional hernia in the elderly: Risk factors and clinical considerations. *International Journal of Surgery* n.12 p.164-69. 2014
21. SCOZZARI, G.; ZANINI, M.; CRAVERO, F.; PASSERA, R.; REBECCHI, F.; MORINO, M.; High incidence of trocar site hernia after laparoscopic or robotic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. n. 28(10): p. 2890-8. Oct; 2014. doi: 10.1007/s00464-014-3543-5. Epub 2014 May
22. KLINGE U, ZHENG H, SI Z, ET AL: Expression of the extracellular matrix proteins collagen I, collagen III and fibronectin and matrix metalloproteinase- 1 and -13 in the skin of patients with inguinal hernia. *Eur Surg Res* n.31: p.480– 490. 1999;
23. PETTER-PUCHNER, A.H.; FORTELYNY, R.H.; GRUBER-BLUM, S.; REDL, H.; DIETZ, U.; The future of stem cell therapy in hernia and abdominal wall Repair. *Hernia* n.19: p.25–31. 2015

CIP - Catalogação na Publicação

Machado Grossi, Joao Vicente
ESTUDO DO COLÁGENO TIPO I E TIPO III NA LINHA
ALBA DE PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS / Joao Vicente
Machado Grossi. -- 2016.
60 f.

Orientador: Manoel Roberto Maciel Trindade.
Coorientador: Leandro Totti Cavazzola.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. obesidade . 2. colageno . 3. linha alba. I.
Maciel Trindade, Manoel Roberto , orient. II. Totti
Cavazzola, Leandro, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).