

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

***DESENVOLVIMENTO E USO DE MOLA ABSORVÍVEL PARA EXPANSÃO CRANIANA EM
COELHOS***

Mestrando: Gustavo Juliani Faller

Orientador: Marcus Vinícius Martins Collares

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração Ciências Cirúrgicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

***DESENVOLVIMENTO E USO DE MOLA ABSORVÍVEL PARA EXPANSÃO CRANIANA EM
COELHOS***

Mestrando: Gustavo Juliani Faller

Orientador: Marcus Vinícius Martins Collares

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração Ciências Cirúrgicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Juliani Faller, Gustavo
DESENVOLVIMENTO E USO DE MOLA ABSORVÍVEL PARA
EXPANSÃO CRANIANA EM COELHOS / Gustavo Juliani
Faller. -- 2012.
94 f.

Orientador: Marcus Vinicius Martins Collares.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. craniossinostose. 2. crânio. 3. mola. 4.
coelho. 5. bioabsorvível. I. Martins Collares, Marcus
Vinicius, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa **Fernanda**, pela compreensão, apoio e amor incondicionais.

A minha **Família**, pelo apoio, carinho e por permitirem minha formação.

Ao professor **Collares** pela amizade, paciência e competência em transmitir conhecimento e rigor científico.

Ao professor **Rinaldo de Angeli Pinto**, e todo **Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, pela oportunidade concedida de exercer a Cirurgia Crânio-Maxilo-Facial em sua plenitude.

Ao Dr. **Ciro Portinho**, pelas idéias e soluções.

Ao professor **Luís Alberto dos Santos** que disponibilizou toda a estrutura do **Laboratório de Biomateriais**, responsável pela criação e confecção deste implante, e ao colega **Douglas Ramos Marques**, responsáveis pelo *design*, manufatura e avaliação dos mesmos.

Ao colega mestrando **Jung**, pelo envolvimento durante toda a pesquisa e pela participação direta na avaliação deste material.

A **Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, todos seus funcionários e em especial a **Fabiola Schons Meyer** e **Marta Justina Giotti Cioato**, pela dedicação e competência extraordinárias na execução deste projeto.

Ao técnico em radiologia **Ernesto Eduardo Laurindo Bernardes**, pela paciência e excelência técnica na obtenção das radiografias.

Ao **Laboratório de Patologia Experimental**, especialmente a Dra **Luise Meurer** pelas análises histológicas.

Ao **Luciano Guimarães** pelas análises estatísticas.

A **FIPE** pelo apoio financeiro.

Ao **GPPG CIR** pela oportunidade de desenvolver esta pesquisa, e pelo programa, fundamental para sua boa execução.

A *Fellow* **Mariana Fraga** e aos **Residentes Lívia, Dalberto, Emerson** pelo companheirismo e amizade.

A **todos** que mesmo omitidos são responsáveis por esta pesquisa...

DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa a todos aqueles que destinaram algum tempo de sua vida à ciência, sem ambições, senão uma melhor qualidade de vida a todos.

EPIGRAFE

“Je ne veux invoquer, au début de ce travail, aucune raison théorique pour justifier une opération qui a été suivie des plus heureux effets. Il me paraît préférable de faire connaître tout d'abord l'état du jeune sujet chez qui la tentative a eu lieu le 9 mai 1890.”

M. Lannelongue

RESUMO

Introdução: O uso de molas metálicas para o tratamento das craniossinostoses têm ganho cada vez mais espaço no arsenal terapêutico do cirurgião Crânio-Maxilo-Facial, na intenção de minimizar procedimentos extensos e mórbidos. Apesar da simplificação cirúrgica promovida pela mesma ainda persiste a necessidade de sua remoção.

Objetivos: Realizar expansão craniana cirúrgica em modelo animal, utilizando-se de um implante (mola) totalmente integrado, confeccionado em blenda polimérica bioabsorvível. Testar sua eficácia e realizar análise histológica.

Material e Métodos: Estudo experimental, aberto e prospectivo, utilizando doze coelhos fêmeas da raça New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) com seis semanas de vida. Os animais foram randomizados em dois grupos: controle (G1) aonde foi realizada craniectomia linear, e estudo (G2) aonde além da craniectomia foi inserida uma mola confeccionada a partir de uma blenda de POLI ÁCIDO LÁCTICO-CO-GLICÓLICO/POLI ISOPRENO, com o objetivo de realizar expansão craniana no sentido transversal à ostectomia. A movimentação craniana foi mensurada radiologicamente nas 12 semanas seguintes, através de marcadores e ao final foi realizada análise histológica para avaliação de reação inflamatória.

Resultados: As molas confeccionadas apresentaram uma força média de 4,2N. A expansão craniana no grupo estudo no nível do marcador frontal foi de 9,6mm a 11,67mm e foi significativa em relação a grupo controle. A análise histológica demonstrou pequena reação inflamatória.

Conclusão: É possível a realização de expansão craniana em modelo animal utilizando-se uma mola bioabsorvível através de craniectomia linear, com boa tolerabilidade dos tecidos circunjacentes ao implante.

Descritores: Craniossinostose, Coelho, Mola, Bioabsorvível, Crânio, Distração.

ABSTRACT

Introduction: The use of metal springs for the treatment of craniosynostosis have gaining more and more position in the therapeutic armory of the Craniofacial surgeon in the intention to minimize morbid and extensive procedures.

Objectives: Perform cranial expansion surgery in an animal model, using an implant elastic (spring) fully integrated, made of bio-absorbable polymeric material. Test its efficacy and histological analysis

Methods: An experimental study, open, prospective, using twelve New Zealand female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) with six weeks. The animals were randomized into two groups: control (G1) where linear craniectomy was performed and study (G2) where besides the craniectomy a spring made from a blend of POLY LACTIC ACID-CO-GLYCOLIC / POLI ISOPRENE, in order to perform cranial expansion in the transverse osteotomy. The cranial movement was assessed radiographically at 12 weeks following the surgical procedure and the final histological analysis was performed to evaluate the inflammatory reaction.

Results: The springs made showed a medium force of 4,2N. The cranial expansion in the study group in the level of the frontal marker was of 9,6mm to 11,67 and was significant in relation to the control group. The histological analysis showed a small inflammatory reaction.

Conclusion: It is possible to perform cranial expansion in an animal model using a bio-absorbable spring through the linear craniectomy. There was good tolerability of the surrounding tissues to the implant.

Keywords: Craniosynostosis, Rabbit, Spring, Bioabsorbable, Skull, Distraction.

RELAÇÃO DE TABELAS E FIGURAS

Tabela I: Tempo cirúrgico (min) e evolução ponderal (kg) entre sexta e décima oitava semana

Tabela II: Distância média (mm) e desvio padrão (sd) entre os marcadores

Gráfico 1: A evolução do crescimento craniano entre os grupos no marcador 1.

Gráfico 2: A evolução do crescimento craniano entre os grupos no marcador 2.

Gráfico 3: A evolução do crescimento craniano entre os grupos no marcador 3.

Fig 1: Esquema da colocação dos marcadores e ostectomia:

Fig 2: Mola, a esquerda aberta, ao centro moldada, a direita em compressão

Fig 3: Ostectomia e marcadores a esquerda, mola colocada ao centro, retirada a direita

Fig 4: evolução radiológica do grupo controle, a esquerda semana 0, a direita semana 12.

Fig 5 e Evolução radiológica do grupo estudo, a esquerda semana 0, a direita semana 12.

Fig 6: HE 4x, imagem de osso interrompido com neoformação óssea em bordas de ostectomia.

Fig 7: Tricrômio 4x presença de material amorfo, mínima atividade inflamatória.

Fig 8: HE 10x Neoformação vascular adjacente ao implante.

RELAÇÃO DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
D	Direito
E	Esquerdo
EFNB1	Ephrin-B1
EP	Erro Padrão
FGFR	Receptor de Fator de Crescimento Fibroblástico
Fig	Figura
GA	Ácido Glicólico
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	Hematoxilina e Eosina
Kg	Quilograma
kV	Kilovolt
LA	Ácido Lático
LTDA	Limitada
mAs	Miliampère por segundo
min	Minutos

mm	Milímetros
PGA	Poli (ácido glicólico)
PI	Poli (isopreno)
PLA	Poli (ácido láctico)
PLLA	Poli (ácido L-láctico)
PLGA	Poli (ácido láctico-co-glicólico)
PLGA/PI	Poli (ácido láctico-co-glicólico)/Poli (isopreno)
UEA	Unidade de Experimentação Animal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 CRANIOSSINOSTOSES	17
2.2 BIOMATERIAIS	24
2.2.1 BIOMATERIAIS	24
2.2.2 POLÍMERO ÁCIDO LÁTICO, ÁCIDO GLICÓLICO	27
2.2.3 POLÍMERO POLI ISOPRENO	29
2.2.4 BLENDAS POLIMÉRICAS	31
3 REFERÊNCIAS DA REVISÃO TEÓRICA	32
4 OBJETIVOS	41
4.1 OBJETIVO GERAL	41
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS	42
6 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS	70
7 ANEXO I	96

1 - INTRODUÇÃO

O tratamento de deformidades cranianas, notadamente das craniossinostoses, permanece como um dos desafios da Cirurgia Crânio-Maxilo-Facial.

Virchow em 1851 cunhou o termo “craniossinostose” e formulou a clássica teoria conhecida como a lei de Virchow. Esta estabelece que o fechamento prematuro das suturas cranianas inibe o crescimento craniano perpendicular a sutura, promovendo um crescimento compensatório nas suturas não afetadas e um crescimento craniano paralelo a sutura afetada (1). É uma doença com incidência de aproximadamente 1/2500 nascidos, que pode ser síndrômica ou não (2-10). Em sua evolução natural pode causar hipertensão intracraniana, que nos casos síndrômicos pode ter sua morbidade aumentada, devido principalmente a exposição de globo ocular, distúrbio respiratório obstrutivo e outras comorbidades (2,11,12). Estudos demonstram de forma cada vez mais clara de que alterações cognitivas, motoras e visuais ocorrem mesmo em casos onde somente uma sutura é afetada. O diagnóstico clínico da hipertensão intracraniana é extremamente impreciso, e a monitorização direta da pressão intracraniana permanece invasiva, além de promover uma aferição somente pontual (11,12).

Entre os objetivos principais do seu tratamento estão: expansão do volume intracraniano permitindo o desenvolvimento encefálico, proteção ocular, desobstrução respiratória alta e melhora estética (11,13). A obtenção de melhores resultados tem variado paralelo à evolução das técnicas cirúrgicas e à evolução dos materiais utilizados, aliados ao aperfeiçoamento do manejo anestésico e clínico pós-operatório (2).

Historicamente, os primeiros procedimentos dedicados ao tratamento desta doença foram as ostectomias das suturas afetadas, seguidos pelas craniectomias lineares, avançamentos fronto-orbitais ou frontofaciais, com ou sem fixação e uso de técnicas de alongamento ósseo progressivo (14-24). Entre os materiais utilizados para fixação ou movimentação dos segmentos ósseos envolvidos citamos o uso de placas metálicas (titânio), fios (nylon, aço), polímeros absorvíveis e uso de implantes para realização de distração osteogênica tradicional (titânio e absorvíveis) e mais recentemente o uso de molas metálicas (3,25-29).

A utilização de molas metálicas para realização de distração osteogênica no tratamento de algumas das deformidades cranianas congênicas tem demonstrado resultados cirúrgicos comparáveis às técnicas já existentes, tanto em âmbito experimental quanto clínico (25,27,28,29,30). Sua grande vantagem em relação às demais técnicas repousa na simplificação do procedimento cirúrgico, que ainda é um fator de morbidade significativo (13). O uso de molas reúne as vantagens da distração, diminuindo significativamente os descolamentos e manipulação dural, o tempo cirúrgico, a perda volêmica, o tempo de internação hospitalar e ainda prescinde de comunicação com o meio externo, diminuindo assim risco de infecção e também retirando a necessidade de manipulação seqüencial do distrator (24,27,31). Lauritzen et al descreveram sua aplicação clínica em 1998 no tratamento das craniossinostoses coronais, mas sua utilização já estendeu-se a várias outras sinostoses (25,27,29-33). Após a liberação da sutura afetada, uma mola de aço inoxidável em forma de ômega que pode ter dimensões variadas conforme a necessidade é colocada, perpendicular à orientação da sutura. Então, uma força linear entre 2 e 11N é aplicada aos ossos cranianos e a remodelação ocorre rapidamente nas semanas seguintes (13,25,27,30-34).

A despeito da grande melhora que esta técnica acrescentou no tratamento das craniossinostoses, ainda permanece como desvantagem a necessidade de sua remoção. Podendo esta

ser mais complexa que sua colocação pois podemos encontrar o material completamente coberto pelo osso adjacente.

Além de necessidade de uma nova intervenção cirúrgica, entre outras complicações há migração intracraniana do material. Devido ao crescimento ósseo por aposição, podemos observar esta migração de extra para intracraniano, a uma velocidade de aproximadamente 0,9 mm ao mês, o que pode ocasionar fistula liquórica e reação de corpo estranho (35).

Os polímeros bioabsorvíveis, utilizados para síntese óssea desde a década de 80 (36,37), têm ganhado cada vez maior espaço no tratamento de patologias craniofaciais, tanto congênitas quanto traumáticas, principalmente em pacientes pediátricos (38). Trata-se de variações de alfa-hidroxipoliésteres: ácido polilático na sua L-forma isômero (PLA e PLLA), ácido poliglicólico (PGA), poli-D-L-ácido láctico e Trimetileno Carbonato (39). Estes agregam algumas das importantes qualidades de inércia, resistência e elasticidade presentes e comparáveis aos materiais metálicos atualmente utilizados, como as ligas de titânio (40,41). Sua principal vantagem na aplicação clínica é a desnecessidade de sua remoção. Esta característica é extremamente útil em duas situações, quando a simples permanência do material ou sua remoção aumentam a morbidade do tratamento. Por estes motivos a preferência pela utilização deste tipo de material na população pediátrica é cada vez maior.

Assim, o objetivo deste estudo é criar um distrator na forma de mola, totalmente integrado e bioabsorvível, realizar expansão craniana após craniectomia linear em coelhos e testar sua eficácia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CRANIOSSINOSTOSES

O cérebro tem seu crescimento extremamente acelerado no início da vida, atingindo 50% de suas dimensões definitivas aos 6 meses, 75% no primeiro ano e cessa por volta de 7 anos. Para permitir este rápido desenvolvimento, os ossos do crânio desenvolvem-se através de ossificação chamada intramembranosa. Esta ocorre a partir de um centros de ossificação em uma membrana derivada do mesoderma e da crista neural. Com a ossificação a partir dos osteoblastos, estas membranas ao se aproximarem acabam formando as chamadas “suturas” que posteriormente se fundem, formando um só osso (3,6,7,9,42,43). Entre os ossos frontais esta sutura chama-se metópica, entre os parietais a sagital, entre os frontais e parietais a coronal, entre os parietais e occipital a lambdóide. Há ainda suturas que compõem a base do crânio como a escamosa, a frontoesfenoidal, a parietoesfenoidal, temporoesfenoidal e a occipitomastóidea, sendo estas mais atingidas nas doenças síndrômicas. A fusão fisiológica ocorre de lateral para medial e de anterior para posterior (44). Clinicamente o fechamento da sutura metópica inicia-se aos 3 meses e completa-se entre 12 e 36 meses. Excetuando-se a metópica, as demais suturas têm seu fechamento mais tardio, a coronal aos 22, a sagital aos 24 e a lambdóide somente aos 26 anos aproximadamente (4,8,25,42,44,45).

A fusão precoce das suturas cranianas denomina-se craniossinostose, e cranioestenose é a doença consequentemente gerada (3,44,46). Virchow em 1851 estabeleceu que, o fechamento prematuro das suturas cranianas inibiria o crescimento craniano perpendicular a sutura, promovendo um crescimento compensatório das suturas não afetadas e um crescimento craniano paralelo à sutura envolvida, na direção de menor resistência (1).

Sua incidência é de aproximadamente 1/2000 a 1/4000 nascidos, e sua etiologia permanece ainda incerta, podendo ocorrer de forma aleatória, associada a síndromes crânio-faciais ou através de herança autossômica dominante (craniossinostose familiar não sindrômica) (2-10). Alguns estudos relacionam a ocorrência com idade materna avançada, distúrbios metabólicos maternos, tabagismo, mecanismos de constrição uterina, sexo masculino e uso de drogas como nitrofurantoína e clorfeniramina (3,7,8,10,42).

A craniossinostose pode ser classificada como isolada ou sindrômica, simples (uma única sutura afetada) ou complexa (duas ou mais afetadas). Pode ser também primária quando a doença é a própria manifestação e secundária quando é uma manifestação de outra doença, como hipertireoidismo ou algumas patologias neurológicas. Manifesta-se em graus variados de intensidade, o que determinará a forma do crânio, da face e a intensidade da alteração. Quando únicas, apresentam maior incidência (80%) e são normalmente isoladas (3,8,12,44). A sutura sagital é a mais freqüente (40-60%) seguida da coronal (20-30%), metópica (10%) e lambdóide (rara) (3,31). Nos casos de craniossinostose simples, o crânio tem sua forma alterada de maneira peculiar, assim, o fechamento da sutura metópica causa uma alteração chamada de trigonocefalia, o da sagital, escafocefalia ou dolicocefalia e o da coronal braquicefalia (4,5,6,7,9,33,44). O fechamento da sutura coronal ou lambdóide unilateralmente causa uma assimétrica chamada plagiocefalia, que pode ser anterior ou posterior (47).

Na trigonocefalia o crânio apresenta-se de uma forma triangular, às vezes com uma saliência na linha média na região frontal, na área correspondente a sutura fusionada. Há uma diminuição da distância inter-temporal, e da região frontal lateral, combinados com um aumento do diâmetro biparietal, decorrente do desenvolvimento posterior do cérebro. Há também um hipotelorismo, devido ao fechamento da sutura etmoidal que segue-se ao da metópica. Esta alteração na região

medial da órbita é mais pronunciada em relação a lateral, produzindo um aumento no diâmetro horizontal da órbita (4,9,33).

Na escafo ou dolicocefalia o crânio assume uma forma alongada no sentido antero-posterior, com formação de abaulamento na região frontal e menos comum na occipital. Este abaulamento frontal empurra o teto orbitário lateralmente, produzindo hiperteleorbitismo. Há também uma diminuição da distância inter-temporal e inter-parietal, causando um crescimento superior do crânio (6,9,22).

Na braquicefalia há um achatamento na região occipital com abaulamento compensatório na região temporo-parietal, causando uma diminuição da distância fronto-occipital. O vértex anterior encontra-se elevado, causando uma alteração chamada de “turricefalia”. Nos casos mais graves existe um bocelamento da região encefálica do osso frontal, com achatamento em sua região caudal e nos rebordos orbitários, causando um exorbitismo e hiperteleorbitismo, aparente ou verdadeiro (9,44,48,49).

Na plagiocefalia anterior há o achatamento unilateral da região frontal do lado afetado com abaulamento contralaterais anterior e posteriormente. O rebordo orbitário superior também encontra-se aplainado e deslocado superiormente, com protrusão ocular ipsilateral levando a uma impressão de “olho aberto” dando origem à expressão “órbita em arlequim”. Também a região glabellar e o terço médio da face encontram-se angulados. Na plagiocefalia posterior há uma altura craniana assimétrica, mais curta no lado afetado e um abaulamento na região temporal e mastoídea do mesmo lado. Em ambos os casos o crânio toma uma forma trapezoidal, com achatamento do lado afetado e protrusão contralateral. É importante a sua diferenciação da plagiocefalia deformacional, que ocorre secundária a pressão em uma região específica do crânio (normalmente occipital), causando uma deformação assimétrica semelhante, mas com caráter mais leve do que nos casos de sinostose (9,47).

Além da alteração da forma craniana, o crescimento em direção a zonas de menor resistência pode não ser suficiente para compensar o aumento na pressão em seu interior, causando hipertensão intracraniana, que é mais grave quanto maior número de suturas envolvidas, maior e mais precoce a sinostose (11,13,27). Dentre as consequências observadas secundárias a esta hipertensão encontramos atrofia cerebral com alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, cefaléia, convulsões, alterações visuais e auditivas. A alteração da forma do crânio e da face podem ainda causar exposição de globo ocular, obstrução respiratória alta e prejuízo psicossocial (3,5,11,12,17,25,49).

Nas craniossinostoses sindrômicas há frequentemente associações das suturas envolvidas, inclusive atingindo a base do crânio, mormente as suturas envolvendo o osso esfenóide, causando alterações mais significativas na forma da face (retrusão), acrescentando maior morbidade e gravidade ao quadro (12,25,49). A etiologia das craniossinostoses sindrômicas está relacionada a várias mutações nos genes FGFR 1, 2 e 3 MSX2, EFNB1, EFNB4, POR ALPL e TWIST (8,42,44). As síndromes de Crouzon (1:25.000 nascidos), Apert (1:55.000 nascidos) e Pfeiffer (1:200.000 nascidos) são alguns exemplos de craniossinostoses sindrômicas (9,26).

Os primeiros procedimentos realizados para o tratamento das craniossinostoses tinham como objetivo o manejo estético, porém com o melhor conhecimento a respeito da hipertensão intracraniana, e das complicações secundárias a esta, atribuiu-se um peso maior na necessidade de seu tratamento. A hipertensão intracraniana ocorre em até 83% dos casos de craniossinostose, e estudos de fluxo intracraniano observou-se que há diminuição deste em até 70% dos casos, daí a importância de seu tratamento precoce (6,50,51). Assim sendo atualmente o foco do tratamento tornou-se uma descompressão craniana que permita um desenvolvimento encefálico adequado, além da proteção ocular e desobstrução respiratória alta (3,27).

As primeiras descrições cirúrgicas nos levam ao final do séc XIX com Lane e Lannelongue, com a realização de craniectomias lineares (3,14,15). Porém estas levam a uma alta taxa de recidiva, devido a rápida reossificação, apesar da tentativa mais recente de interposição de materiais como silicone entre os bordos da ostectomia (4,5,22,43). Hoje a realização de craniectomias lineares encontra sua aplicação em casos aonde se deseja uma descompressão rápida e precoce, principalmente antes dos 6 meses, de maneira temporária, enquanto se aguarda melhores condições para a realização de um procedimento mais definitivo (3,9).

As craniectomias lineares como advogadas por Ingraham na década de 40 permaneceram como principal tática cirúrgica empregada, até os anos 60 quando Tessier et al, ao abordarem o crânio, sua base e órbitas de maneira combinada (intra e extracraniano) promoveram um grande avanço nos resultados até então obtidos (18-20,22,31). Na final da década de 70 e início dos anos 80 houve uma nova compreensão a respeito do crescimento craniano e da melhor forma de cranioplastia, iniciaram aí as remodelações descritas inicialmente por Jane et al (21,31) e posteriormente as transposições flutuantes como as descritas por Marchac, causando uma melhora na morfologia craniana (23). Estas técnicas, com alterações modificadas por Persing na década de 90, tendo como foco a individualização do tratamento em relação à idade, e a confecção de “ranhuras” ou fatias com maior largura (2cm) causaram uma mudança de concepção na tática cirúrgica, passando de uma remodelação estática para dinâmica, fazendo com que o próprio desenvolvimento encefálico auxilie a remodelação. Este novo entendimento promoveu resultados mais estáveis, principalmente em pacientes com mais de um ano de vida, ainda mais quando há envolvimento do esqueleto facial, das orbitas e da região occipital (16,17,31,52).

Apesar da grande evolução principalmente nos resultados obtidos, os procedimentos permanecem relativamente extensos, com grandes descolamentos e manipulações. O tempo

cirúrgico permanece entre 150 a 300 minutos, a perda volêmica média entre 17% e 40% e a hospitalização ao redor de 7 dias (3,5,22,31,52).

Os serviços de apoio diagnóstico, anestésico e clínico perioperatório evoluíram paralelamente ao tratamento cirúrgico (2). A evolução destas áreas permitiu ao longo do tempo diagnósticos mais precisos, um melhor entendimento anatômico e controle clínico. Estas evoluções permitiram procedimentos cada vez mais precoces, invasivos e efetivos (2,9,43). Apesar de controverso, há uma tendência de realizar-se o procedimento o mais precoce possível ou ao redor dos 6 meses de idade (3,9). Nesta faixa etária o tecido ósseo é mais maleável e conseqüentemente mais remodelável. Não há desenvolvimento dos seios paranasais, reduzindo o risco infeccioso, a capacidade de cicatrização e de integração de enxertos ósseos é maior. A perda volêmica e o tempo cirúrgico médio também são menores (9). Além disto, a deformação craniana se torna mais expressiva com o crescimento, fazendo com que procedimentos realizados tardiamente tornem-se mais complexos (9,43).

Assim como as técnicas foram desenvolvendo-se ao longo do tempo, os materiais empregados para a fixação dos ossos do crânio e da face também evoluíram. Luhr (53) descreveu pela primeira vez a utilização de placas e parafusos para a fixação de fraturas e posteriormente de osteotomias no esqueleto facial. Porém estas tiveram uma aplicação muito restrita no tratamento das craniossinostoses, devido a rigidez que impõe aos ossos tratados, impossibilitando seu desenvolvimento. Pearson et al (13) em um estudo retrospectivo de 20 anos e 376 pacientes operados, demonstrou um maior número de reoperações em casos aonde o material utilizado para fixação era rígido (*odds ratio* 10,478) em comparação com absorvível (*odds ratio* 0,083).

A busca por materiais que não necessitem remoção, que não sejam palpáveis ou visíveis, que não imponham sensibilidade térmica ou produzam artefatos radiológicos acabaram por desenvolver na década de 90 sistemas para osteossíntese completamente absorvíveis. Estes materiais tem uma

grande aplicação em pacientes pediátricos por não restringirem o crescimento e especificamente no tratamento das craniossinostoses, não realizarem translocação do extra para o intracraniano (54).

O conhecimento a respeito da remodelação óssea permitiu o desenvolvimento de técnicas para alongamento ósseo progressivo (distração osteogênica) no esqueleto facial. As primeiras descrições tratam do tratamento de encurtamentos nos membros inferiores, nos primórdios do séc XX, com Codivilla (55) e popularizadas por Ilizarov a partir da década de 80 (56). Em relação ao esqueleto facial, no início da década de 70 Snyder experimentalmente realizou distração mandibular e a primeira descrição de aplicação clínica ao início da década de 80 com Shwyrkow et al (57,58). As publicações a partir da década de 90 com MacCarthy, Molina e Montastério, com séries maiores, terminaram por difundir e sedimentar a técnica no arsenal terapêutico dos cirurgiões craniofaciais, sendo hoje aplicadas a todo esqueleto craniofacial (30,60). A aplicação da distração osteogênica na calota craniana acrescentou as vantagens de uma menor separação entre o osso e a dura-máter subjacente, com diminuição do espaço morto, diminuindo o risco de infecção, a perda volêmica e a reabsorção óssea (24). Apesar de um grande avanço nos resultados em relação aos avanços fronto-faciais, sua aplicação na calota craniana permaneceu limitada, mesmo com a utilização de implantes bioabsorvíveis. Entre os motivos para esta limitação estão a necessidade de grandes acessos e osteotomias (semelhantes às técnicas convencionais), a transfixação cutânea ou mucosa inevitáveis para a ativação do implante e o alto custo (24,27).

Em 1986 Persing et al (28) descrevem o uso de mola metálica experimentalmente em coelhos para realização de expansão craniana após craniectomia linear. Nos anos seguintes outros estudos experimentais utilizando basicamente o coelho (New Zealand) foram realizados com resultados positivos (25,34,35,61,62). Estes resultados permitiram a aplicação destas molas clinicamente por Lauritzen et al em 1998 (27). As grandes vantagens deste mecanismo de distração completamente implantável residem na ausência de pinos transfixando a pele ou mucosa

externamente e no fato de prescindir de ativação cíclica (24). Estudos clínicos posteriormente comparando o uso de molas para expansão craniana com técnicas convencionais têm demonstrado resultados comparáveis no quesito morfologia e descompressão craniana. E como envolvem um procedimento cirúrgico simplificado, há menor tempo cirúrgico, perda volêmica e internação hospitalar (4,6,27,31,32,33).

Em 2002 Guimarães-Ferreira et al demonstraram experimentalmente a viabilidade de um implante bioabsorvível para realização de contração em calota craniana totalmente integrado, criando assim perspectivas para a criação de um mecanismo para realização de alongamento ósseo progressivamente induzido, utilizando um implante que aplica uma força contínua, sem necessidade de ativação externa totalmente integrado e absorvível (24). Em 2007 Sanger et al (61) em um estudo experimental descrevem já uma base absorvível para utilização da mola metálica, facilitando assim sua remoção.

A evolução das técnicas cirúrgicas tem auxiliado a obtenção de resultados com maior qualidade nos quesitos, expansão e melhora da forma craniana, desobstrução da via aérea superior, proteção ocular, posição orbitária e contorno facial (11,63).

2.2 BIOMATERIAIS

2.2.1 BIOMATERIAIS

A evolução da ciência tem feito com que cada vez mais áreas médicas e não médicas, trabalhem conjuntamente na obtenção de melhores resultados e menor morbidade na resolução das mais variadas patologias (64). Neste sentido a pesquisa a cerca dos biomateriais é de grande importância, pois a partir desta desenvolve-se uma melhoria na qualidade de vida das pessoas, representada por um aumento na expectativa de vida, na saúde em geral e no seu bem estar (32).

Economicamente estima-se que o mercado mundial associado aos biomateriais envolva aproximadamente 35 bilhões de dólares anuais, (destes 1,3 bilhões somente em fios de sutura) e este mercado ainda apresenta uma taxa de crescimento de 11% ao ano, dados que demonstram o grande interesse da sociedade por este tipo de produto (66).

Devido a íntima relação que os materiais implantáveis apresentam com o usuário, sua utilização pode estabelecer risco. A pesquisa, desenvolvimento e comercialização legal de inovações nessa área estão regidos por normas técnicas, controladas em território brasileiro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tal instituição define materiais e artigos implantáveis como sendo “os materiais e artigos de uso médico ou odontológico, destinados a serem introduzidos total ou parcialmente no organismo humano ou em orifício do corpo, ou destinados a substituir uma superfície epitelial ou superfície do olho, através de intervenção médica, permanecendo no corpo após o procedimento por longo prazo (acima de 30 dias), e podendo ser removidos unicamente por intervenção cirúrgica" (67).

Uma das definições mais amplamente aceitas de biomateriais foi elaborada na Conferência de Consenso em Biomateriais para Aplicações Clínicas, realizada em 1982, onde se tem biomateriais como sendo “toda substância (com exceção de drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que durante um período de tempo indeterminado é empregado como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais" (68).

Algumas das características dos biomateriais (69):

- **Biocompatibilidade:** significa que o material e seus produtos de degradação devem ser tolerados pelos tecidos adjacentes e não devem causar prejuízos ao organismo a curto ou longo prazo. Assim sendo, biocompatibilidade nada mais é que a capacidade de um material de induzir uma resposta apropriada do hospedeiro em uma aplicação específica.

- Bioadaptabilidade: pode ser considerada como a habilidade do material de tornar-se integrado (histologicamente) aos tecidos do hospedeiro na implantação e, possivelmente, também agir de acordo com os valores bioquímicos locais. Significa a capacidade de adaptar-se a solicitações específicas, em termos de desempenho mecânico, e colaborar com tecidos circundantes na substituição das partes removidas do corpo da melhor maneira possível.

- Biofuncionalidade: é a habilidade da órtese ou prótese de desempenhar imediatamente e de maneira bem sucedida as funções (estática ou dinâmica) específicas da parte substituída do corpo.

Isto significa que um material para ser aceito como implante deverá atender às características acima descritas, isto é (69,70):

- O material deve ser biocompatível, levando em consideração que os tecidos não devem causar a degradação do material, a menos que desejado.

- O material deve ser bioadaptável, provocando o mínimo possível de reação adversa no corpo, demonstrando estabilidade durante o período de aplicação.

- O material deve ser biofuncional, ou seja, deve ter as características mecânicas adequadas para cumprir a função desejada, pelo tempo desejado.

- O material deve ser esterilizável, usualmente por radiação gama, peróxido de hidrogênio, óxido de etileno ou autoclave, dependendo das suas características físico-químicas.

Os biomateriais podem ser ainda classificados de acordo com o seu comportamento fisiológico (71):

- Biotoleráveis: materiais apenas tolerados pelo organismo, sendo isolados dos tecidos adjacentes através da formação de camada envoltória de tecido fibroso. Esta camada é induzida pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão e outros por parte do material implantado.

Quanto maior a espessura de tecido fibroso formado, menor a tolerabilidade dos tecidos ao material.

Os materiais biotoleráveis são praticamente todos os polímeros sintéticos assim como a grande maioria dos metais.

- Bioinertes: materiais também tolerados pelo organismo, mas em que a formação de envoltório fibroso é mínima, praticamente inexistente. O material não libera nenhum tipo de componente ou, em quantidades mínimas. Em alguns casos esta camada é praticamente imperceptível. Os materiais bioinertes mais utilizados são o carbono, zircônia, titânio e suas ligas.

- Bioativos: materiais em que ocorrem ligações de natureza química entre material e tecido ósseo (osteointegração). Em função da similaridade química entre estes materiais e a parte mineral óssea, os tecidos ósseos se ligam a estes materiais, permitindo a osteocondução através do recobrimento por células ósseas. Os principais materiais desta classe são os vidros e vitro-cerâmicas a base de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita e os compostos de fosfato de cálcio.

- Absorvíveis: materiais que após certo período de tempo em contato com os tecidos acabam sendo degradados, solubilizados e metabolizados pelo organismo. Tais materiais são extremamente interessantes em aplicações clínicas em função de ser desnecessária nova intervenção cirúrgica para a retirada do material de implante. Os principais exemplos destes materiais são os biopolímeros como o PGA, o PLA e seus co-polímeros.

2.2.2 POLÍMERO ÁCIDO LÁTICO, ÁCIDO GLICÓLICO

Os elementos básicos do Poli (Ácido Lático) (PLA) e do Poli (Ácido Glicólico) (PGA) são unidades do Ácido Lático (LA) ou Ácido Glicólico (GA). O LA é uma molécula quiral que tem sua forma L ou D por isso seus poliácidos são compostos da mesma forma por exemplo Poli-L-Ácido-Lático (PLLA). Através de reações de polimerização, polímeros de maior peso molecular podem ser

formados a partir das moléculas básicas. Através de reações de polimerização as propriedades físicas podem variar conforme o peso molecular e seu arranjo (linear ou tridimensional), ou da estrutura amorfa ou cristalina das cadeias. Assim os polímeros e seus co-polímeros podem ter diferentes propriedades (resistência a tensão, compressão, flexibilidade) conforme a sua composição (54).

Largamente utilizados, os polímeros utilizando o PLA e PGA como base, existem desde o início do séc. XX, mas sua utilização em larga escala data da década de 70 aplicado como fios de sutura (Dexon, Maxon, Vicryl, PDS). Sob a forma de miniplacas e miniparafusos somente na década de 90 é que tornaram-se amplamente utilizados na rotina clínica (54). O produto ideal para o procedimento requer um material com mínimas reações teciduais, carcinogênica, bacteriológica e alergênica, fácil de esterilizar, com boa resistência à tração e que seja absorvido pelo organismo após o desempenho da função (66,72). Apesar de ser um material frágil e de alto custo, o PLLA apresenta alta resistência à tração, plasticidade térmica e processabilidade, além de manter a resistência por um longo período de tempo, o que faz dele um polímero condizente para dispositivos médicos voltados à aplicação de cargas pequenas, como placas e parafusos para fixação de ossos da face (73,74).

A espinha dorsal da biodegradação dos polímeros *in vivo* é a hidrólise, que envolvendo o meio aquoso, os transforma em fragmentos de menor cadeia, até se tornarem hidrossolúveis. No início deste processo há diminuição do peso molecular do implante, sem a perda de suas propriedades físicas, que ocorre com a penetração da água em suas regiões mais profundas. Finalmente há a metabolização enzimática, através dos macrófagos e leucócitos que acabam por remover completamente o implante (54,72,73). Como este é um processo que ocorre com a progressiva penetração da água no corpo do implante, isto é de fora para dentro, chama-se de erosão. Há também uma forma de degradação que acontece de “dentro para fora”, que ocorre nos

implantes fabricados a partir de LA e GA (maior parte dos fios de sutura e implantes bioabsorvíveis). Este processo ocorre quando a velocidade de penetração da água no implante é maior do que a em que ele é transformado em partículas hidrossolúveis. No início há penetração da água no interior do implante, a incapacidade de metabolização acaba acidificando o meio e catalisando o processo de degradação. Desta forma, implantes com maior massa, colocados em zonas de baixa vascularização acabam degradando em velocidade superior à capacidade do organismo em remover as partículas desta degradação, produzindo um meio rico em subprodutos ácidos, o que aumenta a reação inflamatória e é responsável por reações teciduais adversas no local. Desta forma, implantes mais porosos acabam por ser metabolizados de forma mais lenta em relação aos menos porosos, por permitirem a metabolização destes subprodutos (72).

Outros fatores influenciam a degradação-absorção dos implantes (72): grau de cristalinidade, estabilidade química, presença de catalisadores, aditivos, impurezas, geometria do implante e localização do implante.

2.2.3 POLÍMERO POLI ISOPRENO

O Poli Isopreno (cis-1,4-poliisopreno) também conhecido como borracha de isopreno ou látex natural é extraído do exsudato citoplasmático (seiva), encontrado na borracha da seringueira (*Hevea brasiliensis*). Após processos de centrifugação, coagulação e aditivação os contaminantes naturais e a maior parte das proteínas lipídicas e fosfolipídicas são eliminados. Apesar da retirada da maior parte destas proteínas e contaminantes, aproximadamente 6% da massa da borracha natural é composta de componentes não elastoméricos. Isto faz com que a borracha natural apresente características distintas do polímero sintético, como maior elasticidade e resistência. Da mesma forma a borracha de origem natural de acordo com a aplicação de tratamento térmico e aditivação tem suas características físico-químicas alteradas, permitindo diferentes aplicações. Além disso,

apresenta alta tenacidade e módulo elástico, fatores positivos para aplicação em produtos que serão submetidos à tração e fadiga (75). A vulcanização é o processo na qual as moléculas do polímero antes independentes tornam-se tridimensionalmente cruzadas, permitindo sua distensão em até oito vezes a dimensão inicial sem rompimento (75,76). No meio da saúde tem sua principal utilização como matéria prima para a fabricação de luvas, utilizadas como equipamento de proteção individual, devido a suas características de barreira biológica, e como drenos capilares (Penrose) (77).

Como matéria implantável, estudos experimentais utilizando látex iniciaram na década de noventa com Mrué *et al* (apud 78,79,80). Inicialmente utilizando cães, e outros subsequentes utilizando outros modelos animais demonstraram que membranas de látex possuem características bioquímicas que a tornam capaz de interferir no processo de reparação tecidual, favorecendo a formação rápida e regular de novo tecido. Além disto, possuem fácil manuseio, dispensando técnicas complexas para sua confecção e utilização, demonstrando serem altamente biocompatíveis(78,79,80). Estas mesmas características podem ser ainda alteradas de acordo com o tratamento que o implante recebe, ou da área receptora, podendo variar de uma capacidade angiogênica ou de neoformação óssea, por exemplo, sem aumentar a resposta inflamatória (75,78,79,81,82). Estas capacidades tem permitido uma regeneração dos tecidos circunjacentes (pericárdio, peritônio, epitélio e osso) de forma mais rápida, sem promover formação de fibrose.

O desenvolvimento de alergia é um dos fatores limitantes para sua aplicação, sendo estimada sua prevalência em torno de 1 a 3% na população geral e de 5 a 12% em profissionais da saúde. Esta atopia está relacionado tanto aos peptídeos presentes na borracha natural quanto aos aditivos utilizados em seu processamento (75,83).

2.2.4 BLENDAS POLIMÉRICAS

Uma blenda polimérica é a mistura física de dois ou mais polímeros. No presente estudo trata-se da mistura dos dois materiais PLGA e PI. O principal objetivo do uso de uma blenda polimérica (mistura de PLGA/PI), na proporção de 60/40% é promover um material com comportamento mais tenaz do que o que teria o PLGA puro, quando submetido a deformações. Tenacidade é uma medida da capacidade de um material para absorver energia até a fratura (76). Clinicamente esta blenda polimérica poderia ser utilizada em situações aonde se deseja um material com razoável resistência à tração e maior flexibilidade em relação ao PLGA puro, evitando assim quebra do material, como por exemplo na confecção de stents flexíveis. Mantendo as características de inércia, tolerabilidade e absorção ao longo do tempo.

3 - REFERÊNCIAS DA REVISÃO

- 1 - Virchow R. Uber den Cretinismus, namentlich in Franken, und uber pathologische Schadelformen. *Verh Phys Med Gesellsch Wurzburg* 1851;2:230–270.
- 2 - Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, Sainte-Rose C, Renier D. Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and 2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. *Childs Nerv Syst* 2009 Jul;25(7):807-11.
- 3 - Ferreira MP, Collares MV, Ferreira NP, Kraemer JL, Pereira Filho A de A, Pereira Filho G de A. Early surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis. *Surg Neurol.* 2006;65 Suppl 1:S1:22-1:26; discussion S1:26.
- 4 - Maltese G, Tarnow P, Lauritzen CG. Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. *Plast Reconstr Surg* 2007 Mar;119(3):977-84.
- 5 - Kobus K, Wegrzyn M, Lekston Z, Morawiec H, Drugacz J. Modeling of scaphocephaly using superelastic titanium-nickel rings: a preliminary report. *J Craniofac Surg* 2007 May; 18(3):504-10.
- 6 - Mackenzie KA, Davis C, Yang A, MacFarlane MR. Evolution of surgery for sagittal synostosis: the role of new technologies. *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):129-33.
- 7 - Kolar J. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. *J Craniofac Surg* 2011 Jan;22:47-9.
- 8 - Smartt JM Jr, Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, Shapiro IM, Kirschner RE. Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. *Plast Reconstr Surg* 2005 Oct;116(5):1363-9.
- 9 - Ridgway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am* 2004 Apr;51(2): 359-87.

10 - Mooney MP, Siegel MI, Burrows AM, Smith TD, Losken HW, Dechant J, et al. A rabbit model of human familial, nonsyndromic unicoronal suture synostosis II. Intracranial contents, intracranial volume, and intracranial pressure. *Childs Nerv Syst* 1998 Jun;14(6):247-55.

11 - Scott JR, Isom CN, Gruss JS, Salemy S, Ellenbogen RG, Avellino A, Birgfeld C, Hopper RA. Symptom outcomes following cranial vault expansion for craniosynostosis in children older than 2 years. *Plast Reconstr Surg* 2009 Jan;123(1):289-97;discussion 298-9.

12 - Kapp-Simon KA, Leroux B, Cunningham M, Speltz ML. Multisite study of infants with single-suture craniosynostosis: preliminary report of presurgery development. *Cleft Palate Craniofac J* 2005 Jul; 42(4):377-84.

13 - Pearson GD, Havlik RJ, Eppley B, Nykiel M, Sadove AM. Craniosynostosis: a single institution's outcome assessment from surgical reconstruction. *J Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1): 65-71.

14 - Lane LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and micro- cephalus. *JAMA* 1892;18(2):49-50.

15 - Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalie. *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences* 1890;110:1382-85.

16 - Persing JA, Luce C. Remodeling techniques for immature and mature cranial vault bone: technical note. *J Craniofac Surg* 1990 Jul;1(3):147-9.

17 - Persing JA, Jane JA. Treatment of syndromic and nonsyndromic bilateral coronal synostosis in infancy and childhood. *Neurosurg Clin N Am* 1991 Jul;2(3):655-63.

18 - Tessier P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. *Ann Chir Plast* 1967 Dec;12(4):273-86.

19 - Tessier P, Guiot G, Rougerie J, Delbet JP, Pastoriza J. Cranio-naso-orbito-facial osteotomies. Hypertelorism. *Ann Chir Plast* 1967 Jun;12(2):103-18.

- 20 - Ingraham FD, Alexander Jr E, Matson DD. Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 1948 Sep;24(3): 518-41.
- 21 - Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, Park TS. Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg* 1978 Nov;49(5):705-10.
- 22 - Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR, Bodyston WR. Surgical correction of Severe Scaphocephalic Deformities. *J Craniofac Surg* 1994 Sep;5(4):228-36.
- 23 - Marchac D, Renier D, Jones BM. Experience with the "floating forehead". *Br J Plast Surg.* 1988 Jan;41(1):1-15.
- 24 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Maltese G, Heino H, Lauritzen C. Calvarial bone distraction with a contractile bioresorbable polymer. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Apr;109(4): 1325-31.
- 25 - David LR, Gewalli F, Guimarães-Ferreira J, Sanger C, Glazier S, Argenta LC. Dynamic spring-mediated cranioplasty in a rabbit model. *J Craniofac Surg* 2002 Nov;13(6): 794-801.
- 26 - McIntosh BC, Lee SS, Ball LL, Persing JA. Utilization of postcranioplasty skull molding caps in the treatment of Apert syndrome. *J Craniofac Surg* 2008 Nov;19(6):1566-70.
- 27 - Lauritzen CG, Davis C, Ivarsson A, Sanger C, Hewitt TD. The evolving role of springs in craniofacial surgery: the first 100 clinical cases. *Plast Reconstr Surg* 2008 Feb;121(2): 545-54.
- 28 - Persing JA, Babler WJ, Nagorsky MJ, Edgerton MT, Jane JA. Skull expansion in experimental craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1986 Nov;78:594–603.
- 29 - Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998 Sep;32(3):331-8.

30 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Spring-assisted cranioplasty alters the growth vectors of adjacent cranial sutures. *Plast Reconstr Surg* 2009 Feb;123(2):470-4.

31 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Olsson R, Friede H, Lauritzen CG. Spring-mediated cranioplasty compared with the modified pi-plasty for sagittal synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37(4):208-15.

32 - Windh P, Davis C, Sanger C, Sahlin P, Lauritzen C. Spring-assisted cranioplasty vs pi-plasty for sagittal synostosis-a long term follow-up study. *Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1):59-64.

33 - Davis C, Lauritzen CG. Frontobasal suture distraction corrects hypotelorism in metopic synostosis. *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):121-4.

34 - Gewalli F, Guimarães-Ferreira JPS, Maltese G, Ortengren U, Lauritzen C. Expander elements in craniofacial surgery: an experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001 Jun;35(2):149-56.

35 - Stelnicki EJ, Hoffman W. Intracranial migration of microplates versus wires in neonatal pigs after frontal advancement. *J Craniofac Surg* 1998 Jan;9(1):60-4.

36 - Eitenmüller J, Gerlach KL, Schmickal T, Muhr G. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. *Animal experiment studies Chirurg* 1987 Dec; 58(12):831-9.

37 - Leenslag JW, Pennings AJ, Bos RR, Rozema FR, Boering G. Resorbable materials of poly(L-lactide). Plates and screws for internal fracture fixation. *Biomaterials* 1987 Jan;8(1):70-3.

38 - Eppley BL, Morales L, Wood R, Pensler J, Goldstein J, Havlik RJ, Habal M, Losken A, Williams JK, Burstein F, Rozzelle AA, Sadove AM. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Sep 15;114(4):850-6; discussion 857.

39 - Ricalde P, Caccamese J, Norby C, Posnick JC, Hartman MJ, Fraunhofer JA. Strength analysis of 6 resorbable implant systems: does heating affect the stress-strain curve? *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Dec;66(12):2493-7.

40 - Uckan S, Veziroglu F, Soydan SS, Uckan E. Comparison of stability of resorbable and titanium fixation systems by finite element analysis after maxillary advancement surgery. *J Craniofac Surg* 2009 May;20(3):775-9.

41 - Dhol WS, Reyneke JP, Tompson B, Sándor GK. Comparison of titanium and resorbable copolymer fixation after Le Fort I maxillary impaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008 Jul;134(1):67-73.

42 - Behr B, Longaker MT, Quarto N. Differential activation of canonical Wnt signaling determines cranial sutures fate: a novel mechanism for sagittal suture craniosynostosis. *Dev Biol* 2010 Aug;344(2):922-40.

43 - Raja RA, Khemani VD, Sheikh S, Khan H. Craniosynostosis: early recognition prevents fatal complications. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011 Apr/jun;23(2),140-4.

44 - Cohen MM Jr. No man's craniosynostosis: the arcana of sutural knowledge. *J Craniofac Surg* 2012 Jan;23(1):338-42.

45 - Weinzweig J, Kirschner RE, Farley A, Reiss P, Hunter J, Whitaker LA, Bartlett SP. Metopic synostosis: Defining the temporal sequence of normal suture fusion and differentiating it from synostosis on the basis of computed tomography images. *Plast Reconstr Surg* 2003 Oct;11(5): 1211-8.

46 - Marchac D, Renier D. Textbook of craniofacial surgery for craniosynostosis. Boston Little and Brown; 1982.

- 47 - Rogers GF. Deformational plagiocephaly, brachycephaly, and scaphocephaly. PartI: terminology, diagnosis, and etiopathogenesis. *J Craniofac Surg* 2011 Jan;22(1):9-16.
- 48 - Rogers GF. Deformational plagiocephaly, brachycephaly, and scaphocephaly. PartII: Prevention and Treatment. *J Craniofac Surg* 2011 Jan;22(1):17-23.
- 49 - Oliveira e Cruz GA, Freitas RS, Ono MCC, Carboni P Colpo PG. Braquicefalia: experiência de 12 casos operados. *Rev Soc Bras Cir Craniomaxilofac* 2008 Jun;11(3,supl):13.
- 50 - Thompson DN, Malcolm GP, Jones BM, Harkness WJ, Hayward RD. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg* 1995 May;22(5):235-40.
- 51 - David LR, Wilson JA, Watson NE, Argenta LC. Cerebral perfusion defects secondary to simple craniosynostosis. *J Craniofac Surg* 1996 May;7(3):177-85.
- 52 - Lauritzen C, Tarnow P. Craniofacial surgery over 30 years in Göteborg. *Scand J Surg*. 2003;92(4):274-80.
- 53 - Luhr HG. Zur Stabilen osteosynthese bei unterkieferfrakturen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1968 Jul; 23:754.
- 54 - Neumann A. Biomaterials for craniofacial reconstruction. *Laryngorhinootologie*. 2009 May; 88 Suppl 1:S48-63.
- 55 - Codivilla A. On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. *J Bone Joint Surg Am* 1905;s2-2:353–369.
- 56 - Ilizarov GA, Devyatov AA, Kamerin VK. Plastic reconstruction of longitudinal bone defects by means of compression and subsequent distraction. *Acta Chir Plast* 1980;22:32–41.
- 57 - Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ Jr. Mandibular lengthening by gradual distraction. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1973 May;51(5):506-8.

58 - Shwyrkow MB, Shamsudinov AK. Methods of simultaneous treatment of the mandible defects and the adjacent soft tissues. *Acta Chir Plast* 1989;31(4):226-35.

59 - McCarthy JG, Schreiber JS, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992 Jan;89:1-8.

60 - Molina F, Ortiz Monasterio F. Mandibular elongation and remodeling by distraction: a farewell to major osteotomies. *Plast Reconstr Surg* 1995 Sep;96(4):825-40.

61 - Sanger C, Argenta A, Morykwas M, Glazier SS, Argenta LC, David. Dynamic spring mediated cranioplasty in an experimental model with resorbable foot plates. *J Craniofac Surg* 2007 Jan;18(1):54-9.

62 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Do expansile cranial springs erode through the cranium? *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):168-70.

63 - Davis C, Lauritzen CGK. Spring-Assisted Remodeling for Ventricular Shunt-Induced Cranial Deformity. *The Journal of Craniofacial Surgery* 2008 May;19(3),588-92.

64 - Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998 Aug;19(16):1419-23.

65 - Oréface, R. Biomateriais. Acesso em: 25 ago. 2009. Disponível em: <http://www.demet.ufmg.br/docentes/rodrigo/biomateriais.htm>

66 - Pillai CK, Sharma CP. Review paper: absorbable polymeric surgical sutures:chemistry, production, properties, biodegradability, and performance. *J Biomater Appl.* 2010 Nov;25(4):291-366.

67 - ANVISA. Produtos para a saúde: Conceitos Técnicos. Acesso em: 25 ago 2009. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/produtossaude>

68 - Willians DF. Definitions in bioateials. Progress in Biomedical Engineering v4; Elsevier; 1987.

69 - Ravagnoli, A.; Krajewsky, A. Bioceramics: materials, properties, applications. New York: Champman & Hall. 1992.

70 - Fischmann GS. Characterization of Bioceramics. in Bioceramics: Materials and Applications, Westerville 1994 jun. p.59-71.

71 - Hench, LL, Wilson, J. Introduction to bioceramics. Singapore: Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., p.1-15, 1993.

72 - Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. Biomaterials 2000 Dec;21(23):2335-46.

73 - Jahno VD; Ribeiro GB; dos Santos LA; Ligabue R; Einloft S; Ferreira MR; Bombonato-Prado KF. Chemical synthesis and *in vitro* biocompatibility tests of poly (L-lactic acid). J Biomed Mater Res A 2007 Oct;83(1):209-15.

74 - Melo FC, Jahno VD, Einloft S, Ligabue R. Síntese de Compostos Cíclicos do Ácido Láctico e Obtenção do PLLA por Abertura de Anel. 17° CBECIMat, Porto Alegre. p. 7882-78.

75 - Marques DR. Obtenção e caracterização de blendas boliméricas de Poli (Ácido Láctico-co-Glicólico) e Poli (Isopreno) para aplicação como biomaterial. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

76 - Amnuaypornsi S, Sakdapipanich J, Tanaka Y. Highly purified natural rubber by saponificaion of latex: Analysis of green and cured properties. J Appl Polym Sci 2010; 118:3524–31.

77 - Ngo QD, Lam VWT, Deane SA. Drowning in drainage: The Liverpool Hospital survival guide to drains and tubes. Australia. 2004.

78 - Balabanian CA, Coutinho-Netto J, Lamano-Carvalho TL, Lacerda SA, Brentegani LG. Biocompatibility of natural latex implanted into dental alveolus of rats. J Oral Sci. 2006 Dec;48(4):201-5.

79 - Paulo NM, Lima FG, Siqueira Júnior JT, Fleury LFF, Sant' AFJF, Borges AC et al . Membrana de látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*), com e sem polilissina a 0,1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos. Acta Cir Bras 2005 Ago; 20(4):305-10.

80 - Zimmermann M, Raiser AG, Barbosa AL da T, Novosad D, Steffen RPB, Lukarsewsk R, Silva MS da, Lindinger R. Pastore Jr. F. Teste de biocompatibilidade e resistência de membranas de látex em cães. Ciência Rural 2007 Nov/Dec;37(6),1719-23.

81 - Sader SL, Coutinho Netto J, Barbieri Neto J, Mazzetto SA, Alves Jr. P, Vanni JC, Sader AA. Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural. Rev Bras Cir Cardiovasc 2000;15(4):338-44.

82 - Araujo MM, Massuda ET, Hyppolito MA. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. Acta Cirúrgica Brasileira 2012;27(8),566-71.

83 - Bueno de Sá A, Mallozi MC, Sole D. Atualização em alergia ao látex. Rev Bras Alerg imunopatol 2007 Nov/Dec;30(6):214-219.

4 - OBJETIVO

4.1 OBJETIVOS GERAIS

4.1.1 - Desenvolver um distrator totalmente integrado na forma de mola, confeccionado a partir de uma blenda bioabsorvível.

4.1.2 - Realizar expansão craniana em modelo animal utilizando-se da mola bioabsorvível.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 - Testar sua eficácia, na realização de expansão craniana em coelhos.

5 - ARTIGO ORIGINAL

DESENVOLVIMENTO E USO DE MOLA ABSORVÍVEL PARA EXPANSÃO CRANIANA EM COELHOS

Gustavo Juliani Faller, MD; Luis Alberto dos Santos PhD; Douglas Ramos Marques, MSC; Marcus Vinicius Martins Collares, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Unidade de Cirurgia Crânio-Maxilo-Facial, Departamento de Cirurgia Plástica – Disciplina de Cirurgia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul Rio Grande do Sul - Brasil.

Laboratório de Biomateriais - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Brasil

Introdução: O uso de molas metálicas para o tratamento das craniossinostoses têm ganho cada vez mais espaço no arsenal terapêutico do cirurgião Crânio-Maxilo-Facial, na intenção de minimizar procedimentos extensos e mórbidos. Apesar da simplificação cirúrgica promovida pela mesma ainda persiste a necessidade de sua remoção.

Objetivos: Realizar expansão craniana cirúrgica em modelo animal, utilizando-se de um implante (mola) totalmente integrado, confeccionado em material polimérico bioabsorvível. Testar sua eficácia e realizar análise histológica.

Material e Métodos: Estudo experimental, aberto e prospectivo, utilizando doze coelhos fêmeas da raça New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) com seis semanas de vida. Os animais foram randomizados em dois grupos: controle (G1) aonde foi realizada craniectomia linear, e estudo (G2) aonde além da craniectomia foi inserida uma mola confeccionada a partir de uma blenda de POLI ÁCIDO LÁCTICO-CO-GLICÓLICO/POLI ISOPRENO, com o objetivo de realizar expansão

craniana no sentido transversal à ostectomia. A movimentação craniana foi mensurada radiologicamente nas 12 semanas seguintes, através de marcadores e ao final foi realizada análise histológica para avaliação de reação inflamatória.

Resultados: As molas confeccionadas apresentaram uma força média de 4,2N. A expansão craniana no grupo estudo no nível do marcador frontal foi de 9,6mm a 11,67mm e foi significativa em relação a grupo controle. A análise histológica demonstrou pequena reação inflamatória.

Conclusão: É possível a realização de expansão craniana em modelo animal utilizando-se uma mola bioabsorvível através de craniectomia linear, com boa tolerabilidade dos tecidos circunjacentes ao implante.

Descritores: Craniossinostose, Coelho, Mola, Bioabsorvível, Crânio, Distração.

INTRODUÇÃO

Virchow em 1851 cunhou o termo “craniossinostose” e formulou a clássica teoria conhecida como a lei de Virchow. Esta estabelece que o fechamento prematuro das suturas cranianas inibe o crescimento craniano perpendicular à sutura, promovendo um crescimento compensatório nas suturas não afetadas (1). É uma doença com incidência de aproximadamente 1/2500 nascidos, que pode ser síndrômica ou não (2-10). Em sua evolução natural pode causar hipertensão intracraniana, que nos casos síndrômicos pode ter sua morbidade aumentada, devido principalmente a exposição do globo ocular, distúrbio respiratório obstrutivo e outras comorbidades (2,11,12).

Entre os objetivos principais do seu tratamento estão: expansão do volume intracraniano permitindo o desenvolvimento encefálico, proteção ocular, desobstrução respiratória alta e melhora estética (11,13). A obtenção de melhores resultados tem variado paralelo à evolução das técnicas

cirúrgicas e à evolução dos materiais utilizados, aliados ao aperfeiçoamento do manejo anestésico e clínico pós-operatório (2).

Historicamente, os primeiros procedimentos dedicados ao tratamento desta doença foram as osteotomias das suturas afetadas, seguidos pelas craniectomias lineares, avançamentos fronto-orbitais ou frontofaciais, com ou sem fixação e uso de técnicas de alongamento ósseo progressivo (14-24). Entre os materiais utilizados para fixação ou movimentação dos segmentos ósseos envolvidos citamos o uso de placas metálicas (titânio), fios (nylon, aço), polímeros absorvíveis e uso de implantes para realização de distração osteogênica tradicional (titânio e absorvíveis) e mais recentemente o uso de molas metálicas (3,25-29).

A utilização de molas metálicas para realização de distração osteogênica no tratamento de algumas das deformidades cranianas congênitas tem demonstrado resultados cirúrgicos comparáveis às técnicas já existentes, tanto em âmbito experimental quanto clínico (25,27,28,29,30). O uso de molas reúne as vantagens da distração, diminuindo significativamente os descolamentos e manipulação dural, o tempo cirúrgico, a perda volêmica, o tempo de internação hospitalar e ainda prescinde de comunicação com o meio externo, diminuindo assim risco de infecção e também retirando a necessidade de manipulação seqüencial do distrator (24,27,31). Lauritzen et al descreveu sua aplicação clínica em 1998 no tratamento das craniossinostoses coronais, mas sua utilização já estendeu-se a várias outras sinostoses (25,27,29-33). Após a liberação da sutura afetada, uma mola de aço inoxidável em forma de ômega é colocada, perpendicular à orientação da sutura. Então, uma força linear é aplicada aos ossos cranianos e a remodelação ocorre rapidamente nas semanas seguintes (13,25,27,30-34).

A despeito da grande melhora que esta técnica acrescentou no tratamento das craniossinostoses, ainda permanece como desvantagem a necessidade de sua remoção. Podendo esta

ser mais complexa que sua colocação pois podemos encontrar o material completamente coberto pelo osso adjacente.

Além de necessidade de uma nova intervenção cirúrgica, entre outras complicações há migração intracraniana do material, o que pode ocasionar fistula liquórica e reação de corpo estranho (35).

Os polímeros bioabsorvíveis, utilizados para síntese óssea desde a década de 80 (36,37), têm ganhado cada vez maior espaço no tratamento de patologias craniofaciais, principalmente em pacientes pediátricos (38). Trata-se de variações de alfa-hidroxiésteres: ácido polilático na sua L-forma isômero (PLA e PLLA), ácido poliglicólico (PGA), poli-D-L-ácido lático e Trimetileno Carbonato (39). Estes agregam algumas das importantes qualidades de inércia, resistência e elasticidade presentes e comparáveis aos materiais metálicos atualmente utilizados, como as ligas de titânio (40,41). Sua principal vantagem na aplicação clínica é a desnecessidade de sua remoção. Esta característica é extremamente útil em duas situações, quando a simples permanência do material ou sua remoção aumentam a morbidade do tratamento.

Assim, o objetivo deste estudo é criar um distrator na forma de mola, totalmente integrado e bioabsorvível, realizar expansão craniana após craniectomia linear em coelhos e testar sua eficácia.

METODOLOGIA

DELINEAMENTO

Estudo experimental, aberto e prospectivo.

POPULAÇÃO E CÁLCULO AMOSTRAL

Foram utilizados doze coelhos fêmeas da raça New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) com quarenta e cinco dias de idade (seis semanas).

Devido ao estabelecimento prévio pela literatura dos dados a respeito da análise histológica e radiológica do comportamento dos indivíduos tratados de maneira convencional e à utilização do mesmo modelo experimental destes estudos, os animais foram divididos em dois grupos: controle e estudo (30,34,42,43). Desta forma para demonstrarmos uma diferença de 6 mm, entre os marcadores, em 12 semanas de estudo, com um desvio padrão de 1,7 mm com um poder de 80% foram necessários 12 animais, sendo 6 em cada grupo (controle e estudo). Para estabelecer estes dados foi utilizado o Software WinPepi, de livre acesso.

- Grupo controle: foi realizada osteotomia sagital somente, sendo avaliada radiologicamente ao longo do tempo (n=6).

- Grupo de estudo: foi realizada a técnica, com colocação da mola, e avaliada radiologicamente ao longo do tempo (n=6).

Foi realizado previamente um estudo piloto com dois animais, para avaliação da técnica cirúrgica e determinação da avaliação radiológica.

OBTENÇÃO DAS MOLAS

O Laboratório de Bio-Materiais do Departamento de Materiais da Escola de Engenharia UFRGS, fabricou e disponibilizou o implante elástico (mola) elaborado em material bioabsorvível, em com base em polímero POLI (ÁCIDO LÁCTICO-CO-GLICÓLICO)/(POLI ISOPRENO) (PLGA/PI) (46, 47).

O PLGA foi obtido junto à Purac Biomaterials (The Netherlands) e utilizado como obtido, sem purificações ou processamentos prévios. Tal copolímero apresenta 84 mol% de comonômero L-lactide e 16 mol% de glicolide. O pH do material recebido foi de 7,2, não apresentando necessidade de tratamento de neutralização (47).

O PI foi obtido junto à Mafer LTDA (Brasil) na conformação de látex natural centrifugado 60%. Uma vez que o pH do material recebido transitou entre 10,0 e 11,2, o material foi neutralizado com solução HCl 2M a um intervalo de pH 7,2 - 7,8. Para sua utilização, o material recebido foi submetido a secagem completa. O polímero foi purificado pelo método de reprecipitação, usando clorofórmio como solvente, com solução precipitada em metanol. Após precipitação, o material foi submetido a nova secagem (47). O clorofórmio (99,8%) (nomenclatura IUPAC: triclorometano) e o metanol (99,8%) foram obtidos junto à Synth (Brasil) e foram utilizados como obtidos, sem purificações ou processamentos prévios.

As molas confeccionadas foram preparadas pelo seguinte procedimento. PLGA e PI foram pesados em separado, no estado sólido. Os materiais, na proporção em massa de 60% de PLGA e 40% de PI (proporção em volume: 51%PLGA/49%PI), foram dissolvidas em clorofórmio por processo de agitação magnética. Após homogeneização da solução polímeros/solvente, o material foi submetido a secagem por 72 horas em estufa a 40°C para volatilização do solvente.

As amostras foram preparadas por processo de injeção a 165°C em injetora Thermo Scientific, modelo Haake Minijet II, formando corpo de prova com estreitamento na área de tração, medindo em largura 4mm, comprimento 30mm e espessura 2mm.

As peças foram moldadas em água destilada aquecida a 70 graus. Para caracterização mecânica do material, foi aplicado ensaio de compressão, com dados de comportamento capturados em equipamento universal de ensaios Instron modelo 3369, com célula de carga 2KN. O ensaio foi procedido conforme norma ISO 527-1 (48) no Laboratório de Biomateriais da UFRGS (LABIOMAT).

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA CIRÚRGICA

Todos os procedimentos envolvendo os animais foram realizados na Unidade de Experimentação Animal do HCPA. Como medicação pré-anestésica foram administrados quetamina

(20mg/kg), xilazina (1mg/kg) e tramadol (5mg/kg) via intramuscular. A anestesia geral foi induzida e mantida com isoflurano por via inalatória com intubação orotraqueal. A cabeça do animal foi então preparada com tricotomia, assepsia com iodopovidona e infiltração de bupivavaina 0,5% (2mg/kg). Uma incisão de 3cm foi feita na pele, na linha média, e o couro cabeludo foi rebatido. O periósteo foi minimamente mobilizado e as suturas sagital e lambdóide, expostas, o descolamento incluiu 15mm anterior e 5mm posteriormente as mesmas. Uma ostectomia utilizando micromotor de baixa rotação e broca de 5mm com auxílio de descolador foi realizada sobre a linha média iniciando 10mm anterior a sutura coronal e finalizando na sutura lambdóide, com 6mm de diâmetro. A dura-máter foi minimamente manipulada. Foram então colocados marcadores metálicos utilizando o mesmo micromotor com broca esférica de 1,5 mm. Os marcadores foram posicionados bilateralmente à ostectomia, perpendiculares as suturas coronal e lambdóide, nas seguintes posições: 5mm anterior a sutura coronal, 5mm posterior a sutura coronal e sobre a sutura lambdóide, conforme a Fig. 1.

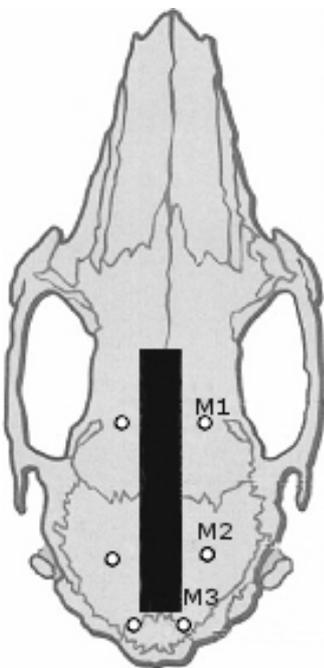


Fig. 1: Esquema da colocação dos marcadores e osteotomia:

M1: Marcador 1 - 5 mm anterior a sutura coronal

M2: Marcador 2 - 5 mm posterior a sutura coronal

M3: Marcador 3 - sobre a sutura lambdóide

Ostectomia: 10 mm anterior a sutura coronal até a sutura lambdóide.

As molas foram previamente esterilizadas em equipamento de esterilização de plasma de peróxido de hidrogênio (Sterrad 100, Jhonson & Jhonson) conforme rotina de esterilização do centro de materiais do HCPA e moldadas através de aquecimento com soro fisiológico a 70°C de forma a manter resistência e adaptação ao crânio. Foram então colocadas no sentido ântero-posterior com os braços fixados na calota craniana na altura da sutura coronal utilizando-se mononylon 4.0, através de orifícios realizados na calota craniana e na mola com broca 1mm de diâmetro. A sutura das partes moles foi realizada em plano único utilizando-se mononylon 5.0. Os animais ficaram na sala de recuperação nas 2 horas seguintes, sendo depois acomodados no alojamento, recebendo analgesia com cloridrato de tramadol (5mg/kg), e cetoprofeno (2mg kg) por via intramuscular diariamente por 2 dias. Foi realizada antibioticoprofilaxia com enrofloxacin (5mg kg) via intramuscular uma vez ao dia por 3 dias.

OBTENÇÃO DAS IMAGENS

Todos os animais foram pesados e radiografados no pós-operatório imediato e a cada quatro semanas, a partir do procedimento cirúrgico (4, 8, 12), até atingirem 18 semanas de idade. As radiografias foram obtidas utilizando-se aparelho de RX Medirroll 1-S de fabricação húngara sem magnificação, mantendo a mesma distância focal entre o gerador e a mesa para todos os animais. Foi utilizado um regime de 5 mAs (miliampere por segundo) e 51 kV (kilovolt). Dois marcadores metálicos foram utilizados para avaliar distorções, uma régua radiopaca no plano mandibular e uma moeda no plano craniano. As radiografias foram obtidas em plano axial, com fixação cefálica e alinhados o plano mandibular com o plano cranial, para evitar rotações. Todos os animais foram previamente sedados com quetamina (20mg/kg), midazolam (2mg/kg) e isoflurano para a obtenção das radiografias.

ANÁLISE DAS IMAGENS

As radiografias foram digitalizadas com scanner HP F2430, e escaladas para correção de distorções através do programa GIMP 2.8 de livre acesso. As medidas foram feitas em milímetros com auxílio de magnificação de 200% entre os pontos proximais dos marcadores e realizadas por dois examinadores independentes, utilizando-se a média para realizar a análise estatística.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas estudadas foram representadas por média e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram representadas por frequência absoluta e relativa.

Duas medições realizadas por profissionais independentes foram realizadas para cada medida de distanciamento dos 3 marcadores. A análise de concordância para essas medidas foram avaliada através da análise gráfica de Bland-Altman. A medida do viés, ou seja, a média da diferença entre os dois profissionais foi medido pelo teste t para amostras pareadas e seus respectivos intervalos de concordâncias foram calculados.

A diferença do distanciamento entre os marcadores 1, 2 e 3 foram medidas ao longo do tempo. Foram estudados dois grupos (estudo e controle) sendo aplicado no primeiro a mola e no segundo somente a craniectomia. Estas distâncias foram medidas em 4 intervalos: após o momento da cirurgia, na quarta, oitava e décima segunda semanas. Os grupos, tempos e a interação (grupo/tempo) foram comparados através da análise de Equações de Estimações Generalizadas (*Generalized Estimating Equations*) (GEE) usando um teste post-hoc de Bonferroni quando necessário. O nível de significância adotada foi de 0,05. A diferença ponderal e entre os grupos foi analisada utilizando-se o teste de Mann Whitney. Foi utilizado o programa SPSS versão 18.0.0.

ANÁLISE HISTOLÓGICA

Foi realizado estudo histológico de toda a população ao final das 12 semanas, tendo como finalidade avaliar o comportamento dos tecidos circunjacentes à ostectomia e à mola. As suturas envolvidas e o osso circundante foram ressecados, ligados ao subcutâneo e à dura-máter subjacente. As amostras foram então fixadas em formol, descalcificadas em ácido nítrico a 10% e embebidas em parafina. Uma série de secções de tecido foram realizadas perpendicularmente à osteotomia. A coloração foi realizada com tricrômio, hematoxilina e eosina (HE). Um histopatologista realizou a análise das lâminas, tendo como principal objetivo a visualização de reação inflamatória, aguda, crônica e crescimento ósseo.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os animais foram obtidos por fornecedor credenciado junto ao UEA e HCPA, todos os estudos e manutenção dos animais foram realizados na UEA, observando todos os critérios estabelecidos para pesquisa animal. O cálculo amostral foi realizado visando o menor n possível com fins de reduzir o sofrimento animal. Os animais foram mantidos em gaiolas de 1 a 3 animais, recebendo água e ração “ad libitum” e complementação com vegetais frescos (couve, banana e cenouras) em regime de claro/escuro de 12h e temperatura controlada a 22 °C. O protocolo de eutanásia foi estabelecido pela Unidade de Experimentação Animal (sedação com quetamina 20mg/kg e xilazina 1mg/kg) seguido por injeção endovenosa com propofol até perda de reflexos e cloreto de potássio 10% 1ml/kg.

RESULTADOS

Todas as molas utilizadas foram testadas no LABIOMAT e sua força à máxima compressão variou entre 2,5 e 11N, sendo a média 4,2N. Durante o processamento para esterilização e moldagem no trans-operatório há perda da forma em que a mola foi testada, assim o valor medido

in vitro, pode não ser o mesmo encontrado no tempo cirúrgico. A mola e sua configuração encontra-se na figura 2. A



Fig 2: Mola, a esquerda aberta (A), ao centro moldada (B), a direita em compressão (C)

Houve mortalidade de 5 animais, 1 no grupo controle e 4 no grupo de estudo sendo 3 no pós-operatório imediato, um após 24h e um durante sedação para realização das radiografias. Dos imediatos, dois por hemorragia em região craniana posterior e um com sinais de comprometimento neurológico. Nos óbitos em 24h e 48h, haviam sinais de comprometimento neurológico, (ataxia, nistagmo). Os coelhos foram substituídos para manutenção do n necessário. Na figura 3 encontram-se a ostectomia, marcadores, fixação da mola na calota craniana e a remoção da peça.

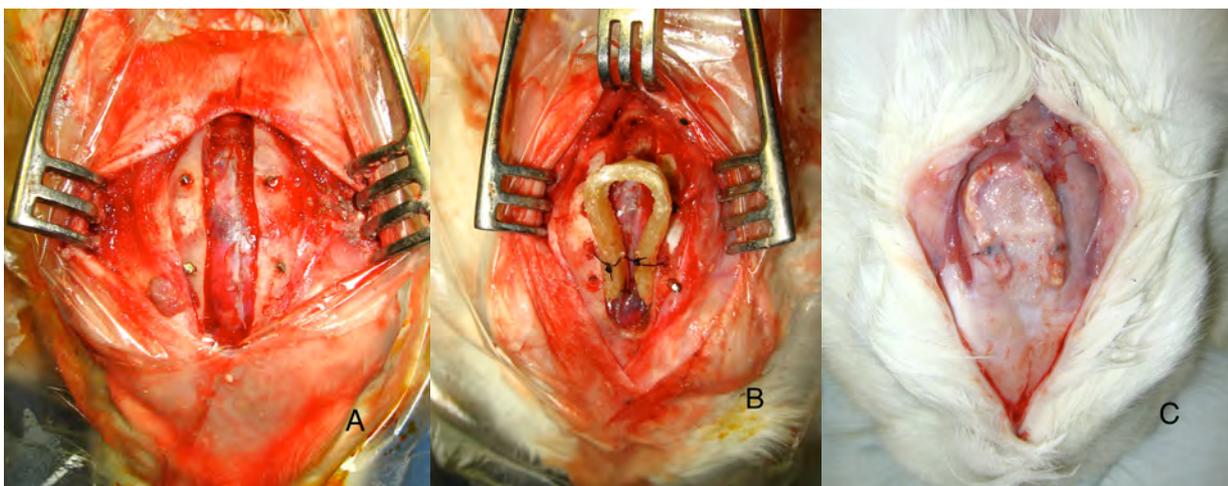


Fig 3: Ostectomia e marcadores a esquerda (A), mola colocada ao centro (B), retirada a direita (C).

Após 15 a 20 dias do pós-operatório quatro animais (dois no grupo controle e dois no grupo de estudo) apresentaram hipoestesia e paresia em membro posterior ipsilateral à aplicação de

quetamina e xilazina, sendo que todos auto mutilaram o membro inferior parético. Estes animais foram isolados e tratados com curativo fechado até recuperação da sensibilidade. Em nenhum houve perda ponderal ou sinais de infecção local. Não houve nenhum caso de inflamação local, de extrusão ou intrusão da mola.

A diferença ponderal entre o grupo controle e estudo foi realizada com o teste de Mann Whitney, não sendo significativo tanto para o ganho ponderal ($p=0,227$) quanto para o peso final ($p=0,259$). Os dados da evolução ponderal e do tempo cirúrgico estão descritos na tabela I.

Tabela I: Tempo cirúrgico (min) e evolução ponderal (kg) entre o peso inicial e final
(décima segunda semana do pós-operatório)

coelho	tempo cirúrgico	peso inicial	peso final
controle 1	60	1,1	2,9
controle 2	40	1,4	3
controle 3	35	1,3	3,4
controle 4	47	1,4	2,9
controle 5	45	1,3	3,2
controle 6	35	1,3	3,7
estudo 1	67	1,5	4,1
estudo 2	80	1,2	3
estudo 3	60	1,3	3,1
estudo 4	57	1,3	3,5
estudo 5	50	1,2	3,3
estudo 6	45	1,2	3,5

Utilizando-se a análise gráfica de Bland-Altman para avaliação de concordância entre os examinadores observou-se que, entre os marcadores posicionados na região pré-coronal (M1) houve uma diferença média de 0,062 mm ($p=0,010$), entre os marcadores na região pós-coronal (M2) 0,081mm ($p=0,004$), sendo essas duas significativas estatisticamente. E entre os marcadores sobre a sutura lambdóide (M3) uma diferença média de 0,004 mm não significativa ($p=0,879$). As radiografias nas Figuras 4 e 5 demonstram a evolução dos crânios entre a primeira e décima segunda semana no grupo controle e estudo.

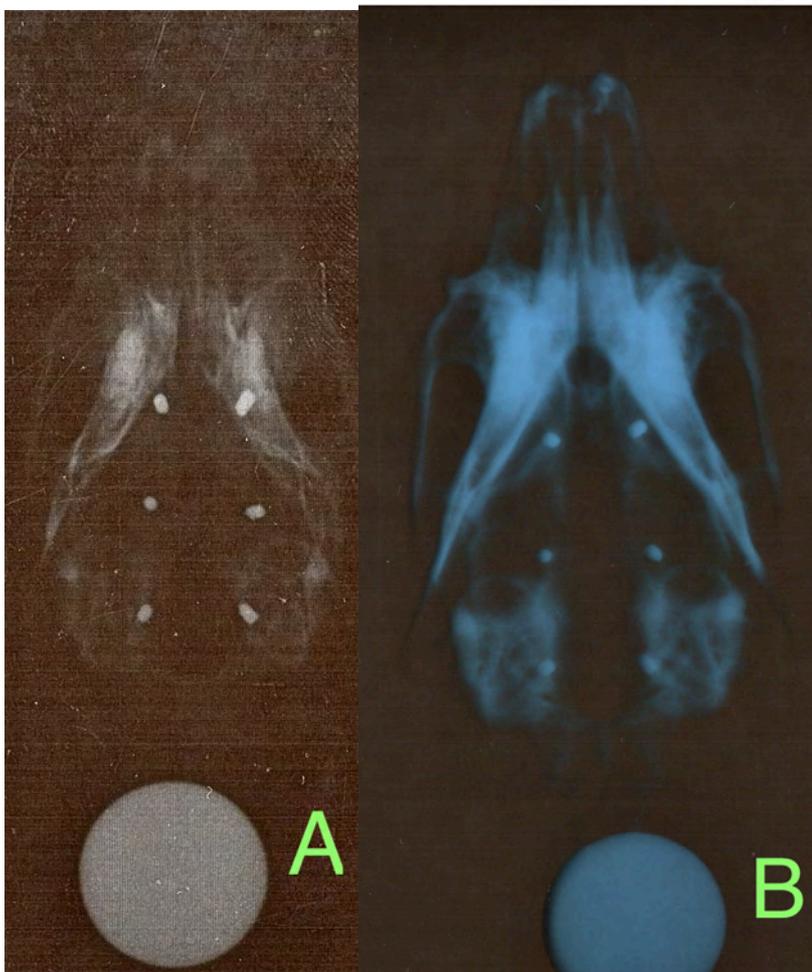


Fig 4: Evolução radiológica do grupo controle, à esquerda (A) semana 0 e à direita (B) semana 12.

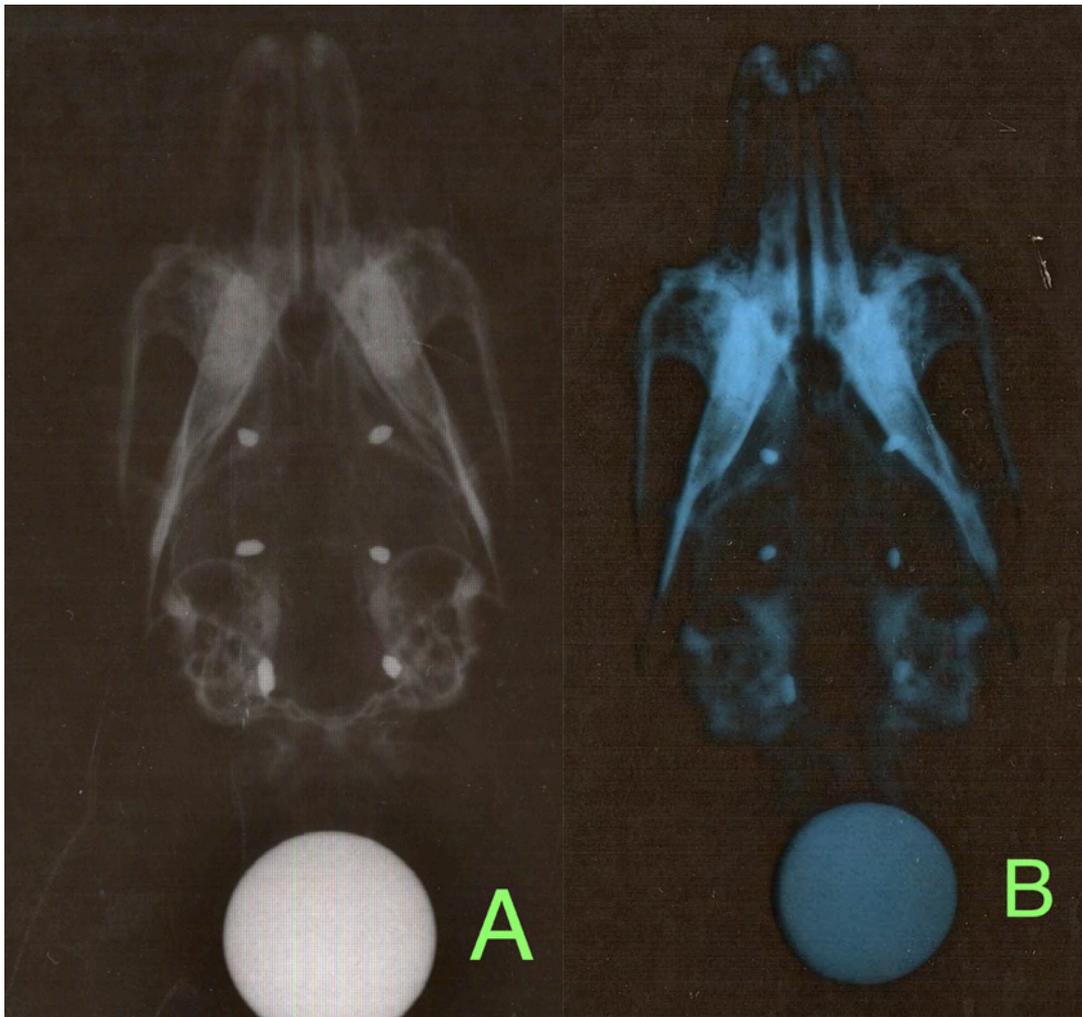


Fig 5 e Evolução radiológica do grupo estudo, à esquerda (A) semana 0 e à direita (B) semana 12.

A evolução da distância entre os marcadores está descrita na tabela II. No grupo estudo houve um maior distanciamento entre os marcadores M1 entre a primeira e décima segunda semana. A interação grupo/tempo foi significativa ($p=0,001$), mostrando que o grupo estudo obteve um distanciamento maior em todas as semanas independentemente (0 a 4, 4 a 8 e 8 a 12). Quando fixamos o grupo controle não é possível a diferenciação entre as médias da 1^a, 4^a e 8^a semana, sendo somente a 12^a semana diferente no marcador da posição 1 (M1). Já fixando o grupo estudo as semanas se mostram diferentes em todas as semanas. Apesar de haver um distanciamento maior nos marcadores M2 e M3 no grupo estudo em relação ao grupo controle, este não foi significativo. Os gráficos 1, 2 e 3 demonstram a evolução da distância entre os marcadores ao decorrer do tempo.

Tabela II: Distância média (mm) e erro padrão (EP) entre os marcadores

Marcador	Semanas	Grupo Controle		Grupo Estudo	
		média	(EP)	média	(EP)
M1	1	8,38	(0,39)	9,60	(0,19)
	4	8,28	(0,40)	10,64	(0,39)
	8	8,40	(0,38)	11,04	(0,41)
	12	8,74	(0,41)	11,68	(0,49)
M2	1	10,28	(0,41)	10,50	(0,43)
	4	11,03	(0,43)	11,55	(0,47)
	8	11,28	(0,43)	11,92	(0,43)
	12	11,77	(0,46)	12,47	(0,53)
M3	1	8,67	(0,47)	8,96	(0,53)
	4	8,53	(0,45)	9,13	(0,50)
	8	8,59	(0,49)	9,69	(0,72)
	12	9,05	(0,50)	9,81	(0,59)

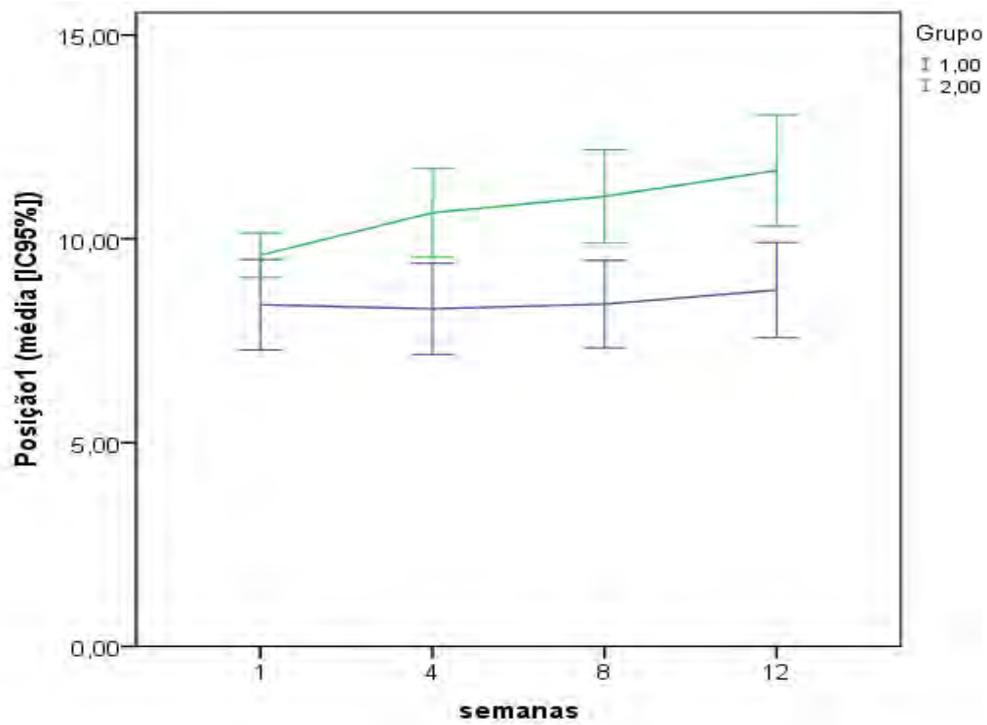


Gráfico 1: A evolução do distanciamento entre os marcadores M1 entre os grupos controle (1) e estudo (2), em milímetros.

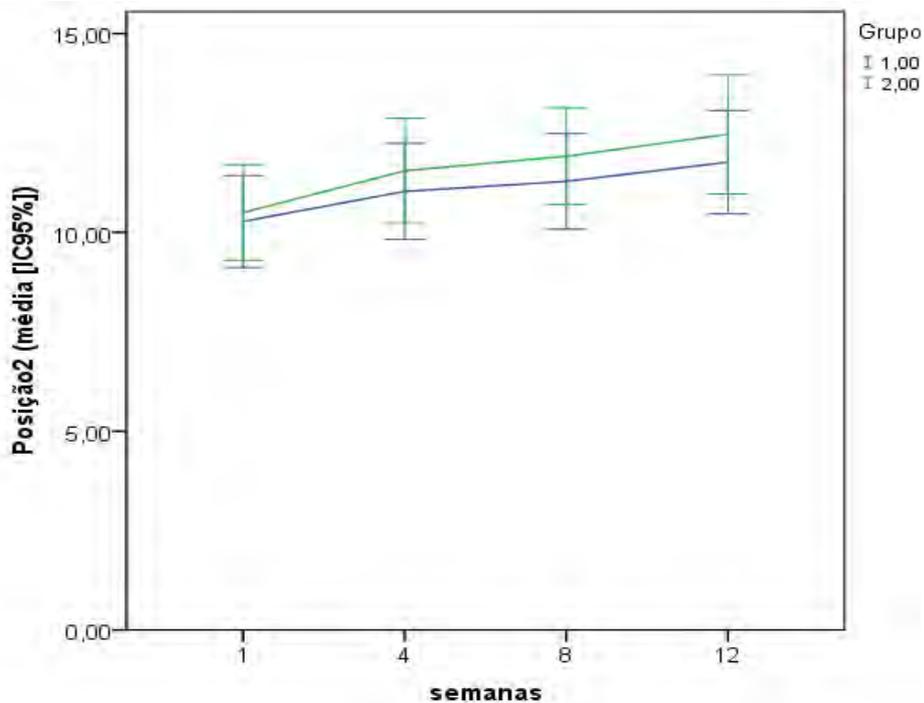


Gráfico 2: A evolução do distanciamento entre os marcadores M2 entre os grupos controle (1) e estudo (2), em milímetros.

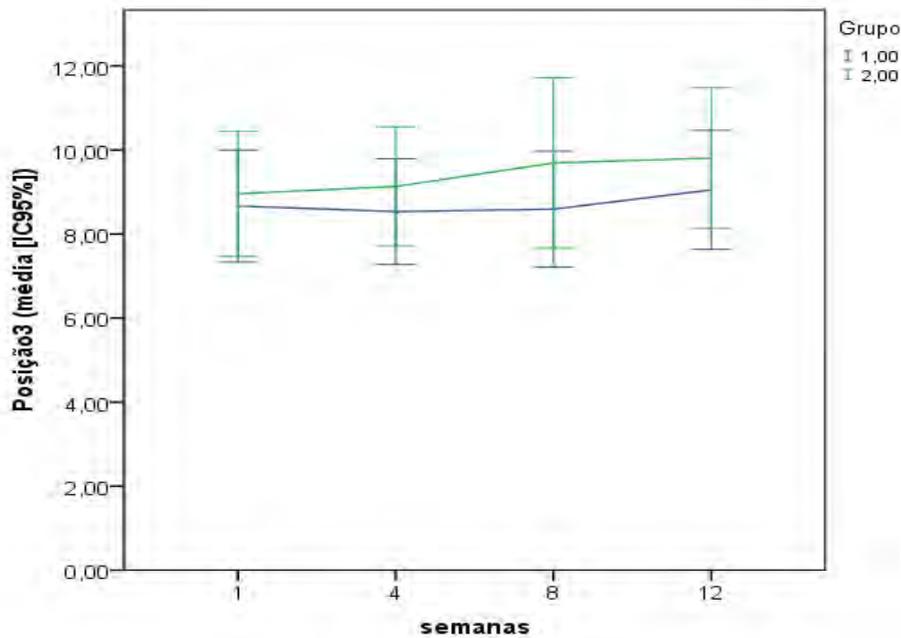


Gráfico 3: A evolução do distanciamento entre os marcadores M3 entre os grupos controle (1) e estudo (2), em milímetros.

A análise histológica no grupo controle observou-se área de osso interrompida (Fig. 6), intensa atividade osteoblástica e neoformação óssea em bordas de ostectomia. Abundantes fibroblastos e atividade cicatricial com presença de tecido conjuntivo maduro estendendo-se em direção a falha óssea. Presença de granuloma de corpo estranho englobando tecido ósseo desvitalizado e regeneração óssea. Ausência de inflamação junto a dura-máter.

No grupo de estudo foi evidenciado área de osso interrompida, presença de material amorfo acelular (Fig 7), e de células gigantes com mínima reação de corpo estranho, reação inflamatória pouco intensa envolvendo o material amorfo. Abundantes fibroblastos com formação de tecido conjuntivo e colágeno livre, estendendo-se em direção a falha óssea. Presença de osteoblastos com

neoformação óssea adjacentes a falha óssea e à mola. Intensa neovascularização nos tecidos circunjacentes a mola (Fig 8). Ausência de inflamação junto à dura-máter.

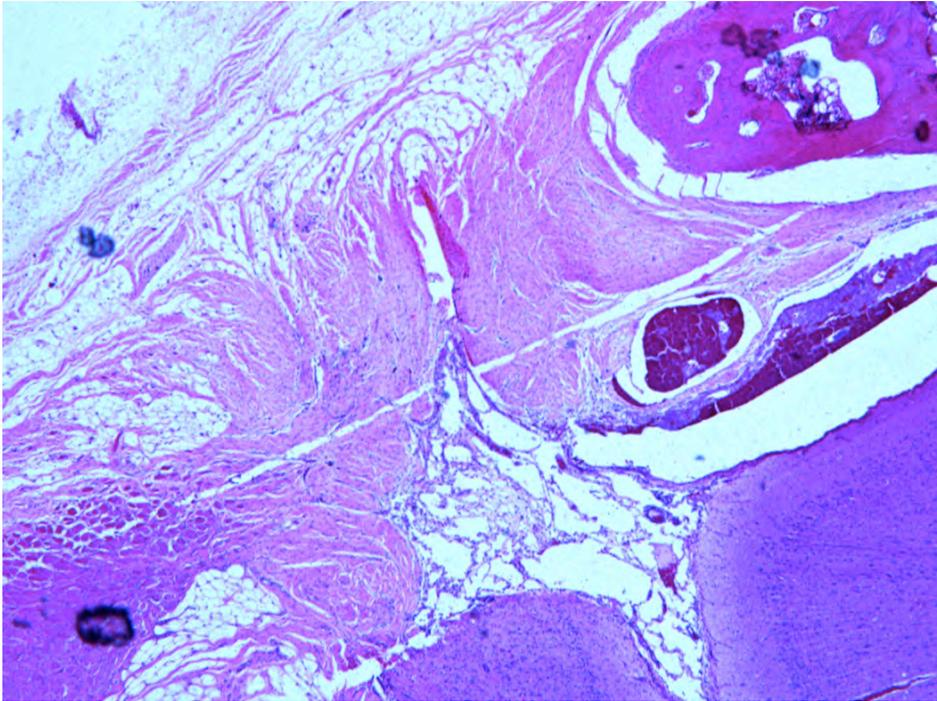


Fig 6: HE 4x, grupo controle, imagem de osso interrompido com neoformação óssea em bordas de ostectomia.

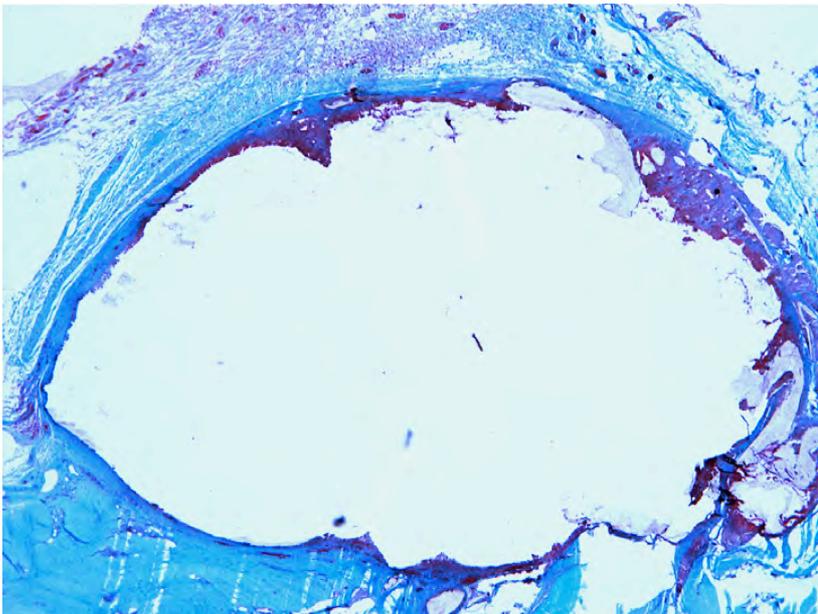


Fig 7: Tricrômio 4x, grupo estudo, presença de material amorfo, mínima atividade inflamatória.

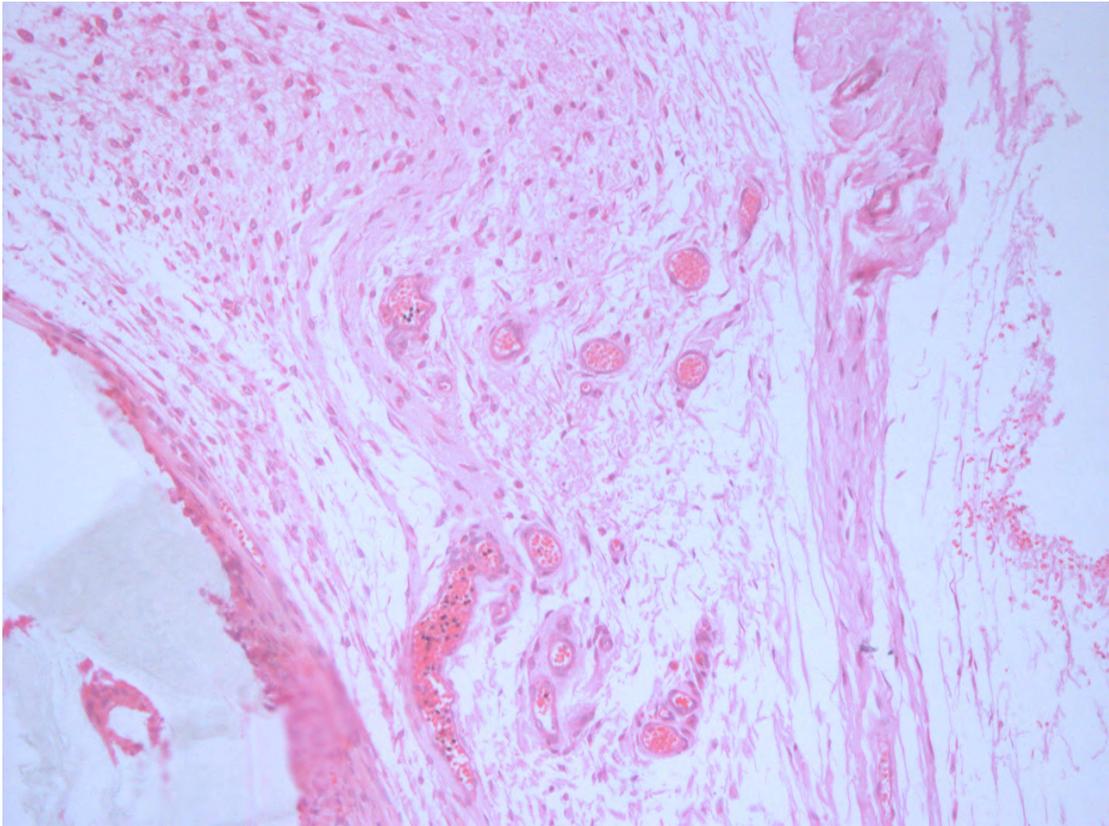


Fig 8: Tricrômio 20x, grupo estudo, intensa vascularização adjacente ao implante.

DISCUSSÃO

O desenvolvimento da cirurgia craniofacial no sentido de obtenção de resultados funcionais e estéticos cada vez melhores com procedimentos progressivamente simplificados, modificou conceitos e dogmas nas últimas décadas. Paralelamente a esta evolução, a ciência tem feito com que cada vez mais áreas médicas e não médicas, trabalhem conjuntamente na obtenção destes melhores resultados, com menor morbidade na resolução das mais variadas doenças. Por volta de 40 anos atrás, uma revolução nos cuidados médicos começou com a substituição bem sucedida de tecidos. Um dos aspectos primordiais nessa revolução na substituição de tecidos foi a descoberta, ou em muitos casos modificação, de materiais feitos pelo homem para estabelecer interface com o tecido hospedeiro vivo. Tratam-se dos implantes feitos de biomateriais (49,50).

O coelho foi escolhido como modelo por este ter sido bem estudado em relação às cranioestenoses e à aplicação de molas em seu crânio. A espessura craniana deste modelo (1,4mm) também se assemelha à espessura craniana dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico das craniossinostoses (1,8mm) (10,24,25,34,42,43,44,45). Apesar de não haver mortalidade no grupo piloto, houve uma alta mortalidade nos grupos controle (1) e estudo (4). A alta mortalidade do procedimento está provavelmente associada à necessidade de uma craniectomia ampla, para instalação da mola, que teve 6mm de largura e estendeu-se 10mm anterior a sutura coronal até a sutura lambdóide. Comparativamente a craniectomia utilizada para implantação de mola metálica é limitada pelas suturas lambdóide e coronal, e sua largura é usualmente de 2mm (28,34,43,45,51). A paresia em membro inferior que causou auto-mutilação nos animais deve-se primariamente a utilização de quetamina e xilazina no pré operatório. Esta é uma ocorrência já descrita, porém alto índice deve-se primordialmente a idade e baixo peso dos animais (52). A recuperação da paresia com melhora da deambulação iniciou na oitava semana de pós-operatório. Como houve manutenção do ganho ponderal e crescimento craniano e sua distribuição ocorreu nos dois grupos, acredita-se que não houve interferência no resultado.

O objetivo da utilização de uma blenda polimérica deveu-se ao fato de que o PLLA puro possui um comportamento mecânico semelhante aos metais de memória como o titânio e suas ligas, que embora apresentem uma boa resistência a tração e compressão, possuem módulo elástico baixo, em relação a outros metais implantáveis. Esta é uma característica biomecânica agregada quando se mistura o IP junto ao PLLA, de forma que o implante retorne a sua forma inicial após deformação. Da mesma forma aumentando a resistência à fratura durante deformação, devido à fragilidade do PLGA

Os achados histológicos encontrados no grupo controle estão compatíveis com presença de regeneração óssea após ostectomia sem sinais inflamatórios importantes. Diferentemente dos

estudos aonde a osteotomia é menos ampla, e a mola apresenta dimensões menores, não há uma formação de uma ponte óssea, permanecendo apenas tecido conjuntivo na falha cirúrgica (28,34,43,45,51,52). Houve uma grande diferença entre os grupos controle e estudo no quesito neovascularização, presente nos tecidos circunjacentes à mola, presença de células gigantes (CE) e maior produção de colágeno maduro. A figura 8 demonstra a intensa neoformação vascular na área adjacente a blenda. Estes achados já foram descritos em outros tecidos em estudos envolvendo o látex (53). A ausência de infecção e a pequena reação inflamatória demonstra que a blenda em estudo altamente biocompatível e bioadaptável (53).

Para avaliação da concordância entre os 2 examinadores foi realizada a análise gráfica de Blend-Altman, que demonstrou uma variação sem significância clínica. A avaliação estatística das medidas tomadas foi realizada com a média aritmética, reduzindo assim distorções.

A medida da força das molas *in vitro* demonstrou ser semelhante às das molas metálicas utilizadas experimentalmente por outros autores, variando entre 2,5N e 11N, sendo a média 4,2N (34,42,43,45,51). Esta medida foi tomada no LABIOMAT aproximadamente sete dias antes de sua utilização. A blenda possuindo a mesma característica do PLLA puro, demonstra ser extremamente modelável quando aquecida, e retorna ao estado de rigidez quando em temperatura ambiente, tornando sua colocação e fixação junto ao crânio semelhante a mola metálica.

Diferentemente das publicações anteriores de David et al (25), Davis et al (30), Gewalli et al(34) e Dornelles et al (45,51), a maior expansão não foi observada nos marcadores posicionados no osso parietal, mas no osso frontal (M1). Um dos motivos para este achado deve-se ao fato da craniectomia ter ultrapassado a sutura coronal, e o implante posicionado exatamente sobre a mesma, distribuindo a força mais anteriormente. O crescimento craniano nos demais marcadores foi semelhante aos controles destes mesmos estudos e não foram significativos. A expansão também

ocorreu de forma progressiva e constante, demonstrando que a perda de sua capacidade tênsil deve exceder as 12 semanas.

A utilização experimental de materiais absorvíveis para realização de movimentação óssea craniana foram os estudos de Guimarães-Ferreira et al (24) que realizou contração de uma “ilha” óssea, e Sanger et al (42) que demonstraram a efetividade da utilização de um suporte absorvível para colocação de mola metálica.

Com um aumento na largura craniana de 2,07 mm na média, este é o primeiro estudo que demonstra significativamente a efetividade de um implante para realização de expansão óssea craniana totalmente integrado e bioabsorvível.

CONCLUSÃO

A mola desenvolvida em POLI ÁCIDO (LÁCTICO-CO-GLICÓLICO)/POLI ISOPRENO teve suas características mecânicas semelhantes as molas clinicamente já utilizadas. Histologicamente promoveram uma intensa neovascularização sem sinais de reação inflamatória importante, demonstrando boa tolerabilidade pelos tecidos circunjacentes. Foi capaz de promover expansão craniana após sua implantação através de uma craniectomia linear.

REFERÊNCIAS

1 - Virchow R. Uber den Cretinismus, namentlich in Franken, und uber pathologische Schadelformen. Verh Phys Med Ges- sellsch Wurzburg 1851;2:230–270.

2 - Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, Sainte-Rose C, Renier D. Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and

2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. *Childs Nerv Syst* 2009 Jul;25(7):807-11.

3 - Ferreira MP, Collares MV, Ferreira NP, Kraemer JL, Pereira Filho A de A, Pereira Filho Gde A. Early surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis. *Surg Neurol*. 2006;65 Suppl 1:S1:22-1:26; discussion S1:26.

4 - Maltese G, Tarnow P, Lauritzen CG. Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. *Plast Reconstr Surg* 2007 Mar;119(3):977-84.

5 - Kobus K, Wegrzyn M, Lekston Z, Morawiec H, Drugacz J. Modeling of scaphocephaly using superelastic titanium-nickel rings: a preliminary report. *J Craniofac Surg* 2007 May; 18(3):504-10.

6 - Mackenzie KA, Davis C, Yang A, MacFarlane MR. Evolution of surgery for sagittal synostosis: the role of new technologies. *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):129-33.

7 - Kolar J. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. *J Craniofac Surg* 2011 Jan;22:47-9.

8 - Smartt JM Jr, Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, Shapiro IM, Kirschner RE. Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. *Plast Reconstr Surg* 2005 Oct;116(5):1363-9.

9 - Ridgway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am* 2004 Apr;51(2): 359-87.

10 - Mooney MP, Siegel MI, Burrows AM, Smith TD, Losken HW, Dechant J, et al. A rabbit model of human familial, nonsyndromic unicoronal suture synostosis II. Intracranial contents, intracranial volume, and intracranial pressure. *Childs Nerv Syst* 1998 Jun;14(6):247-55.

11 - Scott JR, Isom CN, Gruss JS, Salemy S, Ellenbogen RG, Avellino A, Birgfeld C, Hopper RA. Symptom outcomes following cranial vault expansion for craniosynostosis in children older than 2 years. *Plast Reconstr Surg* 2009 Jan;123(1):289-97;discussion 298-9.

12 - Kapp-Simon KA, Leroux B, Cunningham M, Speltz ML. Multisite study of infants with single-suture craniosynostosis: preliminary report of presurgery development. *Cleft Palate Craniofac J* 2005 Jul; 42(4):377-84.

13 - Pearson GD, Havlik RJ, Eppley B, Nykiel M, Sadove AM. Craniosynostosis: a single institution's outcome assessment from surgical reconstruction. *J Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1): 65-71.

14 - Lane LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and micro- cephalus. *JAMA* 1892;18(2):49–50.

15 - Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalie. *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences* 1890;110:1382–85.

16 - Persing JA, Luce C. Remodeling techniques for immature and mature cranial vault bone: technical note. *J Craniofac Surg* 1990 Jul;1(3):147-9.

17 - Persing JA, Jane JA. Treatment of syndromic and nonsyndromic bilateral coronal synostosis in infancy and childhood. *Neurosurg Clin N Am* 1991 Jul;2(3):655-63.

18 - Tessier P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. *Ann Chir Plast* 1967 Dec;12(4):273-86.

19 - Tessier P, Guiot G, Rougerie J, Delbet JP, Pastoriza J. Cranio-naso-orbito-facial osteotomies. Hypertelorism. *Ann Chir Plast* 1967 Jun;12(2):103-18.

20 - Ingraham FD, Alexander Jr E, Matson DD. Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 1948 Sep;24(3): 518-41.

21 - Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, Park TS. Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg* 1978 Nov;49(5):705-10.

22 - Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR, Bodyston WR. Surgical correction of Severe Scaphocephalic Deformities. *J Craniofac Surg* 1994 Sep;5(4):228-36.

- 23 - Marchac D, Renier D, Jones BM. Experience with the "floating forehead". *Br J Plast Surg*. 1988 Jan;41(1):1-15.
- 24 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Maltese G, Heino H, Lauritzen C. Calvarial bone distraction with a contractile bioresorbable polymer. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Apr;109(4):1325-31.
- 25 - David LR, Gewalli F, Guimarães-Ferreira J, Sanger C, Glazier S, Argenta LC. Dynamic spring-mediated cranioplasty in a rabbit model. *J Craniofac Surg* 2002 Nov;13(6):794-801.
- 26 - McIntosh BC, Lee SS, Ball LL, Persing JA. Utilization of postcranioplasty skull molding caps in the treatment of Apert syndrome. *J Craniofac Surg* 2008 Nov;19(6):1566-70.
- 27 - Lauritzen CG, Davis C, Ivarsson A, Sanger C, Hewitt TD. The evolving role of springs in craniofacial surgery: the first 100 clinical cases. *Plast Reconstr Surg* 2008 Feb;121(2):545-54.
- 28 - Persing JA, Babler WJ, Nagorsky MJ, Edgerton MT, Jane JA. Skull expansion in experimental craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1986 Nov;78:594-603.
- 29 - Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998 Sep;32(3):331-8.
- 30 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Spring-assisted cranioplasty alters the growth vectors of adjacent cranial sutures. *Plast Reconstr Surg* 2009 Feb;123(2):470-4.
- 31 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Olsson R, Friede H, Lauritzen CG. Spring-mediated cranioplasty compared with the modified pi-plasty for sagittal synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37(4):208-15.
- 32 - Windh P, Davis C, Sanger C, Sahlin P, Lauritzen C. Spring-assisted cranioplasty vs pi-plasty for sagittal synostosis-a long term follow-up study. *Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1):59-64.

33 - Davis C, Lauritzen CG. Frontobasal suture distraction corrects hypotelorism in metopic synostosis. *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):121-4.

34 - Gewalli F, Guimarães-Ferreira JPS, Maltese G, Ortengren U, Lauritzen C. Expander elements in craniofacial surgery: an experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001 Jun;35(2):149-56.

35 - Stelnicki EJ, Hoffman W. Intracranial migration of microplates versus wires in neonatal pigs after frontal advancement. *J Craniofac Surg* 1998 Jan;9(1):60-4.

36 - Eitenmüller J, Gerlach KL, Schmickal T, Muhr G. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. *Animal experiment studies Chirurg* 1987 Dec; 58(12):831-9.

37 - Leenslag JW, Pennings AJ, Bos RR, Rozema FR, Boering G. Resorbable materials of poly(L-lactide). Plates and screws for internal fracture fixation. *Biomaterials* 1987 Jan;8(1):70-3.

38 - Eppley BL, Morales L, Wood R, Pensler J, Goldstein J, Havlik RJ, Habal M, Losken A, Williams JK, Burstein F, Rozzelle AA, Sadove AM. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Sep 15;114(4):850-6; discussion 857.

39 - Ricalde P, Caccamese J, Norby C, Posnick JC, Hartman MJ, Fraunhofer JA. Strength analysis of 6 resorbable implant systems: does heating affect the stress-strain curve? *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Dec;66(12):2493-7.

40 - Uckan S, Veziroglu F, Soydan SS, Uckan E. Comparison of stability of resorbable and titanium fixation systems by finite element analysis after maxillary advancement surgery. *J Craniofac Surg* 2009 May;20(3):775-9.

41 - Dhol WS, Reyneke JP, Tompson B, Sándor GK. Comparison of titanium and resorbable copolymer fixation after Le Fort I maxillary impaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008 Jul;134(1):67-73.

42 - Sanger C, Argenta A, Morykwas M, Glazier SS, Argenta LC, David. Dynamic spring mediated cranioplasty in an experimental model with resorbable foot plates. *J Craniofac Surg* 2007 Jan;18(1):54-9.

43 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Do expansile cranial springs erode through the cranium? *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):168-70.

44 - Mooney MP, Siegel MI, Burrows AM, Smith TD, Losken HW, Dechant J, Cooper G, Kapucu MR. A rabbit model of human familial, nonsyndromic unicoronal suture synostosis. I. Synostotic onset, pathology, and sutural growth patterns. *Childs Nerv Syst* 1998 Jun;14(6):236-46.

45 - Dornelles RFV, Cardim VL, de Campos Fonseca Pinto AC, Alonso N. Skull base cephalometric changes in cranial expansion by springs. *J Craniofac Surg* 2011 Jul;22(4):1496-501.

46 - Jahno VD; Ribeiro GB; dos Santos LA; Ligabue R; Einloft S; Ferreira MR; Bombonato-Prado KF. Chemical synthesis and *in vitro* biocompatibility tests of poly (L-lactic acid). *J Biomed Mater Res A* 2007 Oct;83(1):209-15.

47 - Marques DR. Obtenção e caracterização de blendas boliméricas de Poli (Ácido Láctico-co-Glicólico) e Poli (Isopreno) para aplicação como biomaterial. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

48 - British Standards Institution. *Plastics, Determination of tensile properties — Part 1: General principles. ISO 527-1:1996.* London.

- 49 - Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* 1998 Aug;19(16):1419-23.
- 50 - Lauritzen C, Tarnow P. Craniofacial surgery over 30 years in Göteborg. *Scand J Surg.* 2003;92(4):274-80.
- 51 - Dornelles Rde F, Cardim VL, Martins MT, Pinto AC, Alonso N. Spring-mediated skull expansion: overall effects in sutural and parasutural areas. An experimental study in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2010 Apr;25(2):169-75.
- 52 - Shientag LJ, Goad M. Sudden hind limb injuries in two rabbits. Self-mutilation after intramuscular ketamine-related neuronal injury. *Lab Anim (NY).* 2011 Jun 21;40(7):212-6.
- 53 - Araujo MM, Massuda ET, Hyppolito MA. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2012;27(8),566-71.

6. ORIGINAL ARTICLE

DEVELOPMENT AND USE OF BIOABSORBABLE SPRING TO EXPAND RABBIT

SKULL

Gustavo Juliani Faller, MD; Luis Alberto dos Santos PhD; Douglas Ramos Marques, MSC. Marcus Vinicius Martins Collares, PhD.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Unidade de Cirurgia Crânio-Maxilo-Facial, Departamento de Cirurgia Plástica – Disciplina de Cirurgia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul Rio Grande do Sul - Brasil.

Laboratório de Biomateriais - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Brasil

Introduction: The use of metal springs for the treatment of craniosynostosis have gaining more and more position in the therapeutic armory of the Craniofacial surgeon in the intention to minimize morbid and extensive procedures.

Objective: Perform cranial expansion surgery in an animal model, using an implant elastic (spring) fully integrated, made of bio-absorbable polymeric material. Test its efficacy and histological analysis

Methods: An experimental study, open, prospective, using twelve New Zealand female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) with six weeks. The animals were randomized into two groups: control (G1) where linear craniectomy was performed and study (G2) where besides the craniectomy a spring made from a blend of POLY LACTIC ACID-CO-GLYCOLIC / POLI ISOPRENE, in order to perform cranial expansion in the transverse osteotomy. The cranial movement was assessed radiographically at 12 weeks following the surgical procedure and the final histological analysis was performed to evaluate the inflammatory reaction.

Results: The springs made showed a medium force of 4,2N. The cranial expansion in the study group in the level of the frontal marker was of 9,6mm to 11,67 and was significant in relation to the control group. The histological analysis showed a small inflammatory reaction.

Conclusion: It is possible to perform cranial expansion in an animal model using a bio-absorbable spring through the linear craniectomy. There was good tolerability of the surrounding tissues to the implant.

Keywords: Craniosynostosis, Rabbit, Spring, Bioabsorbable, Skull, Distraction.

INTRODUCTION

Virchow in 1851 named it "craniosynostosis" and formulated the classical theory known as Virchow's law. This establishes that the premature closure of cranial sutures inhibits the cranial growth perpendicular to the suture, promoting a compensatory growth in the unaffected sutures (1). It is a disease affecting approximately 1/2500 infants, that may be syndromic or non-syndromic (2-10). In its natural evolution can cause intracranial hypertension, which in syndromic cases may have increased morbidity, mainly due to exposure of the eyeball, obstructive respiratory disorder and other comorbidities (2,11,12).

Among the main goals of treatment are: expansion of intracranial volume allowing brain development, eye protection, respiratory obstruction and high aesthetic improvement (11,13). The obtaining of best results have varied parallel to the evolution of surgical techniques and the development of materials used, together with the evolution of anesthetic and postoperative management (2).

Historically, the first procedures dedicated to the treatment of this disease were osteotomies of the affected sutures, followed by linear craniotomies, front or frontofacial advancements with or

without fixation and use of progressive bone lengthening techniques (14-24). Among the materials used for fastening or the movement of bone segments involved we mentioned the use of metal plates (titanium) wires (nylon, steel), absorbable polymers and use of implants to perform traditional osteogenesis distraction (titanium), absorbable and more recently the use of metal springs (3,25-29).

The use of springs for performing osteogenesis distraction in the treatment of congenital cranial deformities has shown surgical results comparable to existing techniques, both in the experimental and clinical ambit (25,27,28,29,30). Combines the advantages of distraction, significantly lowering dural detachments and manipulation, surgical time, the volume loss, length of hospital stay and still dispenses communication with the external environment, thus decreasing the risk of infection and also removing the need for handling sequential of the distractor (24,27,31). Lauritzen et al described their clinical application in 1998 for the treatment of coronal craniosynostosis, but its use has spread to other cranial sutures (25,27,29-33). After releasing the affected suture, a stainless steel spring is placed perpendicular to the orientation of the suture. Then, a linear force is applied to the cranial bones and remodeling occurs rapidly in the following weeks (13,25,27,30-34).

Despite the great improvement added by this technique in the treatment of craniosynostosis, there is still a disadvantage: the need for its removal.

Besides the need for further surgical intervention, and other complications, there are the intracranial migration of the material, which can cause cerebrospinal fluid fistula and strange body reaction (35). Likewise its removal may be more complex than its placement, because we find the material completely covered by adjacent bone.

The bioabsorbable polymers used for osteosynthesis since the 80s (36,37), have gained increasing space in the treatment of craniofacial disorders, especially in pediatric patients (38). These are variants of alpha-hydroxipoliesteres: Polylactic Acid in its L-form isomer (PLLA),

Polyglycolic Acid (PGA), Poly-DL-Lactic acid and Trimethylene Carbonate (39). These add some of the important qualities of inertia, resistance and elasticity present and comparable to currently used metallic materials, such as titanium alloys (40,41). Its main advantage in clinical application is that there is no need for its removal. This feature is extremely useful in two situations, when the mere permanence of the material or its removal increases the morbidity of treatment.

The objective of this study is to create a distractor in the form of spring, fully integrated and bioabsorbable, perform linear cranial expansion after craniectomy in rabbits and test its effectiveness.

METHODOLOGY

DELINEATION

Experimental study, open and prospective.

POPULATION AND SAMPLE CALCULATION

Twelve female rabbits breed New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*) with forty-five days of age (six weeks).

The sample was calculated taking into consideration other existing experimental studies (25,30,33,34,43) so that, to establish a difference of 6 mm at 12 weeks of study, with a standard deviation of 1,7 mm with a power of 80% were calculated from 6 animals in each arm (study and control). To establish this data was used the free access software WinPepi. Due to the prior establishment of the data in the literature regarding the histological and radiological behavior of

subjects treated in the conventional way and use the same experimental design of these studies, the animals will be divided into two groups: control and study (30,34,42,43).

The control group was performed sagittal split osteotomy only being assessed radiographically over time (n = 6).

- Study Group: technique was performed, with placement of the spring, and radiologically assessed over time (n = 6).

It was previously conducted a pilot study with two animals for evaluation of surgical technique and determination of radiological evaluation.

OBTAINING SPRINGS

The Bio-Materials Laboratory, Department of Materials Engineering School UFRGS, manufactured and released the elastic implant (spring) developed in bio-absorbable materials in polymer-based POLI ACID LÁCTICO-CO-GLICOLIC/POLI ISOPRENE (PLGA / PI) (23).

The PLGA was obtained from Purac Biomaterials (The Netherlands) and used as obtained, without purification or previous processings. This copolymer has 84 mol% of comonomer L-lactide and 16 mol% glycolide. The pH of the material received was 7.2, showing no need for neutralization treatment (47).

The PI was obtained from Mafer LTDA (Brazil) in the conformation of centrifuged natural latex 60% . Once the pH of material received moved between 10.0 to 11.2, the material was neutralized with 2M HCl solution to a range of pH 7.2 - 7.8. In order to be used, the material received, was subjected to complete drying. The polymer was purified by precipitation method using chloroform as solvent, with a solution precipitated into methanol. After precipitation, the material was subjected to further drying (47). Chloroform (99.8%) (IUPAC nomenclature:

trichloromethane) and methanol (99.8%) were obtained from Synth (Brazil) and were used as obtained, without prior purification or processing.

The blends of PLGA / PI were prepared by the following procedure. PLGA and PI were weighed separately, in solid form. The materials in proportion by weight of 60% PLGA and 40% PI (volume ratio: 51% PLGA/49% PI) were dissolved in chloroform by magnetic stirring process. After homogenizing the solution polymer/solvent, the material was subjected to drying for 72 hours in an oven at 40 ° C for volatilization of the solvent.

The samples were prepared by injection process at 165 °C for injection Thermo Scientific, Haake model MiniJet II, forming specimen with narrowing the field of traction, measuring 4mm wide, 30mm long and 2mm thick.

The pieces were molded in distilled water at 70 degrees. For mechanical characterization of the material was applied compression test, with behavior data captured in universal testing machine Instron Model 3369, with 2KN load cell. The test was carried out according to ISO 527-1 (48) at UFRGS Biomaterials Laboratory (LABIOMAT).

SURGICAL TECHNIQUE

All procedures involving the animals were conducted in Animal Experimentation Unit of HCPA. As premedication were administered ketamine (20mg/kg), xylazine (1mg/kg) and tramadol (5mg/kg) administered intramuscularly. General anesthesia was induced and maintained with isoflurane inhalation with tracheal intubation. The animal's head was then prepared with shaved, disinfected with povidone-iodine and infiltration bupivavaina 0.5% (2mg/kg). A 3 cm incision was made in the skin in the middle line, and the scalp was folded. The periosteum was minimally mobilized and sagittal and lambdoid sutures, exposed the detachment included 15mm front and

5mm later the same. An osteotomy using low-speed handpiece and drill 5mm with help of peeler was made over the midline starting 10mm forward of the coronal suture and suture lambdoid ending up with 6mm diameter. The dura was minimally handled. Load cell metal markers (amalgam) were placed using the same micromotor with round bur 1.5 mm. The markers were placed bilaterally osteotomy, perpendicular to the coronal and lambdoid sutures, in the following positions 5mm above the coronal suture, 5 mm posterior to the coronal suture and the lambdoid suture, as in

Fig1.

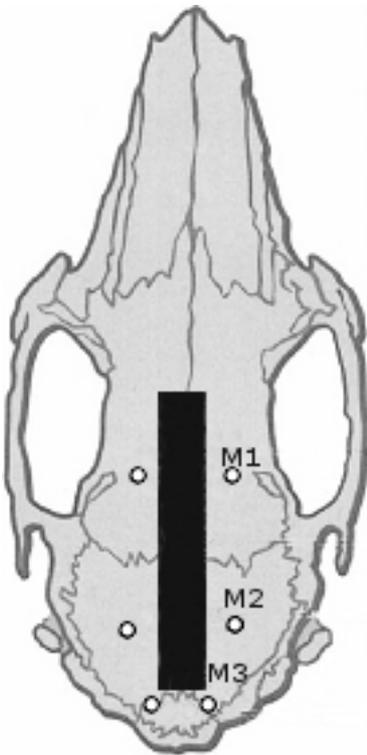


Figure 1: Schematic of the osteotomy and placement of markers:

M1: Marker 1 - 5 mm anterior to the coronal suture

M2: Marker 2 - 5 mm posterior to the coronal suture

M3: Marker 3 - on the lambdoid suture

Osteotomy: 10 mm anterior to the coronal suture to the lambdoid suture.

The springs were previously sterilized in a sterilization device plasma of hydrogen peroxide (100 Sterrad, Jhonson & Jhonson) according to the sterilization routine of the center of HCPA materials and molded by heating with saline at 70 degrees to maintain strength and adaptation to the skull. They were then placed in the anteroposterior direction with arms fixed in the skull at the height of the coronal suture using 4.0 mononylon through holes made in the skull and in the spring with drill 1mm diameter. The suture was performed in a single plane using 5.0 mononylon. The animals were in the recovery room within 2 hours, then being accommodated in the housing, receiving analgesia with tramadol hydrochloride (5mg/kg), and ketoprofen (2 mg kg) intramuscularly daily for 2 days. Antibiotic prophylaxis was performed with enrofloxacin (5 mg kg) intramuscularly once a day for 3 days.

COLLECTION OF IMAGES

All animals were weighed and radiographed postoperatively and every four weeks from the surgery (4, 8, 12) until they reached 18 weeks old. The radiographs were obtained using Mediroll 1-S RX Hungarian manufacturing without magnification while maintaining the same focal distance between the generator and the table for all animals. We used a regimen of 5 mAs (milliamperere per second) and 51 kV (kilovolt). Two metal markers were used to assess distortions, a radiopaque ruler in mandibular plane and a coin in cranial plane. Radiographs were obtained in the axial plane, with cephalic fixation and the mandibular plane aligned with cranial plan to avoid rotations. All animals were first sedated with ketamine (20mg/kg), midazolam (2mg/kg) and isoflurane for obtaining radiographs.

ANALYSIS OF IMAGES

Radiographs were digitized with a scanner HP F2430, and scaled to correct distortions through the program GIMP 2.8 for free access, measurements were made in millimeters with the aid of magnification of 200% between the proximal points of the markers.

STATISTICAL ANALISYS

The difference in distance between markers 1, 2 and 3 over time will be assessed between the study and control groups through GE (generealized Estimated equation). Being compared groups and week and time marker. Probabilities below 0.05 were considered significant.

HISTOLOGICAL ANALYSIS

We conducted histological study of the entire population, with the aim to evaluate the behavior of the tissues surrounding the osteotomy and spring. The sutures involved and the surrounding bone were resected connected to the subcutaneous and the adjacent dura mater. Samples were then fixed in formalin, decalcified in 10% nitric acid and embedded in paraffin. A series of tissue sections was performed perpendicularly to osteoteotomia. Histological analysis was performed with trichrome, hematoxylin and eosin. A histopathologist performed the analysis of the blades, with the primary objective to visualize acute and chronic inflammatory reaction and bone growth.

ETHICAL CONSIDERATIONS

All animals were obtained by accredited supplier by the UEA and HCPA, maintenance and all studies were performed in animals UEA, watching all the established criteria for animal research. The sample size calculation was conducted to the lowest possible n with the purpose of reducing animal suffering. The animals were kept in cages of 1-3 animals, receiving food and water

"ad libitum" and supplement with fresh vegetables (cabbage, carrots and banana) under a light / dark and temperature controlled 12h at 22 oC. The protocol for euthanasia was established by the Unit of Animal Experimentation (sedation with ketamine 20mg/kg and xylazine 1mg/kg) followed by intravenous injection with propofol until loss of reflexes and potassium chloride 10% 1ml/kg.

RESULTS

All springs used were tested on their strength and LABIOMAT maximum compression ranged between 2.5 and 11N. The average being 4.2 N. During processing for sterilization and molding during surgery are lost shape in which the spring has been tested, thus the value measured in vitro may not be the same as found in surgical time. The spring and its configuration is shown in figure 2.



Fig 2: Spring, left open(A) , middle molded (B), right in compression (C).

There was a mortality rate of 5 animals, 1 and 4 in the control group in the study group and 3 in the immediate postoperative period, one after 24h and during sedation for completion of radiographs. Of immediate, two by bleeding in the cranial region and a posterior with signs of neurological impairment. Among deaths from 24h to 48h, there were signs of neurological impairment, (ataxin, nystagmus). The rabbits were substituted for n maintenance required. In figure 3 are osteotomy, markers, fastening spring in the skull and removal.

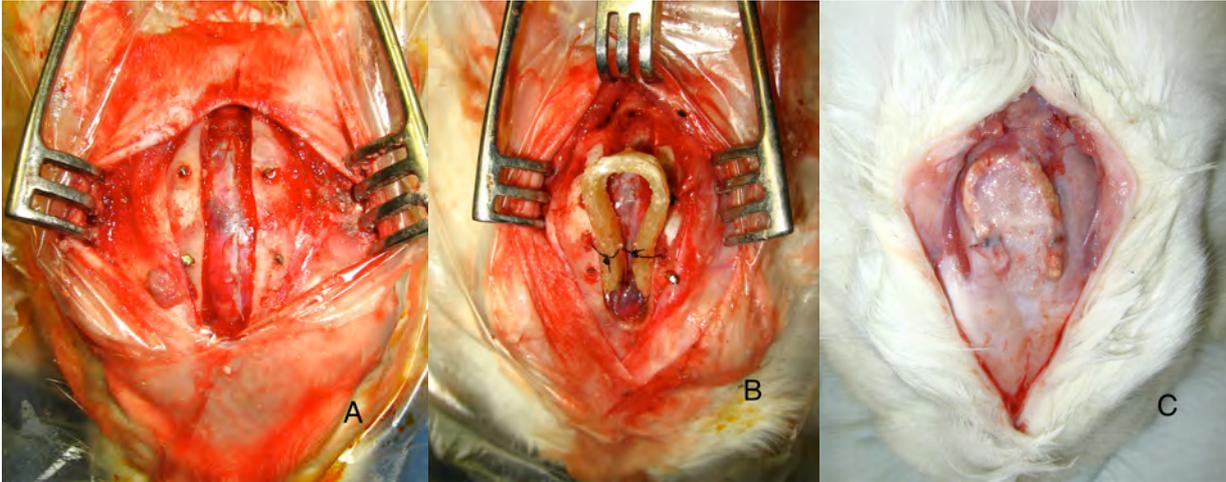


Fig 3: Left osteotomy and markers (A), middle spring placed (B), right removal (C).

After 15 to 20 days postoperatively four animals (two in the control group and two in the study group) had hypoesthesia and ipsilateral hind limb paresis in the application of ketamine and xylazine, and all self mutilated the paretic lower limb. These animals were isolated and treated with curative closed until recovery of sensitivity. Nowhere was no weight loss or signs of local infection. There were no cases of local inflammation, extrusion or intrusion of the spring.

The weight difference between the control group and the study was performed with the Mann-Whitney test, not being significant for both weight gain ($p = 0.227$) and for the final weight ($p = 0.259$). The data of weight gain and duration of surgery are described in Table I.

Table I: Surgical time (min) and weight gain (kg) between six and eighteenth week.

rabbit	surgical time	inicial weight	final weight
control 1	60	1,1	2,9
control 2	40	1,4	3
control 3	35	1,3	3,4
control 4	47	1,4	2,9
control 5	45	1,3	3,2
control 6	35	1,3	3,7
study 1	67	1,5	4,1
study 2	80	1,2	3
study 3	60	1,3	3,1
study 4	57	1,3	3,5
study 5	50	1,2	3,3
study 6	45	1,2	3,5

Measures between points was performed by two independent researchers, being held graphical analysis of the Blend-Altman to assess agreement. Between markers at pre coronal site (M1) there was a mean difference of 0.062 mm ($p=0.010$), between post coronal markers (M2) was 0.081mm ($p=0.004$), being statistically significant. And between the lambdoid markers the mean difference was 0.004mm, not significant ($p=0879$) . Figures 5 and 6 show the skull radiography in the control and study groups.

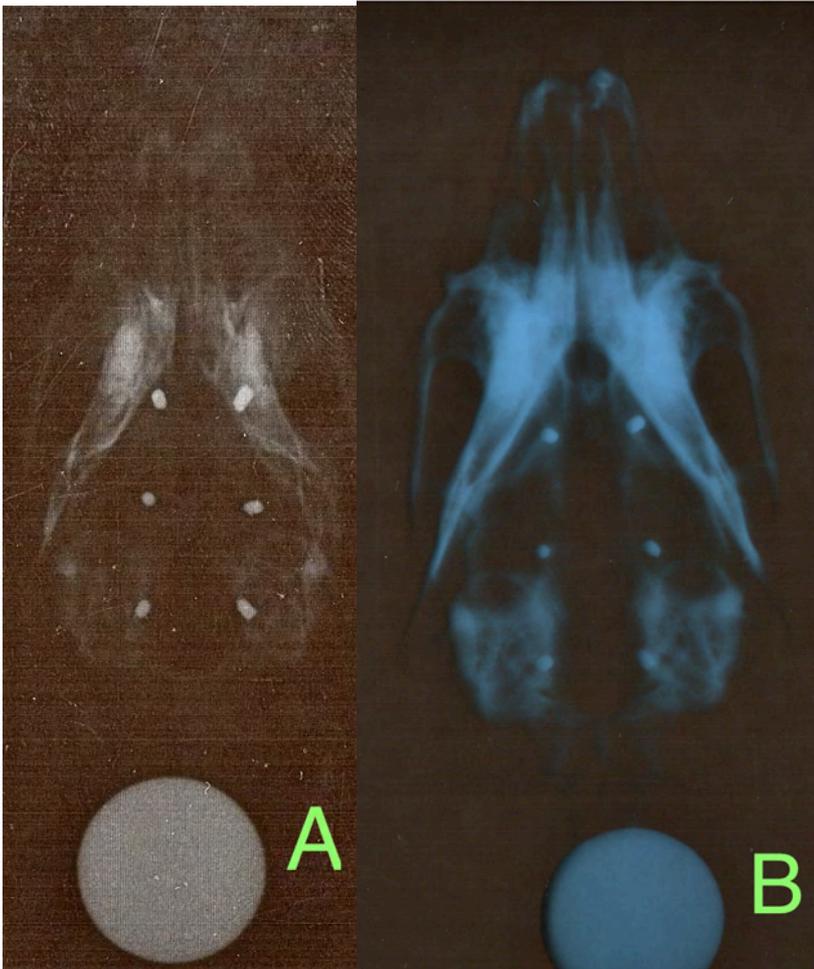


Fig 4: Radiologic evolution of control group, left (A) week 0, right (B) week 12.

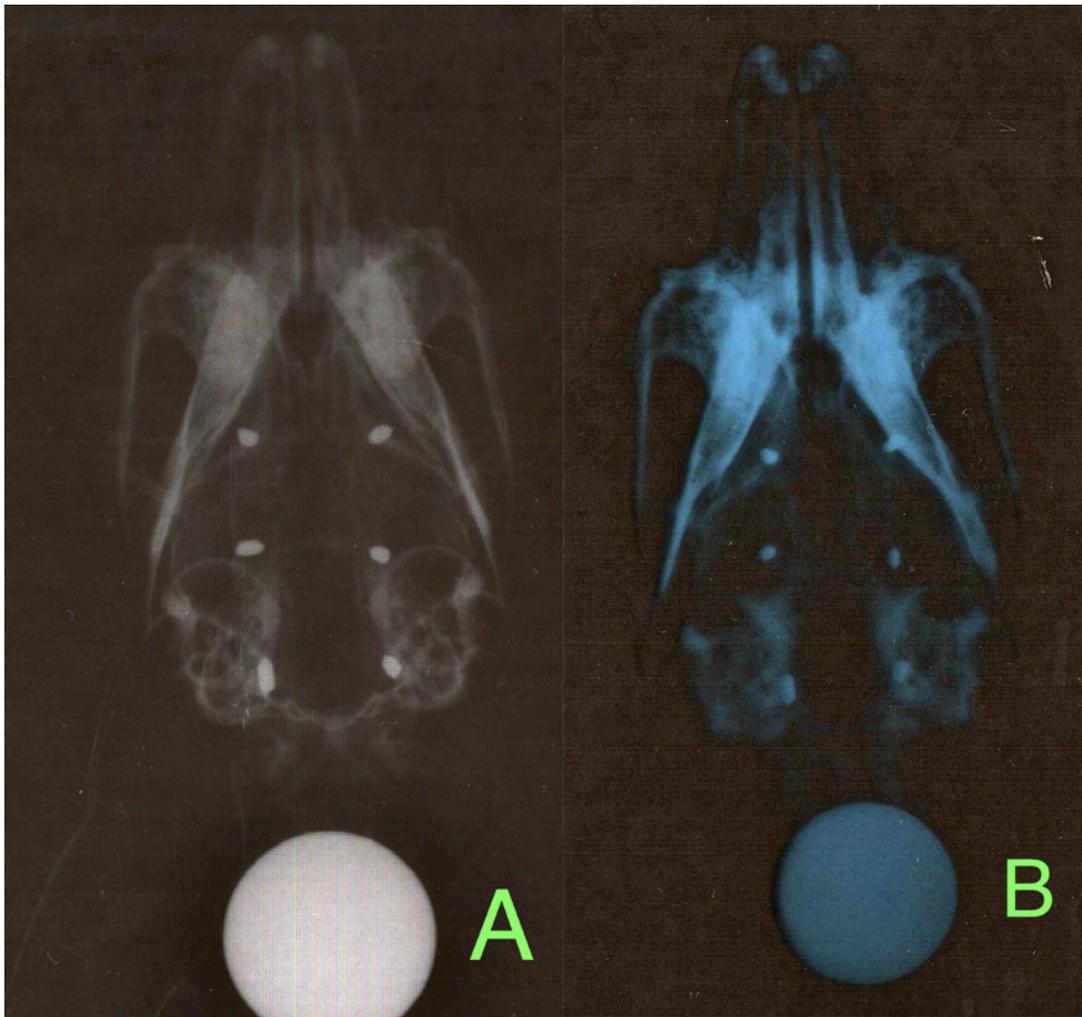
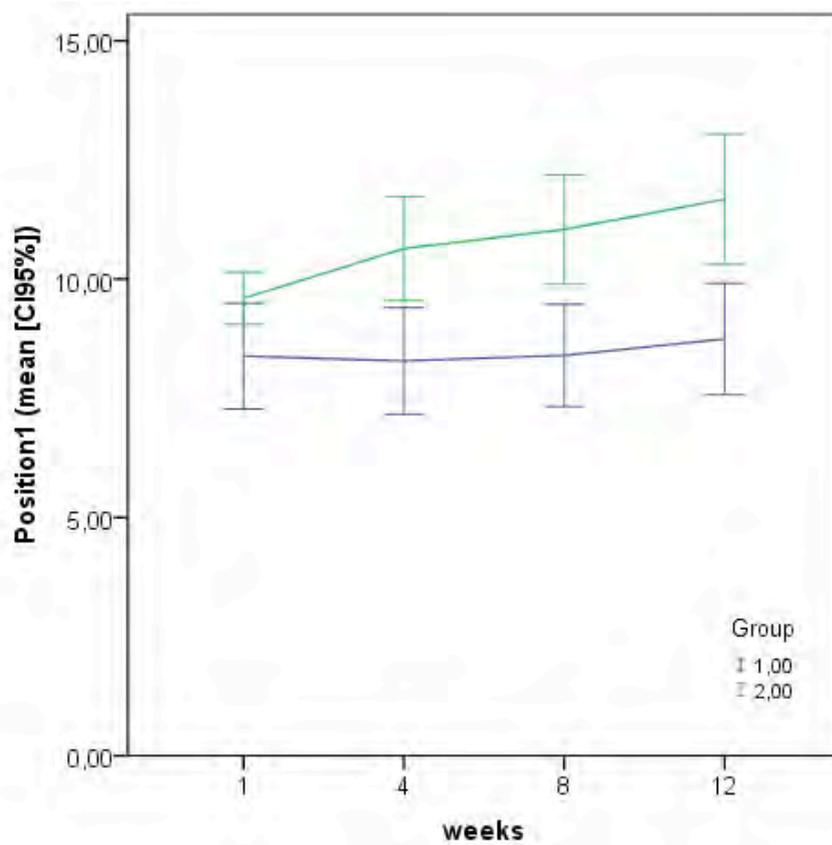


Fig 5: Radiologic evolution of study group, left (A) week 0, right (B) week 12

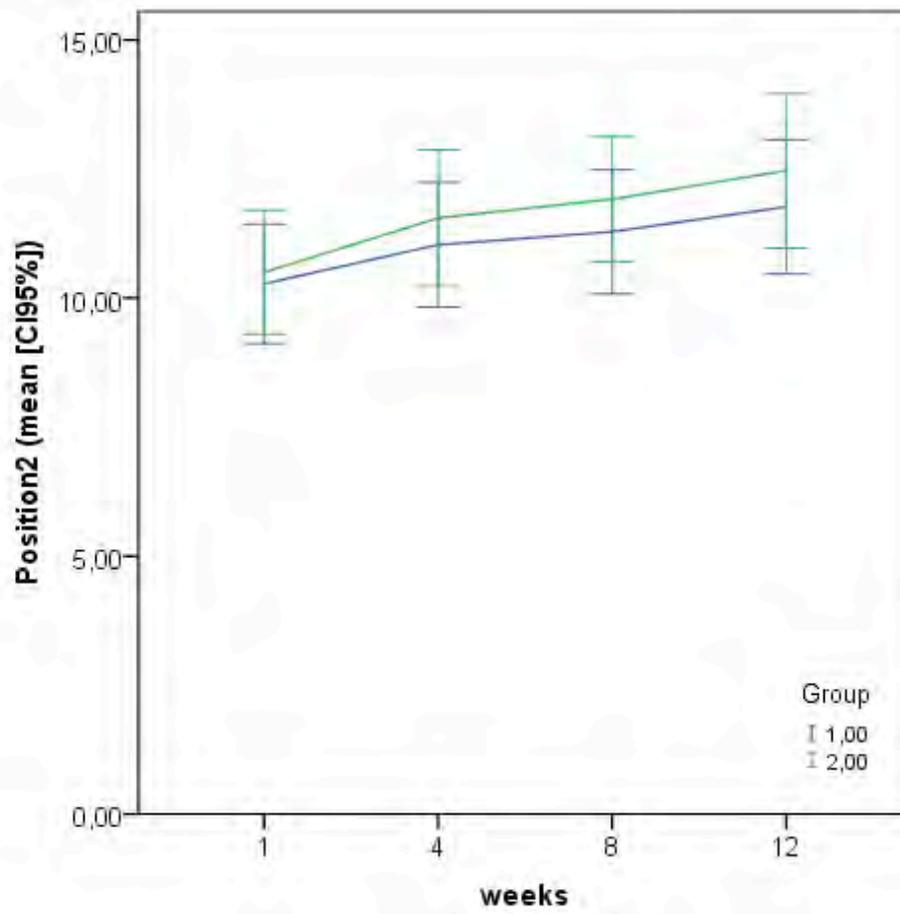
The evolution of the distance between markers is shown in Table II. In the study group was greater distance between markers 1, and the difference was significant for analyzing every week apart (0-4, 4-8 and 8 to 12). When fixed, the control group did not show average difference between the 1st, 4th, 8th weeks, only at the 12nd we found difference from the first, at M1 marker. Fixing the study group the weeks in all show difference in all weeks. The distance between markers 2 and 3 was significant in the study group. Graphs 1, 2 and 3 show the evolution of the distance between the markers over time.

Table II: Average distance (mm) and standard error (SE) between markers

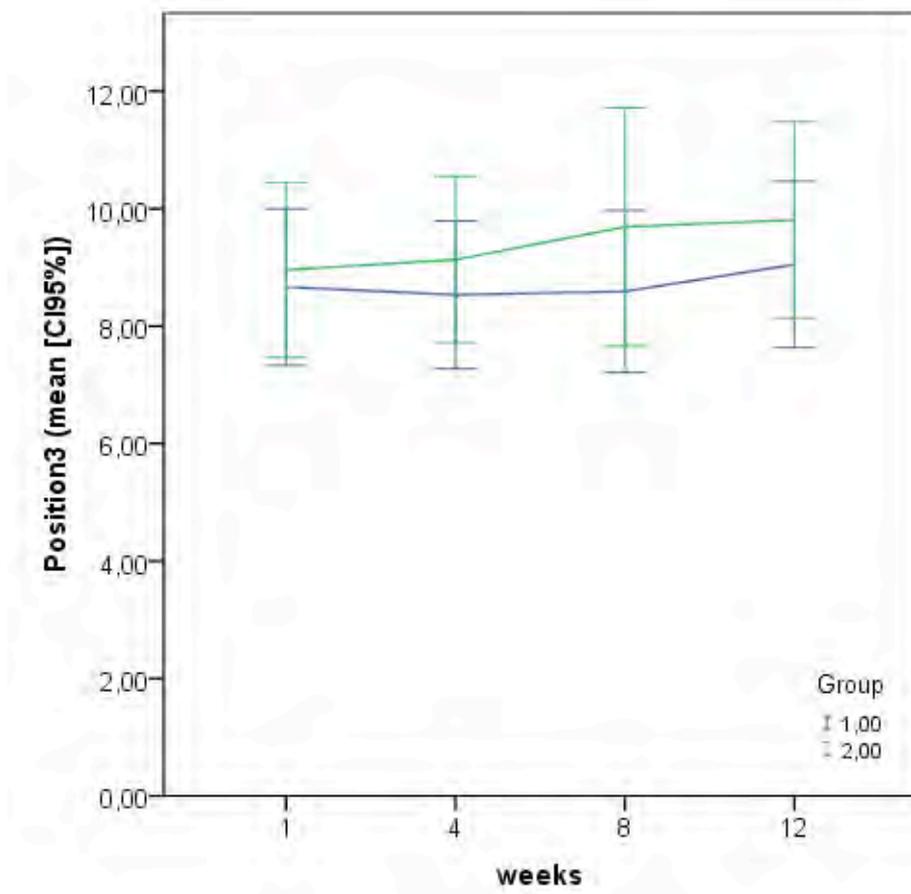
Position	Week	Control Group		Study Group	
		average	(SE)	average	(SE)
1	1	8,38	(0,39)	9,60	(0,19)
	4	8,28	(0,40)	10,64	(0,39)
	8	8,40	(0,38)	11,04	(0,41)
	12	8,74	(0,41)	11,68	(0,49)
2	1	10,28	(0,41)	10,50	(0,43)
	4	11,03	(0,43)	11,55	(0,47)
	8	11,28	(0,43)	11,92	(0,43)
	12	11,77	(0,46)	12,47	(0,53)
3	1	8,67	(0,47)	8,96	(0,53)
	4	8,53	(0,45)	9,13	(0,50)
	8	8,59	(0,49)	9,69	(0,72)
	12	9,05	(0,50)	9,81	(0,59)



Graph 1: Evolution of the distance between markers M1 between the control group (1) and study (2) in millimeters.



Graph 2: Evolution of the distance between markers M2 between the control group (1) and study (2) in millimeters.



Graph 3: Evolution of the distance between markers M1 between the control group (1) and study (2) in millimeters.

The histological analysis was performed at three different points of the bone defect, an anterior, a median and a posterior one. No significant difference in the analysis of distinct points in both groups. In the control group it appeared an area of disrupted bone, intense osteoblastic activity and bone neoformation at the edges of the osteotomy (Fig 6). Abundant fibroblast and scar activity with presence of mature connective tissue extending towards the bone defect. Presence of strange body's granuloma encompassing devitalized bone tissue and bone regeneration. Absence of inflammation along the dura-mater. In the study group was evidenced an area of disrupted bone, acellular amorphous material, giant cells with minimal reaction of the strange body, little intense inflammatory reaction involving amorphous material (Fig 7). Abundant fibroblasts with formation of connective tissue and collagen free, extending towards the bone defect. Presence of osteoblasts

with bone neoformation adjacent to the bone defect and the spring. Intense neovascularization in the tissues surrounding the spring (Fig 8). Absence of inflammation along the dura-mater

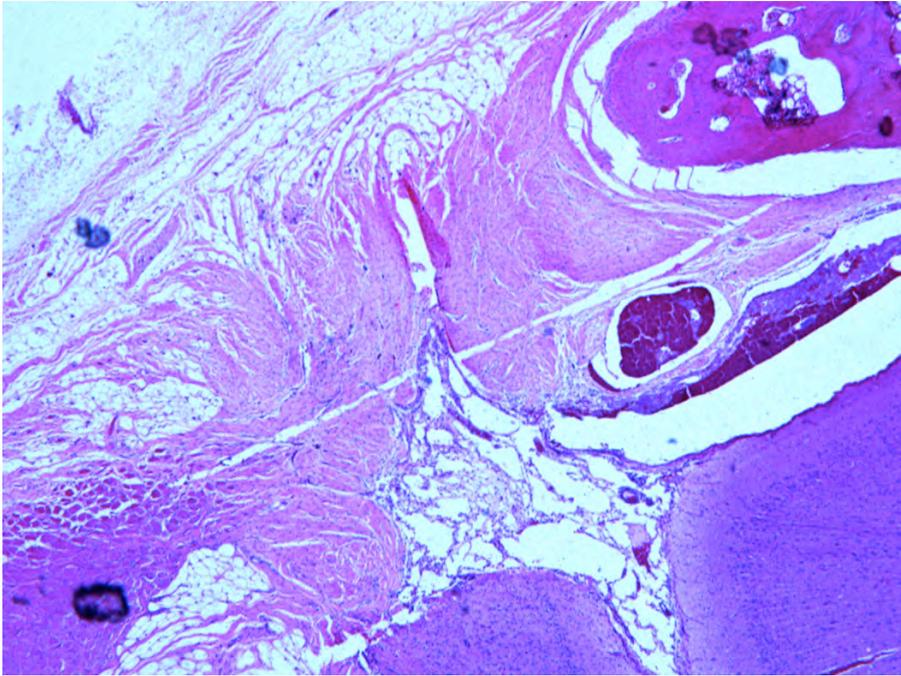


Fig 6: HE 4x, interrupted bone and osteogenesis at osteotomy edge.

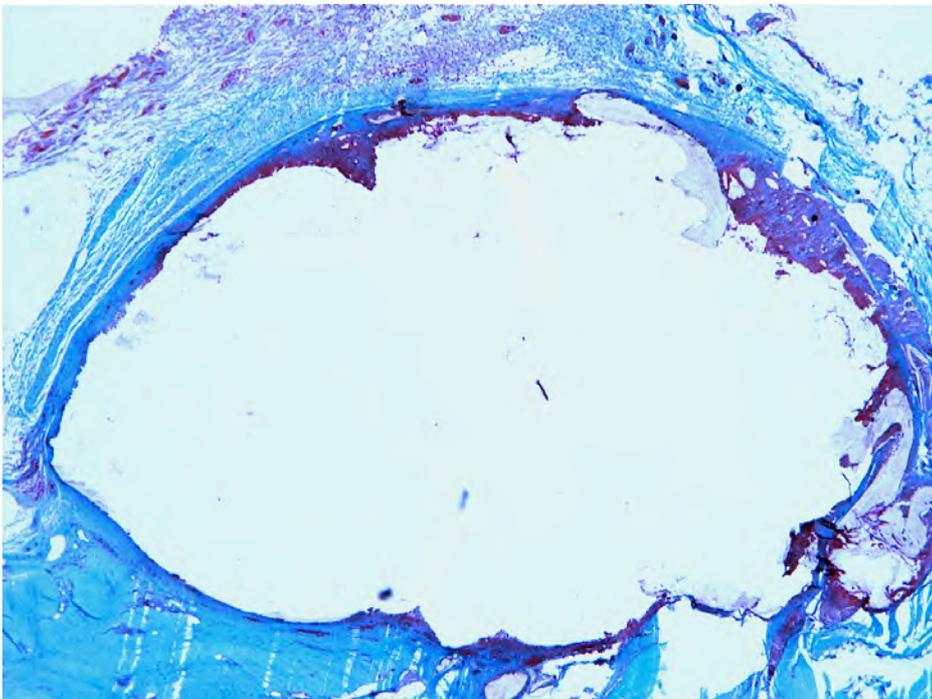


Fig 7: Tricromium 4x, amorphous material, minimal inflammation.

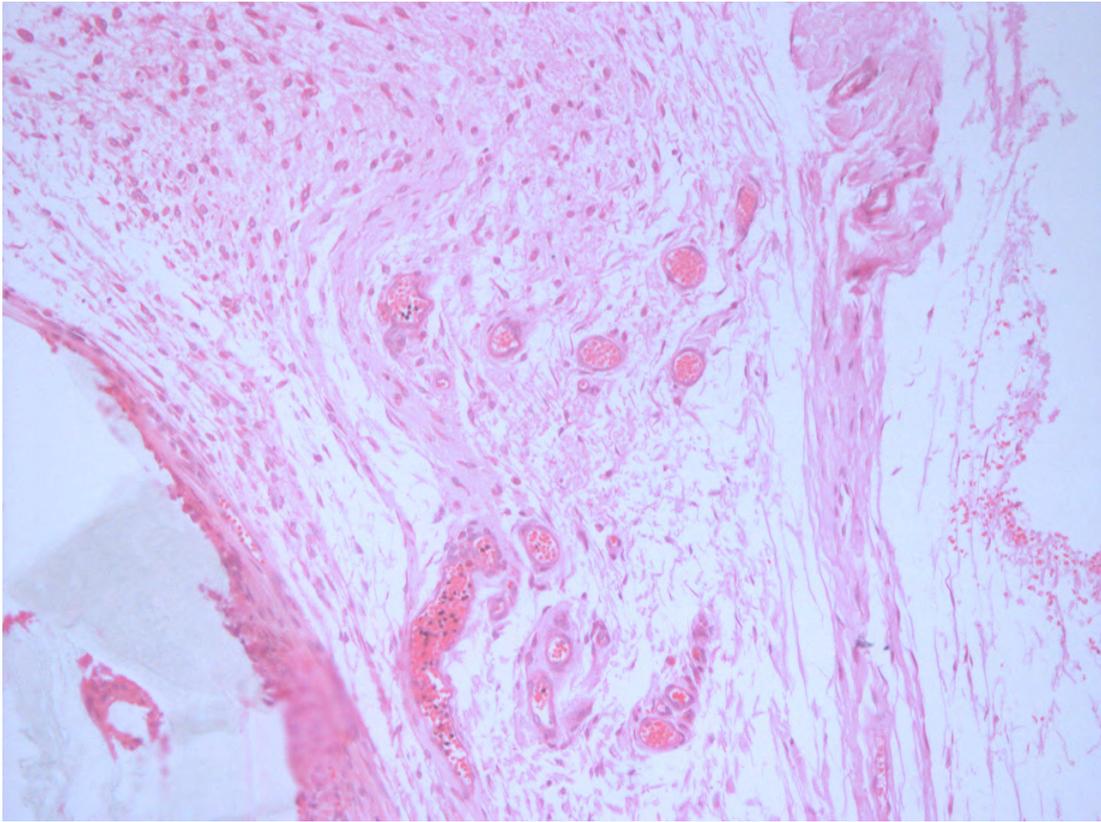


Fig 8: HE 20x: Titanium 20x, intense vascularization adjacent to the implant.

DISCUSSION

The development of craniofacial surgery in order to obtain better and better functional and aesthetic results with progressively simplified procedures changed concepts and dogmas in recent decades. Parallel to this development, science has made that more and more areas medical and non-medical, work together in obtaining these better results with less morbidity in the resolution of several diseases. Around 40 years ago, a revolution in medical care began with the successful replacement of tissues. One of the main aspects of this revolution in tissue replacement was the discovery, that in many cases modification of man-made materials to interface with the host tissue *vivo*. They are implants made of biomaterials (49,50).

The rabbit was chosen as a model for this have been well studied in relation to the craniosynostosis and the application of springs in his skull. The thickness of the cranial model (1.4 mm) also resembles the thick skull of patients undergoing surgical treatment of craniosynostosis (1.8 mm) (10,24,25,34,42,43,44,45). Although there was no mortality in the pilot group, there was a high mortality in the control (1) and study (4) groups. The high mortality rate of the procedure is likely the need for a large craniectomy for installation of the spring, which had 6mm wide and 10mm extended anterior to the coronal suture to the lambdoid suture. Comparatively the craniectomy used for the metal spring implantation is limited by the lambdoid and coronal sutures, and its width is usually 2mm (28,34,43,45,51). The lower limb paresis causing self-mutilation in the animals is, primarily, due to the use of ketamine and xylazine preoperatively. This is an instance already described, but high rate is, mainly, due to low weight and age of the animals (52). The recovery of paresis with improved deambulation began in the eighth week postoperatively. Since there was maintenance of weight gain and cranial growth and their distribution in the two groups, it is believed that there was no interference in the result.

The purpose of using a polymer blend is due to the fact that the pure PLLA has a similar mechanical behavior of memory metals such as titanium and its alloys, although they exhibit good resistance to traction and compression, there have no elastic modulus. This is an aggregated biomechanics feature when mixed with the IP PLLA, so that the implant returns to its original shape after deformation. And also increasing the breaking resistance during deformation.

Histological findings found in the control group are consistent with the presence of bone regeneration after osteotomy without significant inflammatory signs. Unlike studies where the osteotomy is narrower, and the spring has smaller dimensions, there is no formation of an osseous bridge, leaving only connective tissue in surgical failure (28,34,43,45,51). There was a big difference between the control and study groups in the question neovascularization, present in

tissues surrounding the spring, the presence of giant cells (EC) and increased production of mature collagen. Figure XX shows the intense neovascularization in the area adjacent to blend. These findings have been reported in studies involving other tissues in the latex (51,52,53). The absence of infection and small inflammatory reaction demonstrates that the blend under study is highly biocompatible and bioadaptable.

To assess agreement between the two examiners was performed graphical analysis of Blend-Altman, who showed a variation without clinical significance. The statistical evaluation of the measures taken was performed with the arithmetic average, thus reducing distortions.

The measure of strength of the in vitro springs demonstrated to be similar to the metal springs used experimentally by other authors, ranging between 2.5 N and 11N, the average being 4.2 N (34,42,43,45,51). This measure was taken in LABIOMAT approximately seven days before use. The blend having the same characteristic of pure PLLA, proves extremely moldable when heated, and returns to a state of rigidity when at room temperature, making their placement and fixation on the skull like metal spring.

Unlike earlier publications David et al (25), Davis et al (30), Gewalli et al (34) and Dornelles et al (45,51), the greatest expansion was not observed in the parietal bone markers, but in frontal bone (M1). One reason for this finding is due to the fact that the craniectomy has exceeded the coronal suture, and the implant was positioned exactly on the same, distributing the force over earlier. The cranial growth in other markers was similar to the controls of these same studies and were not significant. The expansion also occurred gradual and constantly, showing that the loss of their tensile strength must exceed the 12 weeks.

The experimental use of absorbable materials for performing cranial bone movement were the studies of Guimarães-Ferreira et al (24) who performed contraction of an "island" bone and

Sanger et al (42) demonstrated that the effectiveness of the use of an absorbable support for the metal spring placement.

With an increase in cranial width of 2.07 mm on average, it is the first study that demonstrates significantly the effectiveness of a fully integrated and absorbable implant to perform cranial bone expansion.

CONCLUSION

The spring developed in POLI ACID LACTIC-CO-GLICOLIC/POLI ISOPRENE had mechanical characteristics similar to those already used metal springs. Histologically promotes an intense neovascularization with low signs of inflammatory reaction, demonstrating good tolerability by surrounding tissues. This spring is capable of promoting cranial expansion after its implantation through a linear craniectomy.

REFERENCES

- 1 - Virchow R. Uber den Cretinismus, namentlich in Franken, und uber pathologische Schadelformen. Verh Phys Med Ges- sellsch Wurzburg 1851;2:230–270.

- 2 - Di Rocco F, Arnaud E, Meyer P, Sainte-Rose C, Renier D. Focus session on the changing "epidemiology" of craniosynostosis (comparing two quinquennia: 1985-1989 and 2003-2007) and its impact on the daily clinical practice: a review from Necker Enfants Malades. Childs Nerv Syst 2009 Jul;25(7):807-11.

- 3 - Ferreira MP, Collares MV, Ferreira NP, Kraemer JL, Pereira Filho A de A, Pereira Filho Gde A. Early surgical treatment of nonsyndromic craniosynostosis. Surg Neurol. 2006;65 Suppl 1:S1:22-1:26; discussion S1:26.

- 4 - Maltese G, Tarnow P, Lauritzen CG. Spring-assisted correction of hypotelorism in metopic synostosis. Plast Reconstr Surg 2007 Mar;119(3):977-84.

- 5 - Kobus K, Wegrzyn M, Lekston Z, Morawiec H, Drugacz J. Modeling of scaphocephaly using superelastic titanium-nickel rings: a preliminary report. J Craniofac Surg 2007 May; 18(3):504-10.

- 6 - Mackenzie KA, Davis C, Yang A, MacFarlane MR. Evolution of surgery for sagittal synostosis: the role of new technologies. J Craniofac Surg 2009 Jan;20(1):129-33.

- 7 - Kolar J. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. J Craniofac Surg 2011 Jan;22:47-9.

- 8 - Smartt JM Jr, Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, Shapiro IM, Kirschner RE. Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. Plast Reconstr Surg 2005 Oct;116(5):1363-9.

- 9 - Ridgway EB, Weiner HL. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am* 2004 Apr;51(2):359-87.
- 10 - Mooney MP, Siegel MI, Burrows AM, Smith TD, Losken HW, Dechant J, et al. A rabbit model of human familial, nonsyndromic unicoronal suture synostosis II. Intracranial contents, intracranial volume, and intracranial pressure. *Childs Nerv Syst* 1998 Jun;14(6):247-55.
- 11 - Scott JR, Isom CN, Gruss JS, Salemy S, Ellenbogen RG, Avellino A, Birgfeld C, Hopper RA. Symptom outcomes following cranial vault expansion for craniosynostosis in children older than 2 years. *Plast Reconstr Surg* 2009 Jan;123(1):289-97;discussion 298-9.
- 12 - Kapp-Simon KA, Leroux B, Cunningham M, Speltz ML. Multisite study of infants with single-suture craniosynostosis: preliminary report of presurgery development. *Cleft Palate Craniofac J* 2005 Jul; 42(4):377-84.
- 13 - Pearson GD, Havlik RJ, Eppley B, Nykiel M, Sadove AM. Craniosynostosis: a single institution's outcome assessment from surgical reconstruction. *J Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1):65-71.
- 14 - Lane LC. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and micro- cephalus. *JAMA* 1892;18(2):49-50.
- 15 - Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcephalie. *Comptes Rendues de l'Academie des Sciences* 1890;110:1382-85.
- 16 - Persing JA, Luce C. Remodeling techniques for immature and mature cranial vault bone: technical note. *J Craniofac Surg* 1990 Jul;1(3):147-9.
- 17 - Persing JA, Jane JA. Treatment of syndromic and nonsyndromic bilateral coronal synostosis in infancy and childhood. *Neurosurg Clin N Am* 1991 Jul;2(3):655-63.
- 18 - Tessier P. Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turricephaly. *Ann Chir Plast* 1967 Dec;12(4):273-86.

- 19 - Tessier P, Guiot G, Rougerie J, Delbet JP, Pastoriza J. Cranio-naso-orbito-facial osteotomies. Hypertelorism. *Ann Chir Plast* 1967 Jun;12(2):103-18.
- 20 - Ingraham FD, Alexander Jr E, Matson DD. Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery* 1948 Sep;24(3):518-41.
- 21 - Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, Park TS. Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg* 1978 Nov;49(5):705-10.
- 22 - Burstein FD, Hudgins RJ, Cohen SR, Bodyston WR. Surgical correction of Severe Scaphocephalic Deformities. *J Craniofac Surg* 1994 Sep;5(4):228-36.
- 23 - Marchac D, Renier D, Jones BM. Experience with the "floating forehead". *Br J Plast Surg*. 1988 Jan;41(1):1-15.
- 24 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Maltese G, Heino H, Lauritzen C. Calvarial bone distraction with a contractile bioresorbable polymer. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Apr;109(4):1325-31.
- 25 - David LR, Gewalli F, Guimarães-Ferreira J, Sanger C, Glazier S, Argenta LC. Dynamic spring-mediated cranioplasty in a rabbit model. *J Craniofac Surg* 2002 Nov;13(6):794-801.
- 26 - McIntosh BC, Lee SS, Ball LL, Persing JA. Utilization of postcranioplasty skull molding caps in the treatment of Apert syndrome. *J Craniofac Surg* 2008 Nov;19(6):1566-70.
- 27 - Lauritzen CG, Davis C, Ivarsson A, Sanger C, Hewitt TD. The evolving role of springs in craniofacial surgery: the first 100 clinical cases. *Plast Reconstr Surg* 2008 Feb;121(2):545-54.
- 28 - Persing JA, Babler WJ, Nagorsky MJ, Edgerton MT, Jane JA. Skull expansion in experimental craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg* 1986 Nov;78:594-603.

- 29 - Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R. Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998 Sep;32(3):331-8.
- 30 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Spring-assisted cranioplasty alters the growth vectors of adjacent cranial sutures. *Plast Reconstr Surg* 2009 Feb;123(2):470-4.
- 31 - Guimarães-Ferreira J, Gewalli F, David L, Olsson R, Friede H, Lauritzen CG. Spring-mediated cranioplasty compared with the modified pi-plasty for sagittal synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37(4):208-15.
- 32 - Windh P, Davis C, Sanger C, Sahlin P, Lauritzen C. Spring-assisted cranioplasty vs pi-plasty for sagittal synostosis-a long term follow-up study. *Craniofac Surg* 2008 Jan;19(1):59-64.
- 33 - Davis C, Lauritzen CG. Frontobasal suture distraction corrects hypotelorism in metopic synostosis. *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):121-4.
- 34 - Gewalli F, Guimarães-Ferreira JPS, Maltese G, Ortengren U, Lauritzen C. Expander elements in craniofacial surgery: an experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001 Jun;35(2):149-56.
- 35 - Stelnicki EJ, Hoffman W. Intracranial migration of microplates versus wires in neonatal pigs after frontal advancement. *J Craniofac Surg* 1998 Jan;9(1):60-4.
- 36 - Eitenmüller J, Gerlach KL, Schmickal T, Muhr G. Semirigid plate osteosyntheses using absorbable polymers as temporary implants. *Animal experiment studies Chirurg* 1987 Dec;58(12):831-9.
- 37 - Leenslag JW, Pennings AJ, Bos RR, Rozema FR, Boering G. Resorbable materials of poly(L-lactide). Plates and screws for internal fracture fixation. *Biomaterials* 1987 Jan;8(1):70-3.
- 38 - Eppley BL, Morales L, Wood R, Pensler J, Goldstein J, Havlik RJ, Habal M, Losken A, Williams JK, Burstein F, Rozzelle AA, Sadove AM. Resorbable PLLA-PGA plate and screw

fixation in pediatric craniofacial surgery: clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Sep 15;114(4):850-6; discussion 857.

39 - Ricalde P, Caccamese J, Norby C, Posnick JC, Hartman MJ, Fraunhofer JA. Strength analysis of 6 resorbable implant systems: does heating affect the stress-strain curve? *J Oral Maxillofac Surg* 2008 Dec;66(12):2493-7.

40 - Uckan S, Veziroglu F, Soydan SS, Uckan E. Comparison of stability of resorbable and titanium fixation systems by finite element analysis after maxillary advancement surgery. *J Craniofac Surg* 2009 May;20(3):775-9.

41 - Dhol WS, Reyneke JP, Tompson B, Sándor GK. Comparison of titanium and resorbable copolymer fixation after Le Fort I maxillary impaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008 Jul;134(1):67-73.

42 - Sanger C, Argenta A, Morykwas M, Glazier SS, Argenta LC, David. Dynamic spring mediated cranioplasty in an experimental model with resorbable foot plates. *J Craniofac Surg* 2007 Jan;18(1):54-9.

43 - Davis C, Windh P, Lauritzen. Do expansile cranial springs erode through the cranium? *J Craniofac Surg* 2009 Jan;20(1):168-70.

44 - Mooney MP, Siegel MI, Burrows AM, Smith TD, Losken HW, Dechant J, Cooper G, Kapucu MR. A rabbit model of human familial, nonsyndromic unicoronal suture synostosis. I. Synostotic onset,

pathology, and sutural growth patterns. *Childs Nerv Syst* 1998 Jun;14(6):236-46.

45 - Dornelles RFV, Cardim VL, de Campos Fonseca Pinto AC, Alonso N. Skull base cephalometric changes in cranial expansion by springs. *J Craniofac Surg* 2011 Jul;22(4):1496-501.

46 - Jahno VD; Ribeiro GB; dos Santos LA; Ligabue R; Einloft S; Ferreira MR; Bombonato-Prado KF. Chemical synthesis and *in vitro* biocompatibility tests of poly (L-lactic acid). J Biomed Mater Res A 2007 Oct;83(1):209-15.

47 - Marques DR. Obtenção e caracterização de blendas boliméricas de Poli (Ácido Láctico-co-Glicólico) e Poli (Isopreno) para aplicação como biomaterial. Porto Alegre. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

48 - British Standards Institution. Plastics, Determination of tensile properties — Part 1: General principles. ISO 527-1:1996. London.

49 - Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. Biomaterials 1998 Aug;19(16):1419-23.

50 - Lauritzen C, Tarnow P. Craniofacial surgery over 30 years in Göteborg. Scand J Surg. 2003;92(4):274-80.

51 - Dornelles Rde F, Cardim VL, Martins MT, Pinto AC, Alonso N. Spring-mediated skull expansion: overall effects in sutural and parasutural areas. An experimental study in rabbits. Acta Cir Bras. 2010 Apr;25(2):169-75.

52 - Shientag LJ, Goad M. Sudden hind limb injuries in two rabbits. Self-mutilation after intramuscular ketamine-related neuronal injury. Lab Anim (NY). 2011 Jun 21;40(7):212-6.

53 - Araujo MM, Massuda ET, Hyppolito MA. Anatomical and functional evaluation of tympanoplasty using a transitory natural latex biomembrane implant from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. Acta Cirúrgica Brasileira 2012;27(8),566-71.

ANEXO I DISTÂNCIA ENTRE MARCADORES

COELHO	SEMANA	M1 AV1 (MM)	M1 AV2 (MM)	M2 AV1 (MM)	M2 AV2 (MM)	M3 AV1 (MM)	M3 AV2 (MM)
ESTUDO 1	1	8,5	8,5	12	11,9	10,8	10,5
ESTUDO 1	4	8,4	8,1	12,8	21,6	10,6	10,7
ESTUDO 1	8	8,6	8,3	12,8	12,7	11	11,2
ESTUDO 1	12	8,8	8,8	13	13	11,5	11,6
ESTUDO 2	1	6,8	6,9	9,2	9,1	8,9	8,8
ESTUDO 2	4	6,7	6,8	9,8	9,7	8,9	8,9
ESTUDO 2	8	7,1	7,1	9,8	9,7	8,8	8,8
ESTUDO 2	12	7,3	7,4	10	10	9,3	9,0
ESTUDO 3	1	9,5	9,5	9,3	9,2	9,4	9,4
ESTUDO 3	4	9	8,9	11,7	11,6	8,2	8,5
ESTUDO 3	8	9	8,8	11,9	11,8	8,1	8,3
ESTUDO 3	12	9,4	9,4	12,7	12,4	9	8,8
ESTUDO 4	1	9	9	11	11,4	8,1	8,5
ESTUDO 4	4	9	8,9	11,7	11,6	8,2	8,5
ESTUDO 4	8	9	8,8	11,9	11,8	8,1	8,3
ESTUDO 4	12	9,4	9,4	12,7	12,4	9	8,8
ESTUDO 5	1	7,4	7,3	10,1	9,8	7,8	7,7
ESTUDO 5	4	7,6	7	10,1	9,8	7,9	7,8
ESTUDO 5	8	7,3	7,3	10	10,2	7,8	8
ESTUDO 5	12	7,4	7,5	10,5	10,4	8,3	8
ESTUDO 6	1	9	9,2	10,5	9,8	6,9	7,2
ESTUDO 6	4	9,5	9,5	10,8	10,2	7,1	7,1
ESTUDO 6	8	9,8	9,7	11,3	11,5	7,3	7,4
ESTUDO 6	12	10	10,1	12,1	12,0	7,6	7,7
CONTROLE 1	1	10	12	9,6	9,6	10	9,9
CONTROLE 1	4	10,9	10,6	10,7	10,7	9,5	9,7
CONTROLE 1	8	11,4	11	11,7	11,5	10,3	10,1
CONTROLE 1	12	11,7	11,8	12,5	12,5	11,2	11,2
CONTROLE 2	1	9,4	9,4	8,8	8,5	6,8	6,9
CONTROLE 2	4	11,1	11	9,5	9,6	6,8	6,8
CONTROLE 2	8	12	12,1	9,8	9,8	6,9	6,9
CONTROLE 2	12	12,9	12,8	9,9	9,9	7,1	7
CONTROLE 3	1	9	8,8	11,1	11	8,4	8,2
CONTROLE 3	4	9,6	9,5	11,7	11,6	8,9	8,6
CONTROLE 3	8	10	10,1	12,1	12,1	8,9	8,6
CONTROLE 3	12	10,5	10,5	12,3	12,5	8,9	8,9
CONTROLE 4	1	10,3	10	11,7	11,7	10,3	10,5
CONTROLE 4	4	11,1	11,2	12,1	12,2	10,5	10,5
CONTROLE 4	8	11,3	11,3	12,5	12,4	10,5	10,3
CONTROLE 4	12	11,9	11,9	13,1	13	11	11,2
CONTROLE 5	1	10	10	10,9	10,7	8,2	8
CONTROLE 5	4	12,1	12	13,2	13,1	9	8,7
CONTROLE 5	8	12,4	12	13,2	13,1	9,3	9,1

COELHO	SEMANA	M1 AV1 (MM)	M1 AV2 (MM)	M2 AV1 (MM)	M2 AV2 (MM)	M3 AV1 (MM)	M3 AV2 (MM)
CONTROLE 5	12	13,2	13,2	14,2	14,3	10	10
CONTROLE 6	1	9,1	9,2	11,2	11,2	10,1	10,2
CONTROLE 6	4	9,3	9,3	12,1	12,1	10,2	10,4
CONTROLE 6	8	9,5	9,4	12,4	12,4	12,7	12,7
CONTROLE 6	12	9,9	9,8	12,7	12,7	10,6	10,6

Distância entre Marcadores: M1 marcador 1, M2 marcador 2, M3 marcador 3. AV1: avaliador 1, AV2: avaliador 2.