

A HUMANA, FRENTE A DIFERENTES FIOS DE
A ABSORVIVEIS



B0109309

U617.6059 L75e 2002 ex.1

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Estudo comparativo das reações teciduais da gengiva humana,
frente a diferentes fios de sutura absorvíveis.

Antonio Luiz Prates Lisboa

São Paulo
2005

Do Prof Nelson Ville

Prezada Professora

Boa tarde, sou uma grande
honra tê-lo em minha

banca e a assinatura
me faz muito feliz.

De
meio a
seus
agradecimentos

Sua
26.3.03

Isabela

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**Estudo comparativo das reações teciduais da gengiva humana,
frente a diferentes fios de sutura absorvíveis.**

Antonio Luiz Prates Lisboa

São Paulo

2002

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Faculdade de Odontologia

Mestrado Profissionalizante

Estudo comparativo das reações teciduais da gengiva humana,
frente a diferentes fios de sutura absorvíveis.

Antonio Luiz Prates Lisboa

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre
em Odontologia, área de concentração Implantodontia
pela Universidade de Santo Amaro,
sob orientação do Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk.

São Paulo

2002

CLA
24434
B0109309

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca Dr Milton Soldani Afonso – Campus I

LISBOA, Antonio Luiz Prates
L749e Estudo comparativo das reações teciduais da gengiva humana, frente a diferentes fios de sutura absorvíveis.
Antonio Luiz Prates Lisboa.
Orientação de Wilson Roberto Sendyk, São Paulo: 2002
91 p.

Dissertação apresentada para obtenção do título de “Mestre em Odontologia”, pela Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro.

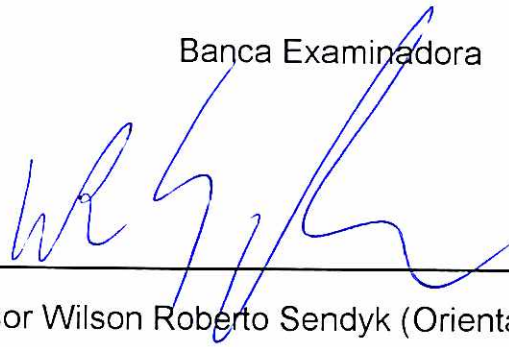
1. Fios de sutura absorvíveis 2. Reações teciduais
2. Biomateriais 4. colágeno, poligalactina, poliglecaprone
I. Título. II. SENDYK, Wilson Roberto, orient.

Estudo comparativo das reações teciduais da gengiva humana,
frente a diferentes fios de sutura absorvíveis.

Antonio Luiz Prates Lisboa

Aprovado em _____ / _____ / _____

Banca Examinadora



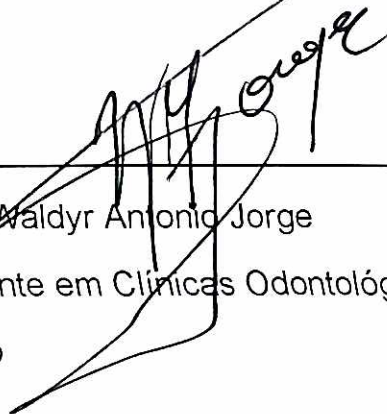
Professor Wilson Roberto Sendyk (Orientador)

Doutor em Periodontia pela Universidade de São Paulo



Professor Nelson Villa

Livre Docente em Histologia pelo Instituto de Ciências
Biológicas da Universidade de São Paulo



Professor Waldyr Antonio Jorge

Livre Docente em Clínicas Odontológicas pela Universidade de
São Paulo

Conceito final _____

Dedico este trabalho à minha querida esposa Maria de Lourdes, pelo estímulo e apoio constantes, e a meus filhos Thiago e Guilherme a quem amo muito.

Duvidar não é o verdadeiro problema

Ficar com a dúvida é o problema

Jean Claude Obry

Agradecimentos

Aos meus pais Berenice e Lygio por serem meus maiores exemplos de vida,

Ao meu padrinho Dr. Clodoaldo Pacce, pela amizade e orientação na minha escolha profissional,

Ao meu orientador Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk, pela oportunidade orientação e inspiração,

Aos amigos, Ricardo Schmitutz Jahn, Daniel Jonas Lowczyk, Nelson de Queiroz Mistura, Nilson Armentano, Joeli Ângela de Oliveira Leitão, Samy Tunchel, Edne Yocie Oda e Ana Maria Parisi pela presença constante, e o auxílio direto ou indireto no transcorrer deste trabalho,

Ao meu amigo Prof. Dr. Antonio Ruy Chaves Filho, companheiro de profissão e de vida,

Aos Profs. Drs. Nelson Villa e Douglas Antonio Zago e à técnica Sra Kay Adirr Roger Brager Áquila do Depto de Histologia da Universidade de Santo Amaro, pelo suporte e paciência durante o trabalho,

Aos professores da Disciplina de Prótese Total da Universidade de Santo Amaro pelo auxílio na seleção dos pacientes,

À bibliotecária Luciana Cristina Costa, pela forma simpática e prestativa com que me ajudou na pesquisa bibliográfica,

Agradecimento especial

Ao Prof. Dr. Nelson Villa por ter iniciado o processo do curso de mestrado da Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro e ao Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk por ter concluído o processo e ter conseguido a recomendação de nosso curso junto a CAPES.

Resumo

A reparação das feridas é um evento bastante complexo, que envolve a interação de diversos componentes celulares e bioquímicos e tende a se realizar com ou sem a intervenção do cirurgião.

Entretanto, quando tratada através de sua imobilização por meio de suturas, colas ou outros artifícios, tende a ocorrer de forma mais rápida e com melhores resultados funcionais e estéticos.

Uma vez que os fios de sutura são dispositivos que mantêm os tecidos na posição desejada e que são considerados ideais os fios que cumpram exigências tais como ausência de reações teciduais, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a resposta tecidual frente à utilização de quatro diferentes fios de sutura absorvíveis, a saber, Catgut simples, Monocryl® , Vicryl® e Vicryl Rapide®, estudando histologicamente a gengiva humana hiperplasiada, após sete dias de implantação deste material.

Os resultados histológicos nos levaram a concluir que o Vicryl Rapide® foi o fio que menor reação tecidual causou.

Acreditamos poder indicar este material nas ocasiões em que seja necessária a utilização de uma sutura absorvível, pois o mesmo alia um menor tempo de absorção, descrito em todos os trabalhos experimentais, a uma baixa capilaridade pela maior aproximação dos filamentos e um menor infiltrado inflamatório agudo.

Descritores – fios de sutura absorvíveis, reações teciduais, gengiva humana hiperplasiada, biomateriais, colágeno, poligalactina, poliglicaprone.

Abstract

The comparative study of human gum tissue reactions to different absorbable suture materials.

The healing of the wound is a very complex event that involves the interaction of several cellular and biochemical components and it tends to take place with or without the intervention of the surgeon.

However, when it is treated through immobilization by means of sutures, glue or other artifices, the wound tends to heal in a faster way and with better aesthetic and functional results.

Since suture stitches are devices that maintain the tissues in the desired position and since the ideal stitches are the ones which accomplish such demands, which are the ones which are well tolerated by the organism, the objective of the present work, was to evaluate histologically the tissue response to the use of four different absorbable threads known as Catgut, Monocryl®, Vicryl® and Vicryl Rapide®, seven days after its utilization upon a hyperplasiated human gum.

The histological results made us conclude that Vicryl Rapide® was the thread which caused the least tissue reaction.

We believe that we can recommend this material when it is necessary to use an absorbable stitching because it offers both brevity of absorption and low capillarity since it allows for the proximity of the filaments and a reduced acute inflammatory response.

Key-words – absorbable suture materials, tissue reactions, human gum, biomaterials, colagen, poliglactin, poliglecaprone.

Sumário

	página
Introdução	1
Objetivo do trabalho	6
Revisão da literatura	7
Materiais e métodos	30
Resultados	41
Discussão	58
Conclusões	68
Referências bibliográficas	69
Anexos	79

1 – Introdução

A Implantodontia é uma das especialidades da Odontologia que utiliza os procedimentos cirúrgicos como forma terapêutica, causando uma ferida que representa uma solução de continuidade em um tecido que anteriormente encontrava-se íntegro.

Uma vez que essa solução de continuidade não representa uma condição normal, há a tentativa do organismo em reparar o defeito através da criação de um tecido que funcione como elo de ligação entre os dois bordos afastados, cuja principal função é a de reconstituir os tecidos da forma mais fisiológica possível.

A reparação das feridas é um evento bastante complexo, que envolve a interação de diversos componentes celulares e bioquímicos e tende a se realizar com ou sem a intervenção do cirurgião.

Entretanto, quando tratada através da imobilização por meio de suturas, colas ou outros artificios, tende a ocorrer de forma mais rápida e com melhores resultados funcionais e estéticos.

Esta é uma das vantagens da reparação por primeira intenção sobre a realizada por segunda intenção, quando o tecido conjuntivo subjacente fica exposto ao meio ambiente, retardando-a e possibilitando a instalação de processos infecciosos.

A presença da histamina no local da lesão faz com que ocorra o aumento da permeabilidade capilar, estímulo à migração das células inflamatórias e formação do coágulo de fibrina com a agregação de plaquetas sobre os vasos.

Os capilares reagem, mas seu fluxo sanguíneo cessa por vasoconstrição pré-capilar, por ação de substâncias vasoativas, entre elas a serotonina, vasoconstritora, liberada pelas plaquetas.

Inicia-se desta forma as duas primeiras fases da reparação, a formação do coágulo e a inflamação.

Nos diversos estágios da inflamação e do reparo tecidual, células epiteliais, endoteliais, inflamatórias e também as plaquetas, reúnem-se por um período curto de tempo fora de seus domínios habituais, culminando com a síntese do colágeno pelos fibroblastos, com o objetivo de restaurar a integridade tecidual.

Observa-se que a presença da fibrina, originada da polimerização do fibrinogênio, tem ação quimiotática para os macrófagos, que irão se depositar na ferida, e subseqüentemente, estimular a fibroplasia e a neo-angiogênese.

As plaquetas presentes no coágulo são ativadas pela trombina e se degranulam, liberando na ferida alguns mediadores da inflamação, como o fator transformador do crescimento, o fator de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento derivado de plaquetas que tem sido hoje, reconhecidos como os mediadores hormonais da cicatrização, sendo potentes estimuladores da síntese de colágeno pelos fibroblastos.

Quem desperta toda esta gama de fenômenos que caracterizam a inflamação é o trauma aos tecidos que pode ser de natureza química, física e biológica ou sua associação, como podem ser representados, pela punção de uma agulha de sutura, o fio dentro dos tecidos e ainda a agregação bacteriana que pode ocorrer sobre o mesmo.

Somente devido à capacidade específica de reposição inerente ao ser vivo, podemos fazer uso da cirurgia como modalidade terapêutica.

Desta forma, atitudes academicamente preconizadas para a aplicação correta da terapêutica cirúrgica, como a diérese, exérese, hemostasia e a síntese, são aspectos que favorecem o equilíbrio orgânico e propiciam a melhor forma de evolução da ferida cirúrgica.

GILLMANN (1968) descreveu a evolução da ferida cirúrgica em cinco fases sucessivas as quais denominou de fase não proliferativa, fase de ativação, fase proliferativa, fase de síntese e fase de remodelação.

Por ação bioquímica de mediadores da inflamação, algumas enzimas com atividade proteolítica são ativadas e atuam na degradação do tecido conjuntivo perivascular que se torna desestruturado e flácido, favorecendo assim a exsudação plasmática intersticial.

Concomitantemente, devido à redução no fluxo sanguíneo regional, as hemácias se aglutinam e os leucócitos vão para a periferia do leito vascular onde se aderem ao endotélio e saem da luz vascular para o interior dos tecidos, fenômeno este conhecido como diapedese.

Constitui-se desta forma os quadros histopatológicos denominados de infiltrado leucocitário e edema, que são caracterizados por aumento celular e de proteínas plasmáticas, tais como albumina, globulinas e fibrinogênio, no tecido conjuntivo.

Assim temos que a resposta inflamatória representa um estímulo rápido e contínuo de circunscrição da lesão, através da fibrogênese.

Decorridas 48 horas do trauma seria de se esperar que a inflamação primária ou fibroprodutiva tivesse a involução dos seus aspectos clínicos.

A exacerbação do processo inflamatório leva-nos a considerar que está havendo a ação de um outro fator traumático, como por exemplo, o esgarçamento dos tecidos, a reação a corpo estranho, o trauma mastigatório ou ainda e principalmente uma inflamação de caráter séptico por atividade microbiológica, que deve ser tratada com a utilização dos antimicrobianos corretos.

A segunda fase descrita por GILLMANN (1968), a fase de ativação, é caracterizada pelo aumento no número de células do tecido conjuntivo, tanto dos macrófagos, que se seguem aos neutrófilos, como dos fibroblastos.

Na fase proliferativa ocorre um significativo aumento do número de macrófagos e dos fibroblastos, bem como da estabilização definitiva do coágulo, que evolui para uma estrutura bem definida, a qual tende a unir os bordos da ferida, estrutura esta que recebe a denominação de tecido de granulação.

O tecido de granulação é constituído por coágulo de fibrina, por infiltrado leucocitário, pela presença de células como macrófagos e fibroblastos, de pequenos corpos estranhos lançados profundamente no tecido durante a manipulação cirúrgica e por intensa presença de capilares neoformados, KARRING et al. (1975).

Esta fase tem início por volta do terceiro dia e evolui até o sexto.

Uma vez que o coágulo sangüíneo é participante da estrutura do tecido de granulação, fica evidenciada a importância das manobras cirúrgicas de hemostasia, visando a estabilidade do mesmo.

A fase de síntese é evidenciada pela deposição extracelular de ácido hialurônico e de colágeno, substâncias sintetizadas pelo fibroblasto.

Nesta fase desembocam todas as anteriores, que tem por finalidade a reposição das estruturas lesadas durante o ato operatório.

Normalmente esta fase tem início por volta do sexto dia do pós-operatório e perdura até que a quantidade de colágeno sintetizado seja suficiente para a reposição dos tecidos lesados.

As fibras colágenas sintetizadas pelos fibroblastos conferem um aumento de resistência à tração nos bordos da ferida, e os tecidos neoformados tornam-se mais resistentes e menos flácidos.

A contração da ferida é um importante aliado da reparação tecidual, mas se ocorrer de maneira exagerada e desordenada, pode ser causa de defeitos cicatriciais importantes. À medida que há deposição de colágeno na malha de fibrina e neoformação vascular, alguns fibroblastos são estimulados, por fatores de crescimento, a se diferenciarem em miofibroblastos, que irão promover a contração da ferida, reduzindo o seu tamanho.

Fatores sistêmicos, nutrição, idade, fumo, tipo de tecido lesado, e requintes da técnica cirúrgica utilizada, podem interferir no tempo da síntese do colágeno.

Na fase de remodelação não existem manifestações clínicas, porém intensa modificação morfológica, com queda no número de fibroblastos e desaparecimento de leucócitos e macrófagos. Há o restabelecimento da microcirculação regional pela redução do número de capilares neo-formados.

Estabelece-se uma definição real entre o tecido neo-formado e os tecidos preexistentes pela disposição funcional e lise dos feixes colágenos recém formados, decorrente da ação da colagenase.

Com a finalidade de aproximar e manter os tecidos em posição, para promover a reparação das feridas da forma mais ordenada possível, utiliza-se os fios de sutura.

A escolha do fio de sutura a ser utilizado pelo cirurgião é influenciada por um grande número de fatores e constitui-se em um dos fundamentos para

obter-se a menor reação inflamatória tecidual quando do processo de reparação tecidual.

Qualquer que seja a natureza do fio, este sempre se comportará como corpo estranho no tecido implantado, desencadeando ou aumentando o processo inflamatório. Porém, existem algumas fios que são considerados inertes provocando menor reações do que outros.

Atualmente uma grande variedade de materiais de sutura encontra-se disponível no mercado para utilização em cirurgias gerais e bucais, dentre os quais podemos citar os materiais orgânicos e sintéticos, os absorvíveis ou não-absorvíveis.

2 – Objetivo do trabalho

Uma vez que os fios de sutura são dispositivos que mantêm os tecidos na posição desejada, para o início do processo de reparação, e que são considerados ideais os fios que cumpram exigências tais como: grande resistência à tração e à torção, calibre fino e regular, mole, flexível e pouco elástico, de fácil esterilização, baixo custo, e ausência de reações teciduais, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a resposta tecidual frente à utilização de quatro diferentes fios de sutura absorvíveis, estudando histologicamente aos sete dias, a gengiva humana hiperplasiada implantada com estes materiais.

Tal avaliação pode auxiliar a Implantodontia e a Periodontia na escolha de um material absorvível para sutura, que tenha menor potencial irritativo.

3 – Revisão da literatura

Para melhor entendimento, a presente revisão foi dividida em duas partes, a primeira sobre os mecanismos de defesa do organismo frente a corpos estranhos e a segunda sobre o comportamento do organismo frente aos fios de sutura absorvíveis.

3-1– Mecanismos de defesa do organismo frente a corpos estranhos

Os mecanismos de defesa do hospedeiro podem ser subdivididos em cinco componentes: a resposta inflamatória, o sistema humoral (imunoglobulinas), o sistema fagocitário (neutrófilos e macrófagos), imunidade mediada por células (linfócitos e plasmócitos) e o sistema do complemento.

São as denominadas respostas inata ou inespecífica, e ainda específica ou imunogênica, ROBINS (1996), NIESENGARD & NEWMAN (1997), ABBAS et al. (2000).

No primeiro século depois de Cristo, Celsus (apud BOGLIOLO, 1976) em seu livro, De Medicina, descreveu os clássicos sinais da inflamação como sendo rubor, tumor, calor e dor, que seriam provenientes de alguma agressão causada ao corpo humano, e até mesmo pela presença de um material estranho ao organismo.

A resposta inflamatória caracteriza-se pelos processos circulatórios locais e serve para liberar leucócitos polimorfonucleares, principalmente os neutrófilos que são os mais numerosos no tecido sangüíneo, e também proteínas plasmáticas tais como as imunoglobulinas, as proteínas do sistema complemento e o fibrinogênio, que chegam ao local para destruir microrganismos e/ou eliminar corpos estranhos, no intuito de iniciar os mecanismos de reparação tecidual, ABBAS et al. (2000).

No momento inicial da agressão cirúrgica, ocorre a ativação da cascata do complemento que participa da produção dos fenômenos vasculares, e a

liberação de histamina a partir da descarboxilação da histidina presente em mastócitos, granulócitos e plaquetas, iniciando-se o processo inflamatório.

Este processo ocorre em duas etapas, a aguda caracterizada pelas células citadas e os clássicos sinais de Celsus, por vezes acrescido de perda funcional e que se inicia nos primeiros minutos após o trauma, prolongando-se por 24 a 48 horas dependendo da intensidade do mesmo, e a crônica caracterizada pela chegada de linfócitos e macrófagos originados de monócitos, que vão digerir os resíduos de corpos estranho ainda existentes. Nesta etapa os sinais clínicos de inflamação vão reduzindo de intensidade.

Na fase aguda do processo inflamatório, os neutrófilos, desempenham importante papel, pois funcionam eliminando microrganismos, partículas e tecidos lesados, buscando seus alvos sensorizados por gradientes químicos, podendo muitas vezes romper-se neste processo, CARRANZA & NEWMAN (1997).

A primeira forma de fagocitose, a realizada pelos PMN (polimorfonucleados neutrófilos), ocorre sem opsonização do corpo estranho ou também com a opsonização independente da resposta imunológica.

Normalmente a opsonização facilita a fagocitose uma vez que as opsoninas, que são proteínas séricas do sistema do complemento, aderem ao corpo estranho, em receptores específicos, e facilitam o seu reconhecimento pelo fagócito.

Os neutrófilos também podem causar destruição tecidual, pois as substâncias contidas em seus grânulos, tais como lisosima, hidrolase ácida, colagenase I e III e catepsina G, são liberadas no meio quando estas células degeneram, HAWKINS (1972).

De acordo com ROBBINS (1996) a morte ou ruptura celular é um dos eventos mais cruciais na patologia, afetando todos os tipos de células. Pode ocorrer após estímulos exógenos e manifesta-se com desnaturação e coagulação de proteínas plasmáticas.

A fagocitose é uma variedade de endocitose, na qual a célula engloba partículas pela emissão ativa de pseudópodes ou lamelopódios, que as incluem no corpo celular formando o vacúolo fagocítico ou fagossoma.

Segundo ABBAS et al. (2000) o sistema fagocitário mononuclear, representa a segunda maior população celular do sistema imune e consiste de células que têm uma linhagem comum cuja principal função é a fagocitose.

Todas as células do sistema fagocitário mononuclear originam-se na medula óssea e após a maturação e subsequente ativação podem apresentar variadas morfologias.

O primeiro tipo celular é monócito, que quando fixado nos tecidos, amadurecem e tornam-se os macrófagos também chamados de histiócitos.

Respondem aos micróbios e partículas como uma reação de imunidade inata, e também funcionam para desencadear respostas linfocitárias específicas.

De acordo com WEINFELD (1994) em seu estudo sobre os mecanismos de defesa implicados na ação das células mononucleadas fagocitárias, o macrófago é provavelmente uma das mais versáteis células do nosso organismo e tem a função de discriminar o próprio do não próprio, fagocitando e eliminando hemácias velhas, restos celulares, células lesadas e corpos estranhos.

No processo de fagocitose, os macrófagos movimentam-se na direção da partícula a ser fagocitada por um gradiente de moléculas quimiotáticas produzido pela própria partícula ou por sistemas bioquímico ativado localmente. O engolfamento ocorre com a emissão de prolongamentos citoplasmáticos do macrófago, os pseudópodes, em direção à partícula a ser fagocitada, COHN (1968).

Segundo BOGLIOLO (1976), as células do sistema fagocitário, podem ser de duas origens. Uma das categorias é a dos macrófagos derivados dos monócitos, os chamados de macrófagos profissionais, pois executam a imunofagocitose, estimulada pelos linfócitos T, através de um fator excitador da fagocitose, e mediada por imunoglobulinas com ou sem complemento. Outra categoria é a dos micrófagos, constituída pelos granulócitos neutrófilos, que ocorrem em grande número para o local da injúria até o início da fase proliferativa, aproximadamente sexto dia.

São células que exercem a fagocitose independente de um estímulo imune. Embora não obrigatoriamente, a fagocitose pode ser seguida pela digestão do material ingerido.

A fagocitose própria dos monócitos e seus derivados, é distinta daquela primária atuada por células fagocitárias não profissionais ou fagócitos facultativos, que seriam as células do retículo e outros elementos como os fibroblastos.

O decurso do processo inflamatório depende de fatores ligados ao hospedeiro tais como: eficiência das células fagocitárias, geração células linfóides ativadas e de anticorpos específicos, além de outras barreiras inespecíficas de igual importância. Por outro lado a evolução e destino deste processo dependem de fatores relacionados ao agente etiológico envolvido, COTRAN et al. (1989).

De acordo com MADSEN (1953 e 1958) a reação inflamatória ocasionada pela passagem de uma agulha de sutura, sem o fio, por um tecido é muito menor que a reação quando o fio esta presente e é fixado ao tecido por um nó. Segundo este autor, a fase de infiltração celular aguda pode durar até o quinto dia, quando começa a proliferação celular reparativa. O autor ainda afirma que a reparação tecidual inicia-se no momento da lesão e ocorre em três fases: fase inflamatória, fase epitelial e fase conjuntiva.

Na fase epitelial da reparação tecidual, que se inicia a partir de 24/48 horas e se prolonga por uma ou duas semanas, as células epiteliais dos bordos da ferida começam a multiplicar-se, invadindo-a e expulsando a crosta, o coágulo sangüíneo, que se formou na sua superfície.

Na fase conjuntiva surgem os fibroblastos, células características deste tecido, que tem como função a produção de colágeno, que vem a ser o tecido cicatricial, tecido conjuntivo de preenchimento, e inicia-se dentro de uma a três semanas e pode prolongar-se até por três meses ou mais.

Segundo ALVES (1982) a Farmacopéia Brasileira determina os índices mínimos de qualidade que os fios cirúrgicos de sutura devem apresentar. Estes requisitos mínimos de qualidade são importantes para que as seguintes propriedades possam existir: 1 – alta resistência à ruptura, permitindo o uso de fios mais finos; 2 – estéril, pronto para usar; 3 – mínima reação tissular; 4 – flexível para facilidade de manipulação e segurança dos nós; 5 – qualidade

consistente e uniforme; 6 – se absorvível, taxas de absorção seguras e 7 – se não absorvível, deve ser encapsulado sem complicações pós-operatórias.

KLEIMAN et al. (1987) consideram que na dinâmica do processo de reparação existem mecanismos que regulam normalmente o equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno. O fibroblasto pode ser considerado uma célula reguladora devido à sua dupla função de síntese e absorção procurando manter o equilíbrio quantitativo e qualitativo desta proteína. Porém quando não é mantido, pela presença de um fio de sutura por exemplo, pode ocorrer o aparecimento de um estado patológico ao nível da reparação, como o quelóide.

De acordo com LILLY (1968), corpos estranhos representados por fios de sutura, podem ocasionar infiltrado celular denso e difuso contendo microabcessos.

O primeiro processo que o organismo lança mão para eliminar um corpo estranho, consiste num aumento da ação enzimática, SALTHOUSE & WILLIGAN (1972) e MATLAGA & SALTHOUSE (1983), se não houver esta eliminação segue-se uma reação celular através de células como os macrófagos, os fibroblastos e as células gigantes, no sentido de fagocitar este corpo e formar uma cápsula fibrosa tanto mais espessa quanto maior a resposta inflamatória.

Diz-se então que o corpo estranho é “bem tolerado” quando esta cápsula fibrosa é delgada e “mal” tolerado quando a cápsula é espessa, o que reflete apenas o tempo necessário para que este corpo seja totalmente eliminado, FAGUNDES & KHARMANDAYAN (1991).

Ainda de acordo com este autor a intensidade da reação inflamatória de absorção do material implantado dependeria, em proporção direta, da quantidade em extensão e diâmetro do material implantado, do grau de solubilidade da substância estranha nos tecidos através da relação entre estrutura química do material e enzimas teciduais, da presença ou ausência de infecção e de um fator individual, condicionado a uma sensibilidade fio específica.

Segundo LEHNINGER et al. (2000) a conformação tridimensional das biomoléculas é da maior importância para suas interações, assim uma enzima necessita encaixar-se intimamente ao sítio catalítico de um substrato para que ocorra a reação biológica.

Esta conformação tridimensional também é requerida no reconhecimento de um antígeno pelo anticorpo específico.

Ainda segundo estes autores as moléculas de anticorpos aparecem no soro sanguíneo em resposta a uma molécula estranha àquele indivíduo, podendo ser uma proteína ou uma outra substância qualquer. Cada proteína estranha injetada estimula a formação de um conjunto de diferentes anticorpos, os quais podem combinar com o antígeno para formar um complexo antígeno-anticorpo que será fagocitado, porém para que esta substância aja como um imunógeno ela tem que apresentar alguns pré-requisitos:

- 1- Deve ser estranho à composição do organismo, deve ser reconhecido como "non self" pelas células imunocompetentes;
- 2- Deve ser macromolécula complexa; moléculas com $PM < 5.000$ não são imunogênicas, a não ser que estejam agregadas;
- 3- Entre 5.000 e 10.000 = antígeno fraco, como insulina e glucagon; proteínas como ovo albumina (40.000) soro albumina (60.000) e gama globulinas (160.000) são antígenos potentes. Além do alto peso molecular, a molécula tem de ser complexa, polímeros como o nylon, o teflon, o poliestireno e etc. têm moléculas volumosas, mas não são imunogênicas. É necessária a "complexidade" de proteínas e polissacarídeos.

No caso deste corpo estranho ser protéico, as ligações peptídicas podem também ser hidrolisadas por determinadas enzimas chamadas de proteases. Elas são enzimas proteolíticas que clivam as ligações peptídicas das proteínas e são encontradas em todas as células e tecidos onde degradam proteínas que se tornaram desnecessárias ou danificadas, além de ajudarem na digestão dos alimentos protéicos.

LEHNINGER et al. (2000) descrevem as unidades de aminoácidos de um peptídio como geralmente denominadas de resíduos, pois cada um deles perdeu um átomo de hidrogênio de seu grupo amino e a parte hidroxila do seu grupo carboxila. Desta forma a hidrólise se dá de forma inversa à condensação, quando uma molécula de água, ao combinar-se com seu sítio na ligação peptídica, separa os aminoácidos.

Ainda de acordo com estes autores, a água não é apenas o solvente no qual ocorrem as reações metabólicas; ela participa diretamente de muitas das reações, incluindo as reações de hidrólise e de condensação.

Segundo JUNQUEIRA & CARNEIRO (1999) a água de solvatação da matriz extracelular do conjuntivo origina-se do sangue, passando através da parede dos capilares para o espaço extracelular do tecido.

A parede dos capilares é impermeável às macromoléculas, porém deixa passar água, íons, moléculas pequenas e algumas proteínas de peso molecular baixo.

Em condições normais ocorre uma passagem de água para fora dos capilares na porção arterial deles, isto é, na extremidade do capilar ligada a uma arteríola. Essa saída de água decorre do fato de que aí a pressão hidrostática vence a pressão coloidosmótica.

ANUSAVICE (1998), comentou que neste complexo campo da implantodontia oral, através dos anos irá se requerer a otimização de importantes variáveis para aumentar as chances de sucesso, que incluem uma adequada seleção do material, uma compreensão e avaliação da interação biológica do material no interior do tecido.

Plásticos e elastômeros usados como implantes cirúrgicos em tecidos humanos devem ter comportamento bioquímico apropriado (devem ser inertes ou possuírem decomposição controlada, além de apresentarem ausência de reações de rejeição pelo corpo humano).

A este respeito, SYKARAS et al. (2000), descrevem os biomateriais como sendo biotoleráveis, bioinertes ou bioativos, de acordo com seu nível de atividade biodinâmica, Tabela 1, na página seguinte.

Biotoleráveis são os materiais que não são necessariamente rejeitados pelo organismo quando implantados são circunscritos por uma camada fibrosa na forma de cápsula.

Os bioinertes ficam em contato íntimo com o organismo sem serem encapsulados, e os materiais bioativos além de ficarem em contato íntimo com o organismo implantado, ainda trocam íons com o mesmo.

Tabela 1 - Classificação dos materiais segundo sua atividade biodinâmica, SYKARAS et al (2000).

	Metais	Cerâmicas	Polímeros
Materiais biotoleráveis	Ouro Ligas de Cromo Cobalto Aço Zircônio Nióbio Tântalo		Poliétileno Poliamida Polimetil -metacrilato Politetrafluor -etileno Poliuretano Ácido Poliglicólico (PGA), Poligalactina (copolímero de glicolida e lactina)
Materiais bioinertes	TCP (titânio comercialmente puro) Ligas de titânio	Óxido de alumínio Óxido de zircônio	
Materiais Bioativos		Hidroxiapatita Fosfato tricálcico Fosfato tetracálcico Pirofosfato cálcico Fluorapatita Bruxita Carbono vítreo e pirolítico Carbono silício Bioglass (partículas de vidro bioativo)	

3-2 – Comportamento do organismo frente aos fios de sutura absorvíveis

Em seu trabalho, BENICEWIZ & HOPPER (1990) revisam a United States Pharmacopeia (USP) e definem as suturas cirúrgicas como sendo filamentos de material usados para ligação de vasos sanguíneos ou tecidos e ainda o abraçamento de tecidos até que a cicatrização ocorra. Os autores classificam as suturas cirúrgicas em dois grupos: absorvíveis e não absorvíveis. As suturas absorvíveis são filamentos flexíveis e estéreis preparados de colágeno de mamíferos saudáveis (suturas absorvíveis de origem natural) ou de polímeros (suturas absorvíveis de origem sintética).

De acordo com SALTHOUSE (1980) o termo sutura absorvível implica absorção e eventual desaparecimento do material implantado. Esta absorção esta usualmente completa em dois a quatro meses, tanto nos fios de proteína natural, o catgut, como nos polímeros sintéticos.

MADSEN (1953 e 1958) afirmou que a zona de reação inflamatória em volta do fio implantado, é de decisiva importância para prover o processo de reparação da força necessária para não haver rompimento do tecido suturado. Se a zona reativa é estreita então teremos um pequeno dano em ambos os lados da incisão, se ao contrário houver uma larga zona de reação inflamatória aguda, então os tecidos não estarão em condições de resistir à tração da sutura.

A resposta inflamatória pode ser avaliada de acordo com o grau da injúria e pode-se observar microscopicamente a população celular em resposta à mesma. Todavia este tipo de evolução não leva em conta as mudanças das funções celulares, exceto se pela experiência, o observador reconhece morfológicamente o tipo celular presente. Porém, apenas uma avaliação morfológica pode ser subjetiva.

ALVARES (1972) estudando a reparação tecidual em feridas obtidas experimentalmente na pele de ratos albinos, concluiu que durante o processo de reparação enquanto que os fibroblastos e as fibras argirófilas tendem a aumentar rapidamente desde os primeiros dias atingindo um valor máximo em torno de 7 dias para depois gradativamente irem diminuindo, as fibras

colágenas vão aumentando progressivamente a cada período, até atingirem uma estabilização a partir do 240º dia.

Segundo este autor as fibras argirófilas também são constituídas por fibrilas colágenas, porém diferem das fibras colágenas pois tem como substância interfibrilar um complexo glico-lipídico, enquanto que estas últimas apresentam um mucopolissacarídeo ácido como substância cimentante.

Inevitavelmente a introdução de corpo estranho como um polímero em um organismo causa um trauma, uma ruptura tecidual que estimula os eventos celulares e também os enzimáticos com o aumento de enzimas hidrolíticas na região.

SALTHOUSE & WILLIGAN (1972) comprovaram através de seus estudos com enzimas, que após sete dias da colocação das amostras de polímeros nos sítios em que havia uma amostra do material, a atividade enzimática continuava e nos sítios controle, onde houvera apenas o trauma, porém sem material, a atividade de enzimas hidrolíticas já havia diminuído.

Informações sobre a atividade enzimática das populações celulares presentes nos processos inflamatórios teciduais frente a corpos estranhos devem ser guiadas pelo conhecimento das características de histocompatibilidade destes corpos.

Embasados nisso, os autores estudaram os sistemas enzimáticos celulares associados com as respostas teciduais frente a uma variedade de implantes de polímeros.

Existem duas classes de enzimas nos sítios implantados; as hidrolases, que são enzimas hidrolíticas tais como as fosfatases, esterases e as aminopeptidases. Estas são geralmente enzimas lisossomiais e nos sítios implantados com polímeros estão largamente associadas com os macrófagos, e as células gigantes de corpo estranho e em menor grau com os fibroblastos.

A formulação, geometria, superfície e outras características dos implantes podem afetar o nível de atividade das hidrolases.

Outra classe de enzimas é a das oxidoredutases como as dehidrogenases, que estão envolvidas com o metabolismo celular e também são observadas em células nas superfícies de alguns implantes.

SALTHOUSE (1976) afirmou ainda que quando um objeto estranho é implantado em um tecido vivo ocorre uma resposta inflamatória, quer seja

resultado de uma implantação cirúrgica, uma sutura cirúrgica ou um estilhaço acidental. Se não é complicada por uma infecção a resposta inflamatória aguda normalmente dura cerca de três dias, e a população original de neutrófilos é substituída por monócitos, células do plasma e linfócitos. Esta é a resposta sub aguda. Se o material implantado for inerte ou não irritante a população macrofágica declina após uma ou duas semanas e os fibroblastos sintetizam uma cápsula de colágeno na superfície do implante. Se o material implantado é mais irritante, os macrófagos podem persistir no sítio implantado por longos períodos e freqüentemente acompanhados por células gigantes.

A migração de macrófagos para o sítio agredido se dá por quimiotaxia e é resultante provavelmente por citotocinas liberadas pela população de PMN da fase aguda do processo inflamatório. De acordo com seus estudos na Ethicon Research Foundation (1969,1976 e 1980) estas enzimas são necessárias para a função fagocítica de macrófagos.

Em 1995, HARDWICK et al., estudando materiais para os procedimentos de RTG (regeneração tecidual guiada), listou quatro estágios no processo de degradação "in vivo", a saber:

a) hidratação ou infiltração de água na estrutura do polímero, culminando com a perda de rigidez do mesmo e redução no grau de deformação plástica (no caso destes polímeros serem usados como barreiras em forma de membranas, poderemos ter alterações no espaço regenerativo);

b) dano à resistência do material pela lise do polímero, resultando em decréscimo da capacidade de manter o espaço criado (no caso das barreiras de membranas);

c) mudança na estrutura física do material, o qual se quebra em fragmentos. Esta etapa pode afetar os requisitos de biocompatibilidade do material, já que os fragmentos podem induzir uma resposta inflamatória;

d) perda total da massa, envolvendo quebra do material em componentes como colágeno, ácido láctico ou galáctico e monômeros de glicolídeos. Neste estágio, que se continua até que toda a integridade mecânica e estrutural do material tenha se perdido, ocorrem reações inflamatórias pela fagocitose dos fragmentos.

Os fios absorvíveis orgânicos

Em relação ao catgut, HALL (2001) relata a imensa importância de Joseph Lister no século XIX, não só no campo da antissepsia cirúrgica como também no desenvolvimento e utilização dos fios de sutura absorvíveis, confeccionados a partir do colágeno de intestino de ovelhas. Relatou que Lister foi o primeiro a utilizar ácido crômico e ácido carbólico com as finalidades antisséptica e de protração do material.

Este polipeptídeo ou polímero natural é uma das poucas proteínas animais, construídos especificamente para ser insolúvel, e representa juntamente com as glicosaminoglicanas (mucopolissacarídeos, mucoproteínas e glicoproteínas) os componentes extracelulares básicos do tecido mesenquimal, LEHNINGER et al. (2000).

O colágeno, segundo LINDHE (1992), é uma proteína composta de diferentes aminoácidos, e os mais importantes são: glicina, prolina, hidroxilisina e hidroxiprolina. Quando agregados, estes aminoácidos formam as moléculas de tropocolágeno, que juntas formam as microfibrilas colágenas.

Enquanto a proteína animal colágena é absorvida por fagocitose, que é o processo de ingestão e destruição de partículas sólidas, os polímeros sintéticos são absorvidos por hidrólise, que é uma reação de decomposição ou alteração de uma substância pela água.

De acordo com CARVALHO et al. (1993) o catgut cirúrgico tem uma longa história como material de sutura, e tem o colágeno das camadas submucosa ou serosa de intestino de caprinos ou bovinos, como elemento principal, após extensos procedimentos em que o material é tratado com formaldeído.

FAGUNDES & KHARMANDAYAN (1991) comentam que a origem da palavra catgut permanece obscura, mas provavelmente um instrumento musical primitivo denominado "Kitgut" que era uma harpa cujas cordas eram de tripas de carneiro torcidas e ressecadas ao sol, emprestou sua denominação ao material.

Quimicamente o catgut cirúrgico consiste essencialmente em colágeno, e é obtido do intestino delgado, seja da camada submucosa do carneiro, seja da camada serosa do boi.

A fim de melhorar a uniformidade, preparam-se suturas de colágeno extrudando tendões flexores profundos do boi.

As suturas de colágeno extrudado são mais macias e mais uniformes do que o catgut, mas para finalidades práticas as duas podem ser consideradas juntas.

O catgut é usualmente escolhido nas situações em que se necessita de uma sutura resistente apenas durante as primeiras uma ou duas semanas de cura, e nos procedimentos em que é desejável uma absorção do material.

Este material de sutura pode ser simples ou cromados, sendo este último exposto a compostos de cromato, que produzem aumento das ligações intermoleculares, resultando em uma sutura que é mais resistente e mais lentamente absorvida.

Em 1955, SEWELL et al., estudando comparativamente as suturas de catgut ovino e bovino, em ratos, coelhos e cães, graduou histologicamente a resposta tecidual de músculos implantados com este material, contando o número de cada uma de seis células inflamatórias (neutrófilos, fagócitos mononucleados, eosinófilos, linfócitos, fibroblastos e células gigantes), e também considerando a densidade celular de maneira geral.

Os autores concluíram em 1700 cortes histológicos, que existe uma apreciável variação da resposta tecidual, não somente em relação a diferentes espécies animais, mas também em relação a animais da mesma espécie.

Concluíram ainda que nos animais em que houve resposta celular aguda mais densa, maior presença de PMN, o fio de catgut foi absorvido mais rapidamente, o que pode ter sido ocasionado pelas enzimas provenientes da degradação destas células.

POSTLETHWAIT et al. (1959) em experimentos realizados com a implantação de suturas de colágeno em músculo da parede abdominal de coelhos observou uma ampla variação na velocidade de perda de resistência à tração, aparentemente uma variação biológica dependente da reação de cada animal à sutura.

A reação ao catgut é semelhante à causada por outras suturas até começar a absorção. A reação celular inicial consiste em PMN, histiócitos, linfócitos, fibroblastos e capilares neoformados; gradualmente estes elementos são substituídos por tecidos fibrosos em maturação.

Quando a absorção começa, as células mononucleadas usualmente se tornam predominantes, presas à superfície da sutura, por vezes invadindo as fendas que se desenvolvem. Em alguns casos, particularmente com o fio simples, a reação é mais aguda, predominando leucócitos polimorfonucleares e aparentemente isto reflete a rapidez da absorção.

Comumente vêem-se células gigantes de corpo estranho. Depois que o catgut não pode mais ser visto, por várias semanas o local pode ser identificado por uma massa de células mononucleares com grânulos palidamente acastanhados no citoplasma.

SALTHOUSE (1969) afirmou que se tratando de compostos protéicos, como é o caso do catgut, as ligações químicas ou peptídicas podem ser desfeitas por hidrólise. Desta forma a degradação e absorção do colágeno dependem grandemente da presença de enzimas proteolíticas usualmente provenientes dos macrófagos em atividade.

Ainda segundo este autor as reações teciduais aos implantes de catgut, usualmente são mais variadas do que àquelas presentes quando da implantação das suturas absorvíveis sintéticas. De um a sete dias, células inflamatórias como neutrófilos e macrófagos estão usualmente presentes.

Aos 14 dias as reações inflamatórias são descritas como mínimas. Entre 30 e 80 dias a absorção está completa. A força tênsil se mantém ao longo da reparação da ferida.

WOOD et al. (1969) observando através de lentes "*in vivo*" e "*in situ*", os mecanismos de absorção de amostras de catgut implantadas sem trauma em orelhas de coelhos, verificou que a absorção se inicia após 2 ou 3 semanas da implantação do material. Observaram ainda que este material não era associado com uma resposta inflamatória específica, envolvendo granulócitos, células mononucleares, células gigantes. Concluíram neste estudo "*in vivo*", que mecanismos humorais endógenos do hospedeiro realizam a absorção deste material alógeno. Por outro lado, observaram células gigantes associadas com teflon, material também implantado em orelhas de coelhos.

De acordo com MARTINS (1981) o colágeno sofre biodegradação enzimática com duração de cerca de 30 dias, ocorrendo por um mecanismo de antigenicidade onde o material passa por um processo biológico de absorção causado por uma reação de defesa.

A alergia a este fio foi alegada, porém jamais convincentemente comprovada, de acordo com SABISTON (1979), porém ALVES (1982) tenha afirmado que alguns pacientes possam apresentar uma sensibilidade ao catgut, que por ser uma proteína estranha ao organismo pode acarretar uma forte resposta imunológica, conseqüentemente com a possibilidade do fio vir a ser digerido prematuramente.

Ainda em relação à sensibilidade, HARRIS (1998) em um estudo realizado com o EAMDA (enxerto alógeno de matriz dérmica acelular) este tipo de material que é constituído de uma trama de proteínas colágenas e da matriz protéica da derme, os proteoglicanos, não é capaz de gerar repostas imunológicas, pois está livre de células tanto epiteliais quanto conjuntivas que possam conter complexos de antígenos. Porém pode haver alguma reação de hipersensibilidade ou alergia pela presença dos componentes protéicos.

Os fios absorvíveis sintéticos

Em relação aos materiais sintéticos, os mesmos constituem um decisivo progresso na composição das suturas, uma vez que, são filamentos que serão absorvidos pelos tecidos do organismo e surgiram por volta de 1940 quando os fios de nylon, fio sintético de poliamida-polímero derivado da reunião de diamida e ácido dicarboxílico, foram lançados comercialmente, CARVALHO et al. (1987).

De acordo com HERING et al. (1988) os fios de sutura sintéticos absorvíveis tem em sua composição obrigatoriamente ligações ésteres ($O - C = O$) que permitem sua combinação com moléculas de água, ocorrendo a hidrólise.

O ácido poliglicólico (Dexon) surgiu em 1970 com a homopolimerização do ácido glicólico, e a poligalactina em 1974 com a co-polimerização de lactídeos e glicolídeos, DEBUS et al. (1997).

Na década de 1980 surgiram os fios também absorvíveis de polidioxanone (PDS) e poligliconato (Maxon), porém de absorção mais lenta o que os contra indicariam para uso odontológico.

Uma vez que ao permanecerem muito tempo no tecido, proporcionariam mais condições de invasão bacteriana, embora a liberação de agentes antibacterianos tais como ácido glicólico ocorra durante a lise destes materiais, FAGUNDES & KHARMANDAYAN (1991).

O ácido poliglicólico é um polímero de ácido glicólico, o qual é extrudado sob a forma de filamento. O ácido poligaláctico é semelhante do ponto de vista clínico, sendo um copolímero que contém ácido láctico. As propriedades de manuseio, características de absorção e velocidade de perda da resistência são também semelhantes, de modo que as suturas podem ser descritas juntas.

Na década de 90 surgiu no mercado o fio de poliglecaprone 25, um copolímero a base de coprolactona e glicolida, que apresenta as características de ser monofilamentar, absorvível em cerca de 90 dias, o que é bem próximo ao catgut e a poligalactina. Este fio possui grande resistência têxtil, reduzida memória, grande pliability e baixo coeficiente de atrito, NARY FILHO et al. (1997).

As evidências experimentais e a experiência clínica têm demonstrado a grande superioridade das suturas sintéticas absorvíveis sobre o catgut, pois as primeiras provocam uma pequena reação tecidual com redução previsível da resistência e da absorção, e o catgut apresenta um comportamento mais errático e menos previsível, CUFFARI & SIQUEIRA (1997).

Em 1993, SAMPAIO em sua Tese de Doutorado, comparando as respostas teciduais frente a diferentes fios de sutura em cirurgias periodontais de cunha mesial ou distal, utilizou os fios de nylon, seda e poligalactina 910 (Vicryl), todos com o diâmetro 4-0.

Foram realizadas suturas prévias do tipo interrompido, obtendo-se no ato da cirurgia as biópsias para o estudo histológico.

Concluiu que o Vicryl foi o material que provocou a menor reação inflamatória. O orifício produzido pela passagem do fio foi revestido parcialmente por epitélio em três dias e totalmente em sete dias, nos três fios estudados.

POSTLEHWAIT et al. (1959) comparando a reação tecidual frente à implantação de suturas sintéticas não absorvíveis, com o catgut e a seda, em músculo da parede abdominal de coelhos, concluíram que as primeiras, particularmente o Teflon (politetrafluoretileno), causaram uma pequena reação tecidual e mantiveram uma adequada força de tensão durante a reparação tecidual. Durante o período de resposta inflamatória aguda, a seda foi o fio que maior irritação tecidual causou, seguida pelo catgut, o nylon e o telfon.

Em relação à reação tecidual à implantação de Poligalactina 910 (Vicryl) SALTHOUSE (1980) afirmou que é mínima ou desprezível.

Em um estudo realizado com o implante deste material em músculos glúteos de ratos, aos 35 dias não houve evidência de absorção, contudo aos 50 dias metade da massa implantada estava remanescente e aos 80 dias se completou a absorção. Este material mantém uma adequada resistência durante a reparação da ferida, e a perda gradual da força tênsil é previsível.

Neste mesmo estudo, o autor comparando fios sintéticos absorvíveis e não absorvíveis com o catgut, concluiu que a reação tecidual a este material é mais variada do que aos fios sintéticos. A maior diferença entre os mecanismos de absorção dos materiais naturais e sintéticos, é que enquanto o catgut necessita da presença de enzimas proteolíticas provenientes das células adjacentes, o material sintético é degradado e absorvido por hidrólise na presença dos líquidos teciduais.

Em um estudo realizado em 1983 por MATLAGA e SALTHOUSE utilizando microscopia eletrônica de transmissão, foi estudada a ultraestrutura das células na interface do material implantado.

O material era um polímero biodegradável, a Poligalactina 910. Os fios na espessura 7-0 (de 0,050 a 0,069mm) foram colocados no músculo glúteo de ratos, e as amostras colhidas aos 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 53 e 63 dias.

Já no primeiro dia aparecem células agrupadas na superfície dos filamentos da sutura trançada, cada filamento possui aproximadamente 20 μ m de espessura, com características morfológicas de macrófagos, incluindo lisossomos, pequenos fragmentos de retículo endoplasmático rugoso e proeminentes zonas do complexo de Golgi. Largos pseudópodes estavam unidos à superfície do material.

Aos 5 dias os macrófagos nesta interface possuíam um grande número de lisossomos, fagolisossomos e vacúolos. Esta ocorrência também pode ser devido a debris teciduais originados do trauma de inserção do implante, o que representa um processo normal da reparação tecidual. Estas células são altamente fagocíticas e durante os estudos histoquímicos demonstram um aumento nos níveis de atividade da fosfatase ácida, enzima hidrolítica lisossomial de caráter ácido, que caracteriza a separação molecular.

Aos 14 dias são vistas no sítio implantado, macrófagos, pequenas células gigantes, fibroblastos e fibrilas colágenas entre as células. Pós 28 dias uma reação madura de corpo estranho é observada ao redor do fio, caracterizada por numerosas células gigantes. Extensões citoplasmáticas destas células freqüentemente englobam o filamento inteiro.

Aos 35 e 42 dias de observação há um decréscimo do diâmetro do filamento. Aos 50 dias as extremidades do polímero mostram sinais de erosão e invasão celular, com um substancial decréscimo do material. Grandes células multinucleadas, que se formam pela fusão de fagócitos mononucleados, rodeiam o degradado polímero. Estas células contêm no interior de seu citoplasma abundantes mitocôndrias.

As células gigantes que são comuns em sítios implantados com corpos estranhos tendem a isolar o material através da formação de uma barreira entre este corpo estranho e o restante do organismo.

Desta forma concluíram os autores que a maioria das células que ocorrem em resposta inflamatória aguda aos polímeros sintéticos absorvíveis, são os macrófagos e não os neutrófilos. A adesão de macrófagos na superfície do material desde o primeiro dia pode ocorrer por muitas razões, desde sua habilidade de aderência a sítios determinados até a carga elétrica superficial. A absorção do fio Vicryl (poligalactina) se dá quando este copolímero formado por 90% de glicolida e 10% de lactida, se degrada em ácido glicólico e ácido lático que são subseqüentemente absorvidos pelo organismo.

Segundo HARDWICH et al. (1995) no seu estudo sobre membranas periodontais bioabsorvíveis, os polímeros sintéticos de ácido polilático biodegradáveis são bem tolerados pelos tecidos do hospedeiro humano e que sua degradação é acompanhada pelo crescimento de capilares e ausência de inflamação.

Os autores afirmam, referindo-se aos metabólitos resultantes da degradação do material, que eles podem ter ação na segurança e efetividade das membranas degradáveis, nos casos de procedimentos de regeneração tecidual guiada, entretanto alertam que apesar de existir esta influência, estes produtos de degradação não devem afetar negativamente o resultado regenerativo.

Segundo BEZWADA et al. (1995) em um estudo realizado com fio de sutura Monocryl® - Ethicon (fio sintético monofilamentar baseado em um copolímero de 25% de caprolactona e 75% glicolida) com marcação radioativa pelo Carbono 14, em ratos, concluíram que a excreção total do carbono radioativado se dá em 14 semanas, sendo que a excreção se dá 49% pela urina, 41% pela expiração (eliminação pulmonar do $^{14}\text{CO}_2$) e 5% pelas fezes, e que em 16 semanas havia 0,75% da radiação da dose total implantada.

Estes autores também concluíram que o Monocryl® apresenta a maior resistência à tração e as melhores propriedades de manipulação, quando comparado a outras suturas sintéticas absorvíveis monofilamentares tais como o PDS II® - Ethicon (homopolímero de dioxanone) e Maxon® - Davis and Geck (copolímero carbonato de trimetileno e glicolida).

Outros aspectos levados em consideração neste estudo foram: a eliminação da força de retenção, que se mostrou em 20 a 30% de seu total aos 14 dias e a irritabilidade tecidual que foi pequena, ao se quantificar as células inflamatórias presentes pelo método de SEWELL et al. (1955) modificado.

NARY FILHO et al. (1997), estudaram comparativamente a resposta tecidual frente a fios de sutura de catgut, poliglactina 910 e poliglecaprone 25 em tecido subcutâneo de ratos.

Seus resultados mostraram que os fios sintéticos apresentaram resposta tecidual mais favorável que o catgut, com menor fase exudativa e mais precoce proliferação celular; o fio de poliglecaprone permitiu rápida organização do tecido conjuntivo circunvizinho, com menor infiltrado inflamatório, caracterizando a melhor resposta biológica.

DEBUS et al. (1997) testando os fios sintéticos Dexon (ácido poliglicólico-PGA), Dexon II Bicolor (PGA com cobertura de 15% de ácido glicólico e 85% de ácido capróico) Vicryl (poligalactina 910) e Polisorb (ácido

lático 50% + ácido glicólico 50%), em relação às características físicas, biológicas e de maneabilidade, concluíram que a resposta inflamatória foi semelhante para os quatro materiais aos 10 dias e que o infiltrado era composto principalmente por PMN, monócitos e linfócitos.

Depois da regressão da reação inicial, a sutura é rodeada por uma delgada camada de tecido fibroso. Entre os filamentos estão histiócitos, fibroblastos e uns poucos linfócitos. Mais tarde, células gigantes podem ser predominantes. Sem mudança ou expansão da reação, as fibras simplesmente diminuem de número até que finalmente apenas uns poucos fragmentos de sutura podem ser vistos com luz polarizada, como um diminuto agregado de células na região.

Segundo SELVIG et al. (1999) no seu experimento com quatro fios de sutura, a saber: seda, catégute, PTFe e Vicryl, a resposta inflamatória aguda observada em tecidos onde os fios haviam sido instalados há três dias, refletiu principalmente o trauma cirúrgico da colocação dos fios, e parece ser comparável em todos os materiais. Esta resposta foi caracterizada por três zonas de alteração tecidual: exudato celular intenso imediatamente vizinho ao canal da sutura, seguido pela zona de infiltração celular na qual os elementos teciduais remanescentes puderam ser reconhecidos e finalmente uma presença mais dispersa de células inflamatórias no tecidos conjuntivo circunvizinho. Este estudo concluiu que o monofilamento sintético não absorvível (PTFe) foi o fio que causou a menor reação inflamatória tecidual.

ADERRIOTS & SÂNDOR (1999) realizaram um estudo com a policalactina 910 irradiada por raios gama (IRPG - Vicryl Rapide), no qual 71 pacientes com 80 feridas bucais e 42 pacientes com 42 feridas no couro cabeludo foram suturados com este material. Segundo os autores os pacientes foram acompanhados aos 1, 7, 14, 28 e 90 dias observando-se a incidência de inflamação, supuração e cicatrização hipertrófica.

As suturas realizadas com este material foram comparadas com suturas realizadas com PTFE (politetrafluoretileno), ácido poliglicólico tradicional (PGLA) e grampos, utilizados em couro cabeludo. No grupo das suturas intrabucais houve apenas dois casos de supuração, sem a necessidade de remoção de nenhuma das suturas no caso da IRPG, enquanto que as feridas

suturadas com PTFE ou PGLA necessitaram da remoção dos pontos e nestes casos houve três supurações.

Nas feridas do couro cabeludo em que houve comparação entre a IRPG e os grampos metálicos, a preferência por parte dos pacientes recaiu inteiramente sobre a poligalactina irradiada, principalmente pela pequena dor referida em relação a este material, quando comparada com o fechamento da ferida através de grampos metálicos, uma vez que estes pacientes tiveram suas feridas suturadas meio a meio com os dois materiais de forma randômica.

Este material, a poligalactina irradiada (IRPG) um copolímero dos ácidos glicólico e láctico com a superfície recoberta com poligalactina 370 e estearato de cálcio, tem suas taxas de absorção aumentadas devido a uma alteração de sua estrutura molecular pela radiação gama.

Ainda segundo ADERRIOTIS & SÂNDOR (1999) a IRPG é um material versátil e muito bem indicado para cirurgias intra-orais, pela sua pequena taxa de irritabilidade tecidual, absorção rápida (por volta de 12 a 14 dias, sem a necessidade de remoção da sutura), boa segurança do nó, manutenção da firmeza da sutura o tempo necessário para o encaminhamento da reparação tecidual e até mesmo pelo custo, quando esta sutura é comprada com outras como o PTFE Gore-Tex sutures (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, Ariz.) uma sutura monofilamentar polimérica não absorvível e as derivadas de copolímeros absorvíveis poliglicólicos e polilácticos (PGLA) tais como o Vicryl (Ethicon, Somerville, N.J.) e Dexon (Davis & Geck, Montreal, Que.).

Preocupado com as propriedades físicas dos fios de sutura, LILLY (1968) e LILLY et al. (1969, 1972 e 1973) concluíram que os fios monofilamentares são menos irritantes que os fios multifilamentares para os tecidos onde estão implantados, pois estes últimos funcionam como transmissores de bactérias para o interior das feridas cirúrgica, o que representa o maior fator de reação tecidual, nos tecidos bucais.

Testando fios de suturas "*in vitro*" estes autores verificaram que os fios de seda transmitem de 3 a 4 vezes mais bactérias do que o ácido poliglicólico em um período de 24 horas. Verificaram ainda neste estudo, que os fios de catgut e de aço foram os que menos bactérias transmitiram.

Concluíram no trabalho de 1973, que embora nem o ácido poliglicólico e nem seus produtos de desarranjo hidrolítico "*in vivo*", o ácido glicólico, sejam bactericidas, poderia se teorizar que a concentração deste ácido nos interstícios do fio poderia ser suficiente para resultar em um meio cujo pH fosse incompatível com o crescimento bacteriano.

OKAMOTO et al. (1999) afirmou que os fios multifilamentados apresentam espaços entre os seus filamentos, podendo haver um acúmulo de bactérias que lá se multiplicariam e ficariam relativamente protegidas da ação dos leucócitos favorecendo as infecções.

CHARBIT et al. (1999), em seu estudo comparativo das propriedades física de três materiais de sutura, relata que o tratamento de cobertura do fio Vicryl (copolímero de lactida e glicolida) que é realizado com o mesmo copolímero em diferentes proporções (30% de glicolida e 70% de lactida) tem a finalidade de aumentar o deslizamento da sutura dentro do tecido e reduzir a capilaridade, o que realmente ficou comprovado durante os testes de penetração de tinta.

O teste de capilaridade dá uma indicação do comportamento do fio *in vivo*. Penetração bacteriana no sítio cirúrgico é diretamente correlacionado com a capilaridade, que depende da permeabilidade do fio aos fluidos orais bem como à sua rugosidade superficial.

Os autores deste trabalho mostram que as suturas monofilamentares têm menor capilaridade que as multifilamentares trançadas.

Em muitas infecções oportunistas ocorridas após procedimentos cirúrgicos, as bactérias introduzidas nos tecidos são membros da flora normal e não são consideradas altamente virulentas, porém, neste novo ambiente, um micróbio relativamente avirulento, pode rapidamente tornar-se um patógeno.

Microbiota normal da cavidade oral é compreendida pela biota indígena, constituída por espécies que estão presentes quase sempre em altos números, e a flora suplementar constituída por espécies presentes em número reduzido.

Quando bactérias da flora normal causam uma infecção, que normalmente é combatida pelos sistemas de defesa do hospedeiro, tais como células fagocíticas e anticorpos, esta relação é denominada de antibiótica.

Em um estudo comparativo entre a irritação tecidual encontrada na utilização de materiais como o catgut e o poliglecaprone 25, BIONDO-SIMÕES

et al. (1997), utilizando ratos contaminados ou não com *Staphylococcus aureus*, concluíram que o poligrecaprone (Monocryl) foi o que causou reação inflamatória menos intensa em ambos os casos.

OKAMOTO et al. (1999) em estudo microbiológico e histomorfológico em ratos, verificando os efeitos da antissepsia sobre o crescimento bacteriano em suturas com fio de algodão, concluíram que o emprego da clorexidina ocasionou uma diminuição significativa da contaminação bacteriana na superfície do fio de sutura no ato de sua remoção.

Concluíram ainda que a antissepsia com a clorexidina, possibilitou uma neoformação fibroblástica e capilar mais precoce no alvéolo dental, quando comparados aos grupos nos quais a antissepsia foi simulada com soro fisiológico e sem utilização de nenhuma substância antisséptica.

Além de todos os fatores relacionados à reação tecidual causada pelos diferentes materiais implantados, não se pode esquecer do instrumento com o qual este material, em forma de fio de sutura, foi levado ao tecido: a agulha.

De acordo com o WOUND CLOSURE MANUAL da Ethicon (1999), as melhores agulhas cirúrgica são fabricadas com aços inoxidáveis especiais com os seguintes objetivos: ser resistente o suficiente para não quebrar facilmente; ser rígida o suficiente para evitar dobramento excessivo; ser afiada o suficiente para penetrar no tecido com a menor resistência; ter aproximadamente o mesmo diâmetro que o do fio de sutura para minimizar o trauma na sua passagem pelo tecido; ter perfil e tamanho apropriado para o tipo, condição e acesso ao tecido a ser suturado e ser livre de corrosão e rebarbas para prevenir o trauma ao tecido.

4 – Materiais e métodos

4 - 1 – Material humano

Na clínica de Prótese Total da Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro foram selecionados cinco pacientes portadores de hiperplasia fibrosa inflamatória, ocasionada por antigas próteses mal adaptadas e que necessitavam ser removidas cirurgicamente para a confecção de nova prótese (Figura 1).

Uma semana antes da cirurgia ressectiva, foram realizadas suturas do tipo ponto a ponto (em zero) com quatro tipos de fios de sutura absorvíveis (Figura 2), em cada um dos cinco pacientes, que eram de ambos os sexos, com idade variando entre 48 e 72 anos.

As suturas foram afastadas aproximadamente 10 mm uma das outras, e os fios foram colocados intradermicamente, isto é, ultrapassaram o tecido epitelial e o conjuntivo.

A distância entre os fios foi determinada levando-se em conta os trabalhos de SALTHOUSE (1980) e SALTHOUSE et al. (1969, 1972, 1976) a respeito das atividades enzimáticas ao redor de implantes cirúrgicos de polímeros, realizados "*in vivo*", em humanos, cachorros e coelhos.

No ato da seleção os pacientes foram informados sobre o experimento e assinaram um termo de concordância, em anexo.

No procedimento cirúrgico, cinco fragmentos tissulares foram obtidos, sendo que quatro deles continham cada um, um dos fios estudados e o outro que estava sem fio, foi denominado de área controle.

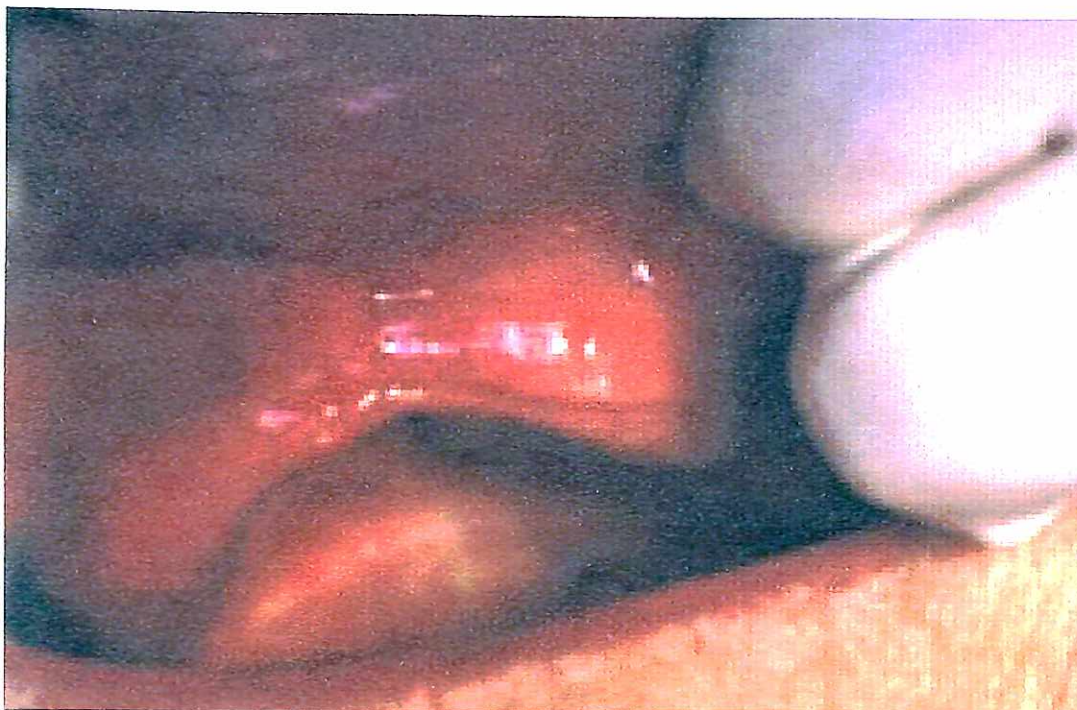


Figura 1 – Hiperplasia fibrosa inflamatória.

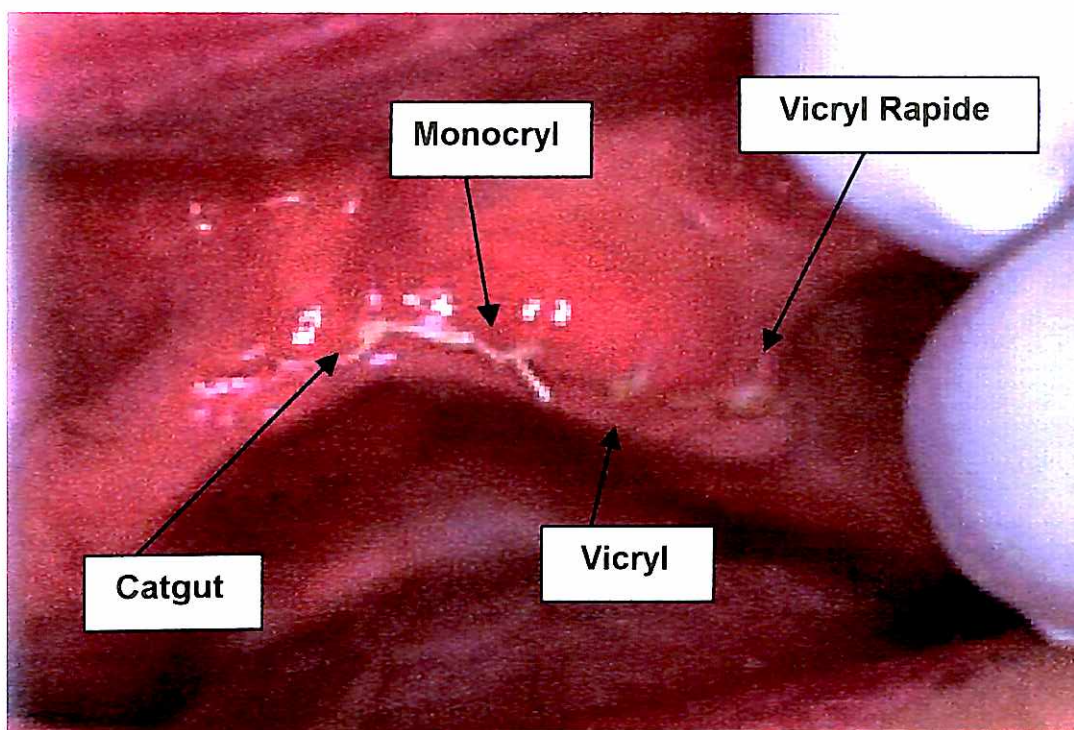


Figura 2 – Fios de sutura absorvíveis instalados uma semana antes da cirurgia ressectiva.

4 - 2 – Material de sutura

Os fios selecionados para o experimento foram:

Catgut simples 4.0 – Ethicon™ (Figura 3)

Monocryl 4.0 – Ethicon™ (Figura 4)

Vicryl 4.0 – Ethicon™ (Figura 5)

Vicryl Rapide 4.0 – Ethicon™ (Figura 6)

Os fios relacionados acima, foram os escolhidos para o experimento, pois o Catgut e o Vicryl são tradicionalmente os mais utilizados em Odontologia, quando estão indicados fios absorvíveis.

O Monocryl e o Vicryl Rapide foram selecionados, pois segundo o fabricante apresentam baixa irritabilidade tecidual e ainda mantém uma resistência tênsil suficiente para que o processo de reparação tenha início.

Houve padronização dos fios de sutura em espessura e todas as agulhas utilizadas para a implantação dos mesmos no tecido eram atraumáticas e tinham aproximadamente o mesmo diâmetro que o do fio, para minimizar o trauma de instalação.

Descrição do material:

a) Catgut simples 4.0

Composição fio de sutura absorvível composto de colágeno, obtido da camada serosa do intestino delgado de bovinos saudáveis. As fibras da camada serosa são longitudinais, proporcionando maior resistência do fio.

Construção torcido

Cor amarelo

Reação tissular moderada durante os primeiros 7 dias, evoluindo para leve por volta de 14 dias, devido à pureza de colágeno do catgut.

Resistência tênsil 7º dia = 40% e 14º dia = 5%

Tempo de absorção em torno de 70 dias

Processo de absorção do catgut: Fagocitose. A absorção é decorrente do ataque do organismo sobre os fios de colágeno através de enzimas, transformando-o em partículas para que as mesmas possam ser digeridas.

b) Monocryl 4.0

Composição fio de sutura absorvível, composto de copolímero de 75% de glicolida e 25% caprolactona, originando seu nome técnico que é Poliglecaprone 25. Tem sua estrutura química igual a $(C_2H_2O_2)_m (C_6H_{10}O_2)_n$, sendo, portanto um glicídio, tendo sua maciez conferida pela cadeia de caprolactone e as características de pliability conferidas pela cadeia de glicolida, BERNSTEIN (2001).

Construção monofilamento do poliglecaprone 25.

Cor ouro (natural)

Reação tissular reação leve durante os primeiros dias evoluindo para mínima até o final do processo de absorção.

Resistência tênsil 7º dia = 50 a 60% e 14º dia = 20 a 30%

Tempo de absorção entre 90 e 120 dias

Processo de absorção: Hidrólise. O processo de hidrólise caracteriza-se pela penetração de líquidos na estrutura molecular do copolímero provocando o rompimento da cadeia molecular, retornando a sua forma inicial dos monômeros glicolida e caprolactona.

c) Vicryl 4.0

Composição fio de sutura absorvível, composto de copolímero (união de dois polímeros) de glicolida + lactida, forma avançada do ácido glicólico + ácido láctico, respectivamente, originando seu nome técnico que é Poliglactina 910 (Glicolida 90% + Lactida 10%).

Construção trançado de Poligalactina 910 com cobertura Poligalactina 370 (Glicolida 30% + Lactida 70%) + estearato de cálcio

Cor incolor

Esterilização óxido de Etileno

Reação tissular reação leve durante os 7 primeiros dias, evoluindo para mínima até final do processo de absorção

Resistência tênsil 14º dia = 65%

Tempo de absorção em torno de 65 dias

Processo de absorção: Hidrólise. O processo de hidrólise caracteriza-se pela penetração de líquidos na estrutura molecular do copolímero provocando o rompimento da cadeia molecular, retornando a sua forma inicial.

Após perder totalmente sua resistência tênsil, inicia-se o processo de absorção com o ataque de água à estrutura molecular da sutura. Os 2 polímeros são transformados em ácidos (Láctico e Glicólico). O ácido láctico, por possuir maior afinidade com as enzimas, é absorvido mais rapidamente do que o ácido glicólico.

d) Vicryl Rapide 4.0

Composição Poligalactina 910 (glicolida 90% + lactida 10%) + cobertura de Poligalactina 370 (50%) + Estearato de Cálcio (50%)

Construção trançado de Poligalactina 910 com cobertura Poligalactina 370 (glicolida 30% + lactina 70%) + estearato de cálcio. Um tratamento diferenciado de esterilização nesta sutura, a radiação ionizante pelo Cobalto 60, modifica a estrutura molecular da mesma, acelerando o processo de absorção por hidrólise, compatibilizando a sua resistência tênsil e proporcionando o desaparecimento total de massa no organismo em torno de 35 dias.

Cor incolor

Reação tissular Reação leve durante os 7 primeiros dias, evoluindo para mínima até final do processo de absorção

Resistência tênsil 3º dia = 81% , 7º dia = 53% e 0% no 14º dia.

Tempo de absorção em torno de 35 dias



Figura 3 – Fio CATGUT SIMPLES



Figura 4 – Fio MONOCRYL



Figura 5 – Fio VICRYL



Figura 6 – Fio VICRYL RAPIDE

4 - 3 – Métodos

Os fragmentos tissulares obtidos na cirurgia passaram pelo método mais comumente usado em histologia, que permite a obtenção de preparados histológicos permanente, as lâminas, para estudo ao microscópio óptico.

Neste instrumento os objetos do estudo são examinados por transparência, sendo raras as estruturas suficientemente delgadas para serem estudadas inteiras.

O que se deseja, é levar ao microscópio um preparado no qual os tecidos estejam perfeitamente preservados apresentando a mesma estrutura e composição química que possuíam quando vivos, mas apesar dos cuidados tomados, esse ideal não é alcançado, observando-se em todos os preparados histológicos certos artefatos conseqüentes do processamento que sofreram.

As peças foram fixadas em formol a 10% tomando-se o cuidado de preservar o fio de sutura em seu interior, para orientação do corte histológico.

Após a fixação que durou aproximadamente 12 horas, passou-se ao processamento histológico convencional, sendo que inclusão foi feita em parafina, e os cortes obtidos tinham aproximadamente 10 micrômetros de espessura. Os corantes utilizados neste experimento foram a hematoxilina e a eosina.

Para a visualização do infiltrado celular de modo geral, as lâminas foram observadas em microscopia óptica comum, por transiluminação, com microscópio Nikon Eclipse E200 de 0,2 micrômetros de resolução, com aumentos de 40, 100 e 400 vezes, e os resultados descritos a partir destas observações.

Também como método de obtenção de resultados foi realizada a histometria (contagem de células) em duas etapas. Na primeira contou-se os leucócitos polimorfonucleados neutrófilos e na segunda o infiltrado celular inflamatório geral (celularidade).

Em cada lâmina foram observadas cinco áreas aleatórias em torno dos fios de sutura implantados, tanto nas em que havia fios de sutura implantados como na área controle (sem fio).

A contagem de neutrófilos foi realizada utilizando-se de uma lente ocular integradora com retículo de 25 pontos da marca CARL ZEISS, com aumento de

8x e uma lente objetiva com aumento de 100x, totalizando 800x, e foi realizada utilizando-se óleo de imersão.

A contagem é realizada colocando-se um dos pontos (hits) sobre uma das células procuradas e observa-se se algum dos outros 24 pontos (hits) está sobre outra das células procuradas. Se houver esta coincidência conta-se o número total das células, desta forma o número máximo será de 25 células encontradas em 25 possibilidades, Figuras 7 e 8.

O infiltrado celular geral, também denominado de celularidade, é medido auxílio de uma lente ocular integradora de 100 pontos, da marca Nikon, com aumento de 10x e uma lente objetiva com aumento de 100x, totalizando 1000x., também em imersão.

Conta-se as células, uma a uma, que estão dentro dos 100 quadrados do campo observado, Figuras 9 e 10.

Observações clínicas

Uma vez que o objetivo do trabalho é o de auxiliar a clínica na escolha do melhor fio absorvível, os parâmetros de pliabilidade (facilidade de dar o nó), efeito memória do fio, maneabilidade, atrito na passagem pelo tecido e inflamação clinicamente detectável, também foram observados.

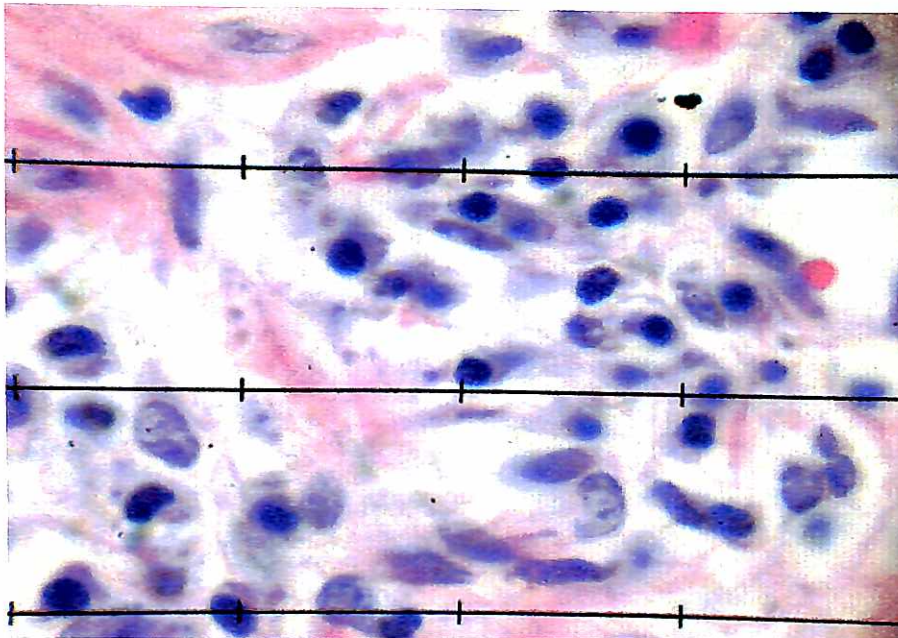


Figura 7 – Microfotografia ilustrativa de histometria para neutrófilos, com a utilização de uma lente ocular integradora de 25 pontos, neste caso nenhum neutrófilo foi encontrado, portanto temos 0/25, (H.E., X 800).

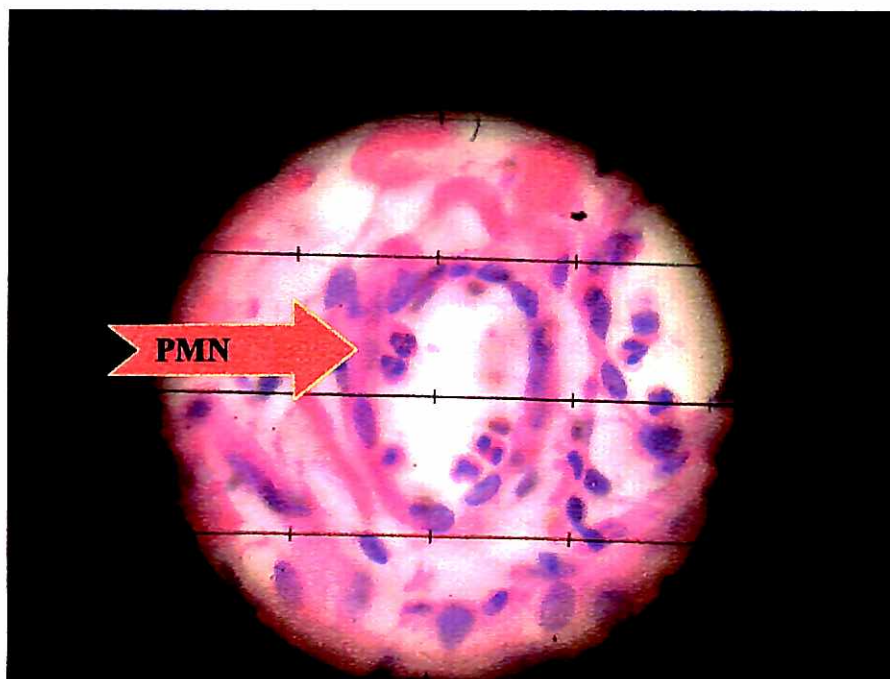


Figura 8 – Microfotografia ilustrativa de histometria para neutrófilos. Neste caso estas células encontradas não foram consideradas para contagem, por não estarem no tecido e sim no interior de um vaso sanguíneo, (H.E., X 800)

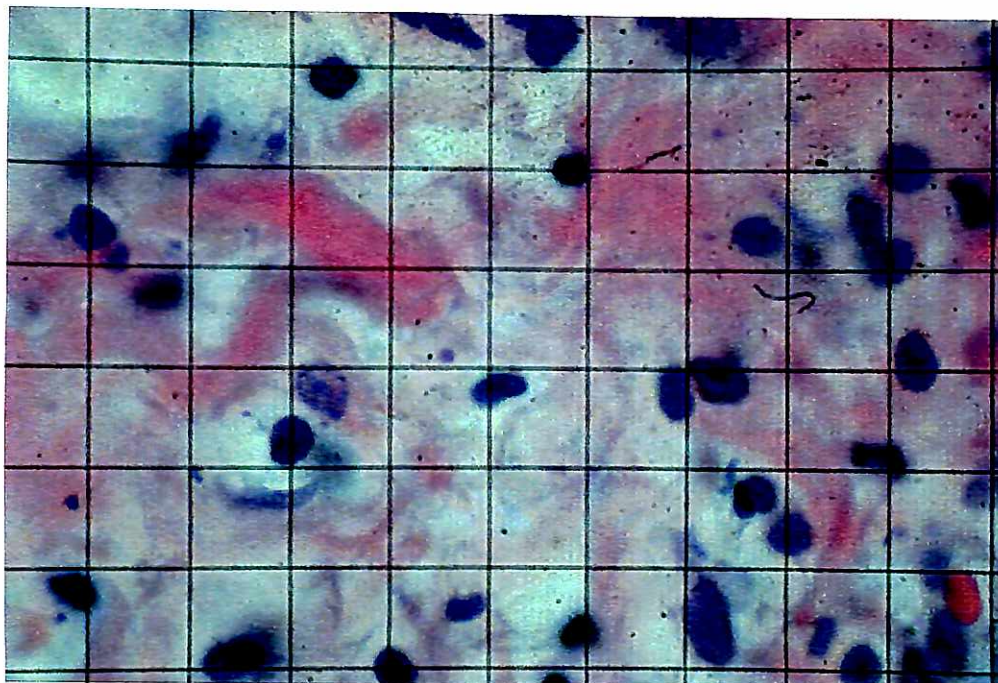


Figura 9 – Microfotografia ilustrativa de celularidade, mostrando a densidade celular da hiperplasia fibrosa inflamatória na área controle, onde não havia fio de sutura. Neste caso temos aproximadamente 35 células, (H.E., X 1000).

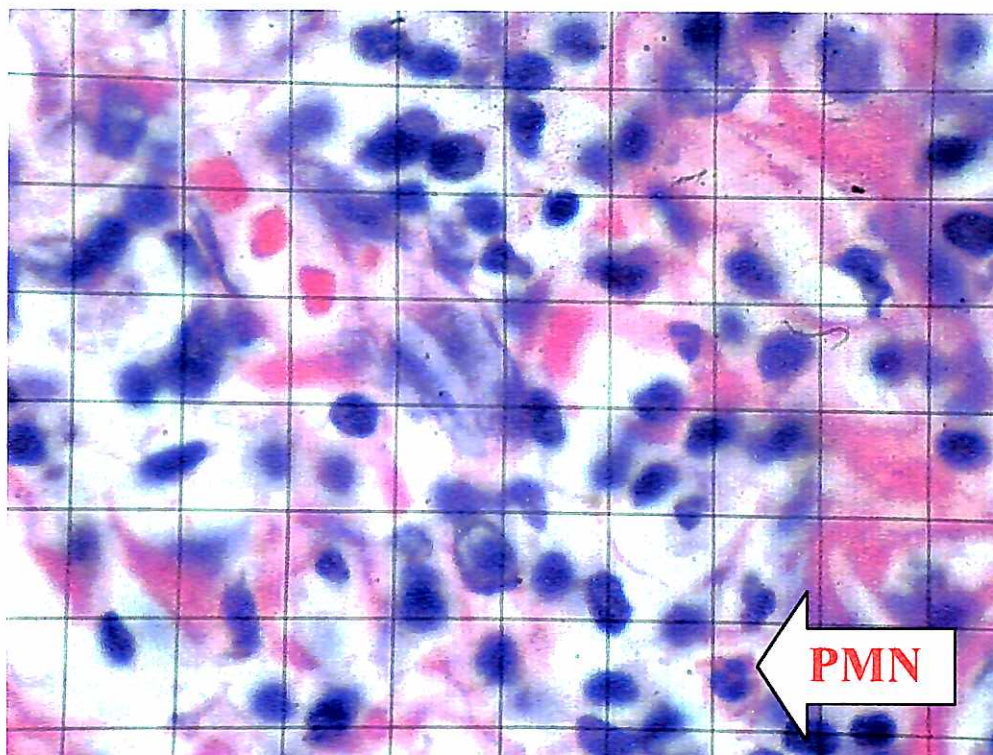


Figura 10 – Microfotografia ilustrativa de celularidade, mostrando um denso infiltrado inflamatório aos sete dias, em uma região implantada com o fio de sutura Catgut. No canto inferior direito nota-se a presença de PMN, (H.E., X 1000).

5 – Resultados

Os resultados foram descritos nas Tabelas 2, 3, 4 e 5 e nos Gráficos 1 e 2, após as observações histológicas dos diferentes materiais implantados, na forma de fios de sutura. Para esta descrição os seguintes parâmetros foram observados:

- 1) Integridade do material implantado
- 2) Células inflamatórias dentro da sutura
- 3) Células inflamatórias no canal da sutura
- 4) Infiltrado inflamatório ao redor da sutura
- 5) Aumento de células inflamatórias em comparação com a área controle (sem o fio)
- 6) Luva epitelial peri sutural
- 7) Encapsulação fibrosa
- 8) Zonas peri suturais concêntricas encontradas e descritas por SELVIG em 1999, a saber:
 - a) luva epitelial peri sutural ;
 - b) denso agregado de células inflamatórias, com predominância de PMNs, imediatamente adjacente ao canal da sutura, não sendo identificados elementos normais do tecido conjuntivo;
 - c) infiltrado de células inflamatórias entre as fibras colágenas, e já há identificação de outros elementos teciduais conjuntivos;

d) presença de células inflamatórias mais escassa ou menos distinta, caracterizando um tecido conjuntivo normal.

9) histomorfometria para PMN neutrófilos e histometria geral (celularidade)

Os parâmetros de: integridade do material, presença de células inflamatórias dentro ou envolta do mesmo, aumento destas células quando comparadas as áreas em torno do fio e à distância e a presença de luva epitelial perisutural com encapsulação fibrosa , foram escolhidos pois denotam um aumento da celularidade, o que corresponde à maior irritação tecidual.

As zonas perisuturais concêntricas indicam que o infiltrado celular ocasionado pela irritação tecidual foi capaz de organizar barreiras contra o material irritante. Assim quanto mais marcantes forem estas zonas, mais irritativo é o material, SELVIG et al. (1999).

E finalmente o parâmetro de histometria tanto para os leucócitos PMN neutrófilos como para o infiltrado celular em geral nos deu uma indicação mais precisa e segura da reação tecidual.

Descrição das observações microscópicas do cortes histológicos

Catgut – Figuras 11, 12 e 13.

Apesar de ser um fio multifilamentar torcido, apresenta-se como monofilamentar, sendo muito mais compacto que os multifilamentados sintéticos, corado como normalmente se cora o colágeno, na cor rósea pela eosina. Aos 7 dias o fio apresenta leves sinais de perda de integridade e já há, quase sempre, uma luva epitelial perisutural.

O infiltrado inflamatório agudo peri sutural, composto na sua maioria por células mononucleadas, ao contrário do esperado por ser este fio exclusivamente protéico, não se apresenta muito maior que em áreas mais distantes, ou nos grupo controle (sem fio).

Nota-se também em alguns pacientes que a área peri sutural de fibrose não é mais intensa que áreas à distância.

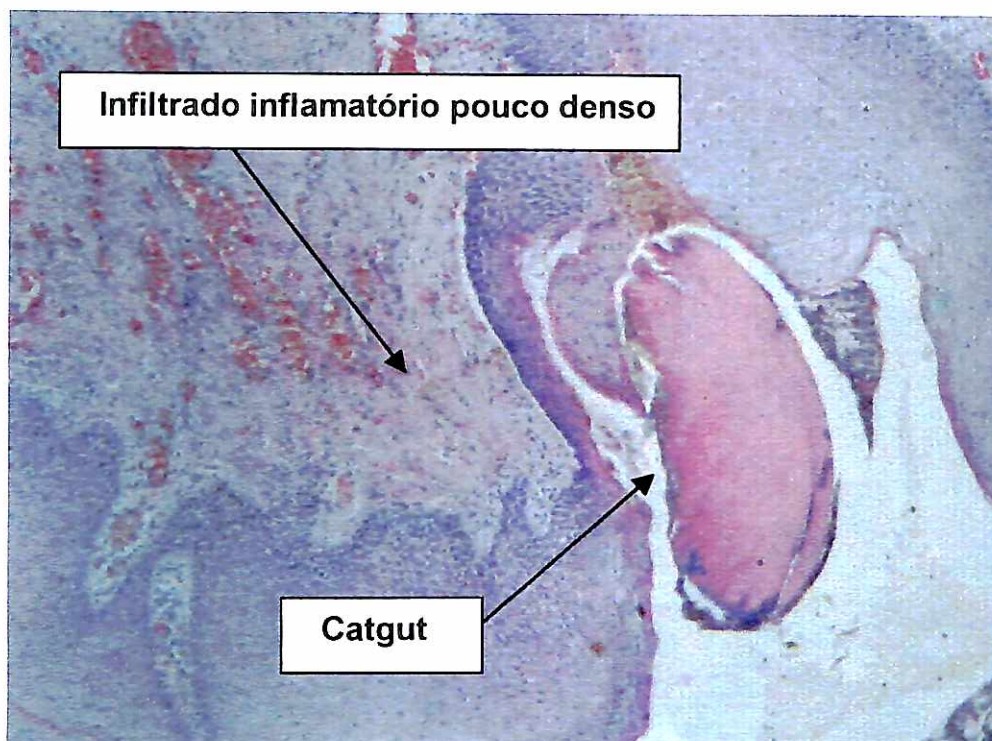


Figura 11 – Fio de sutura catgut mostrando um infiltrado inflamatório pouco denso na zona perisutural, (H.E., X 40).

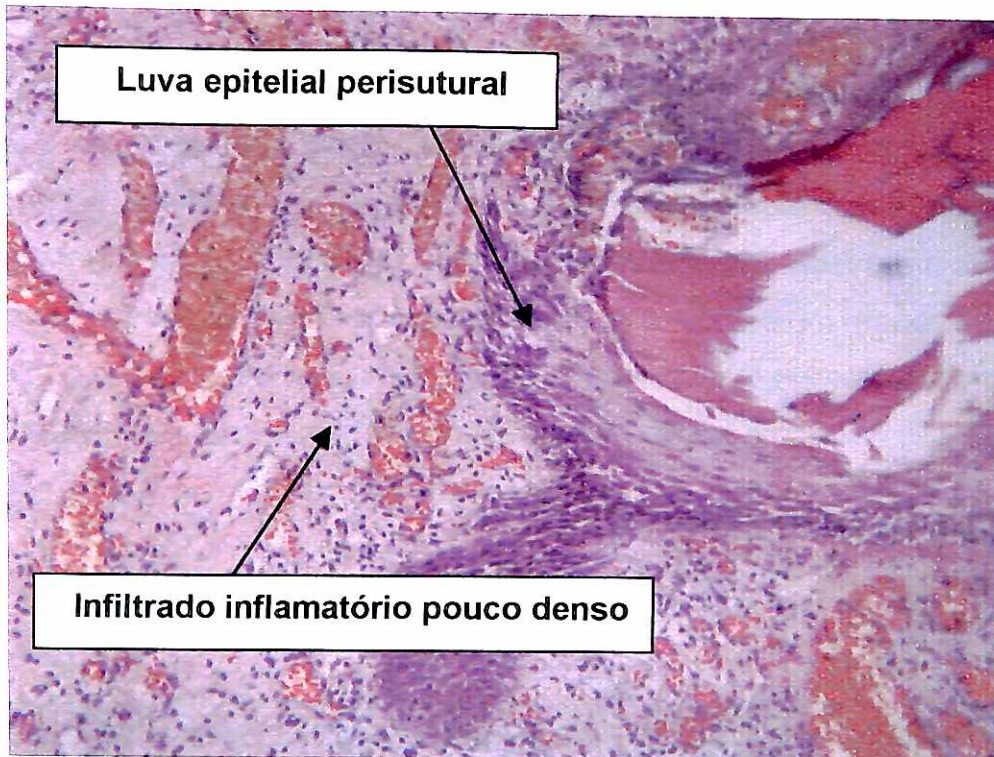


Figura 12 – Observa-se em torno do fio catgut uma luva epitelial e um infiltrado celular com pequena densidade, (H.E., X 100).

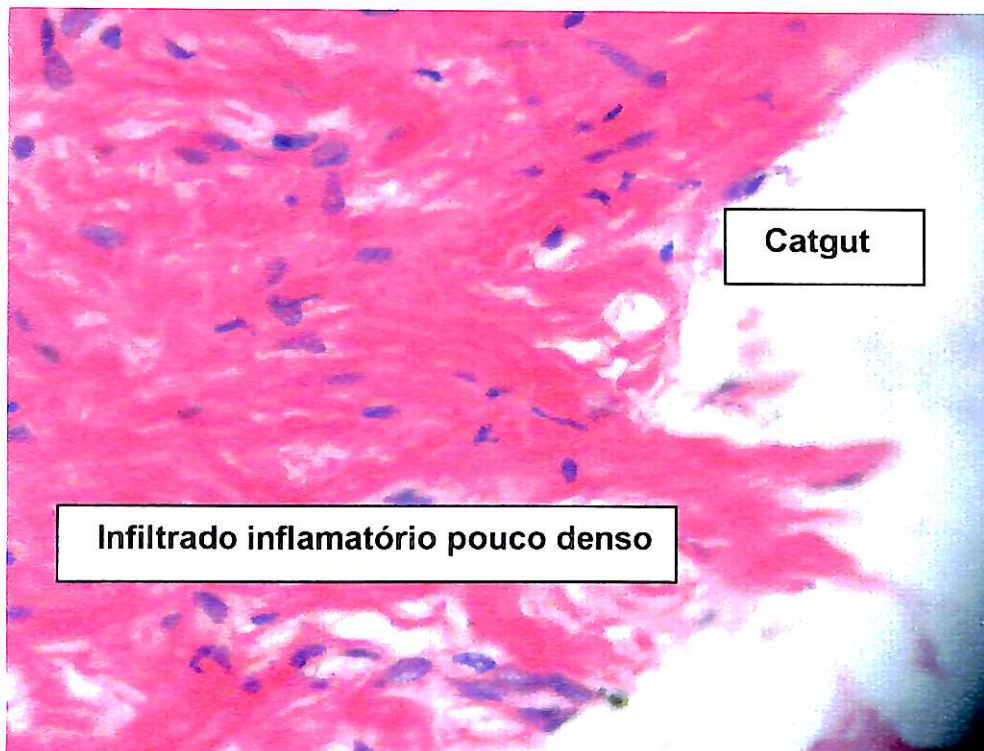


Figura 13 – Catgut observado com aumento de 400 vezes (H.E).

Monocryl – Figuras 14, 15 e 16.

À microscopia óptica apresenta-se como um monofilamento transparente, revestido por uma fina película corada pela hematoxilina (cor azul) sugerindo um revestimento ácido (a coprolactona). Mostra em todas as lâminas um revestimento de epitélio estratificado e sempre um grande infiltrado inflamatório na zona peri sutural logo após o revestimento epitelial. A fibrose ao redor do filamento, não parece ser maior que em outras áreas.

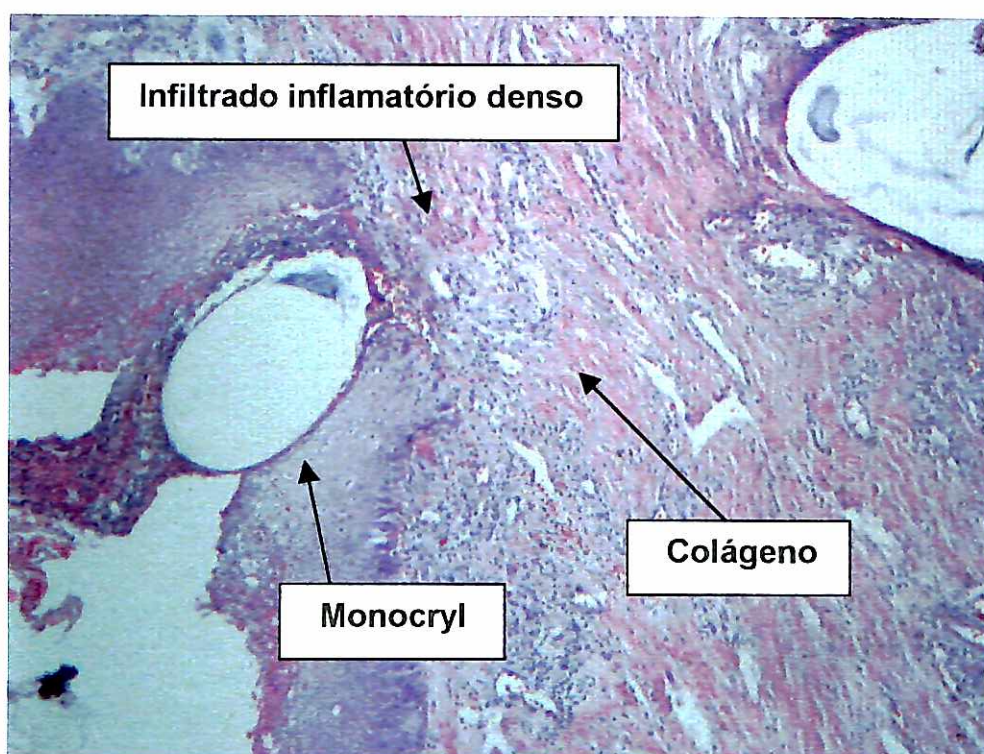


Figura 14 – Fio Monocryl, notando-se um denso infiltrado inflamatório na região perisutural, mostrando um início de encapsulação fibrosa, (H.E., X 40).

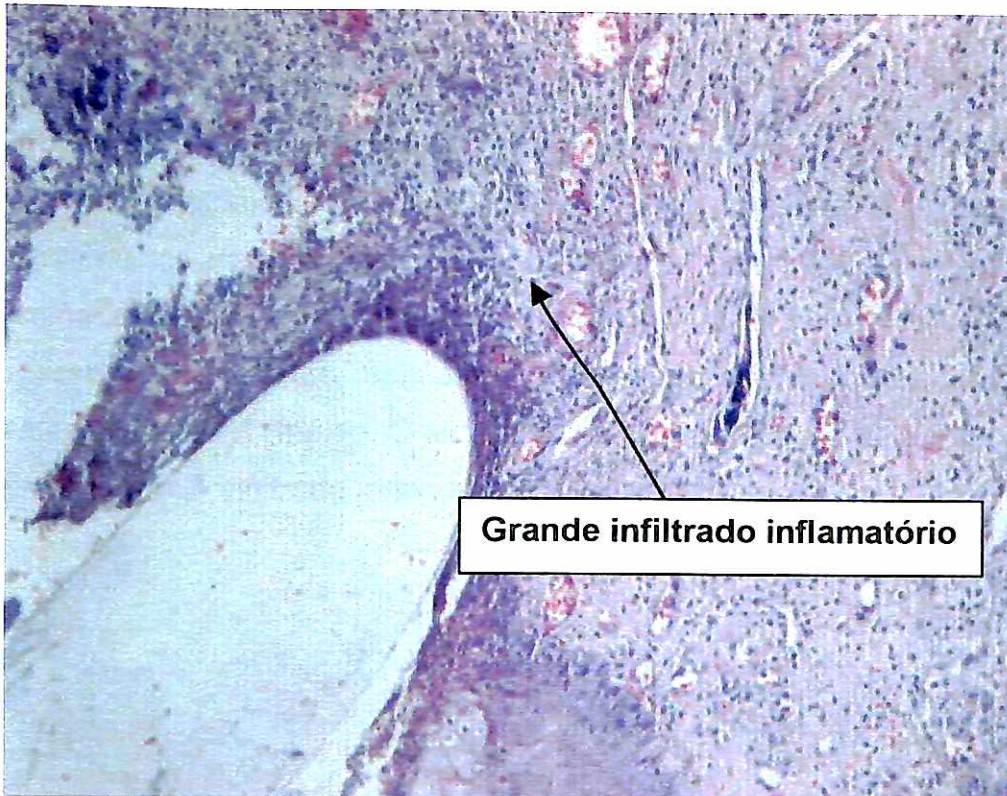


Figura 15 – Monocryl observado com aumento de 100 vezes (H.E).

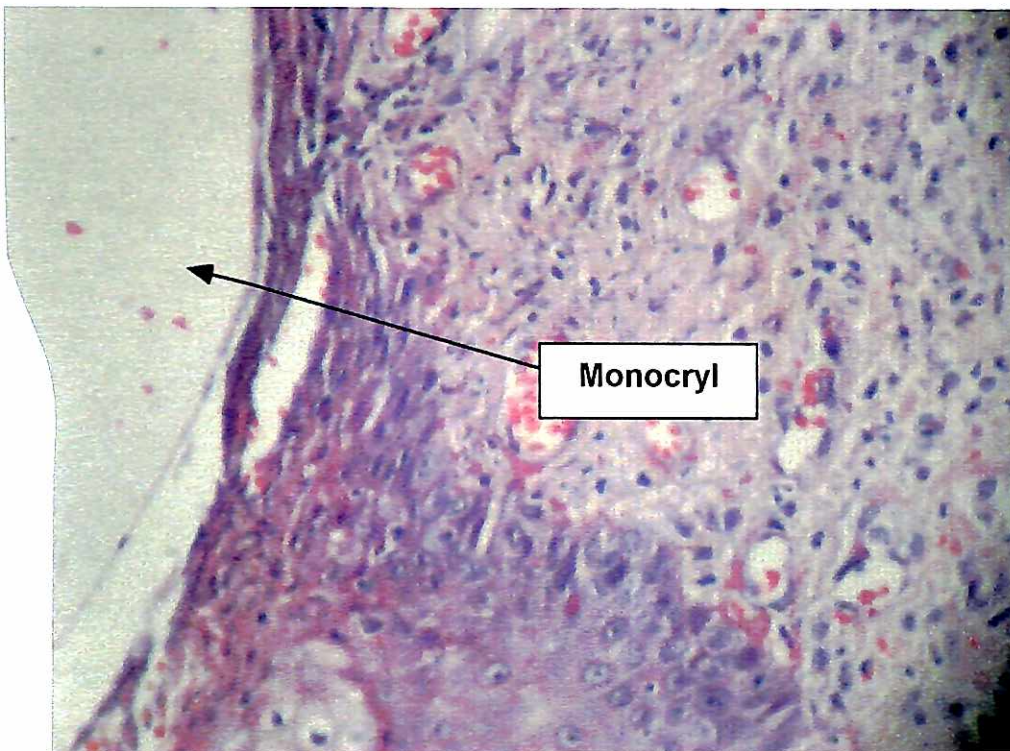


Figura 16 – Monocryl observado com aumento de 400 vezes (H.E), nota-se infiltrado inflamatório denso na região perisutural.

Vicryl – Figuras 17, 18 e 19.

A poligalactina apresenta-se à microscopia óptica como estrutura multifilamentar semitransparente e não corada. Porém cada um dos filamentos componentes do multifilamento apresenta um envoltório corado pela hematoxilina, assim como o monofilamento Monocryl.

Observa-se que este multilamento parece ser mais frouxo do que o multifilamento do Vicryl Rapide. O tecido conjuntivo que o reveste apresenta de modo geral, um leve infiltrado inflamatório agudo.

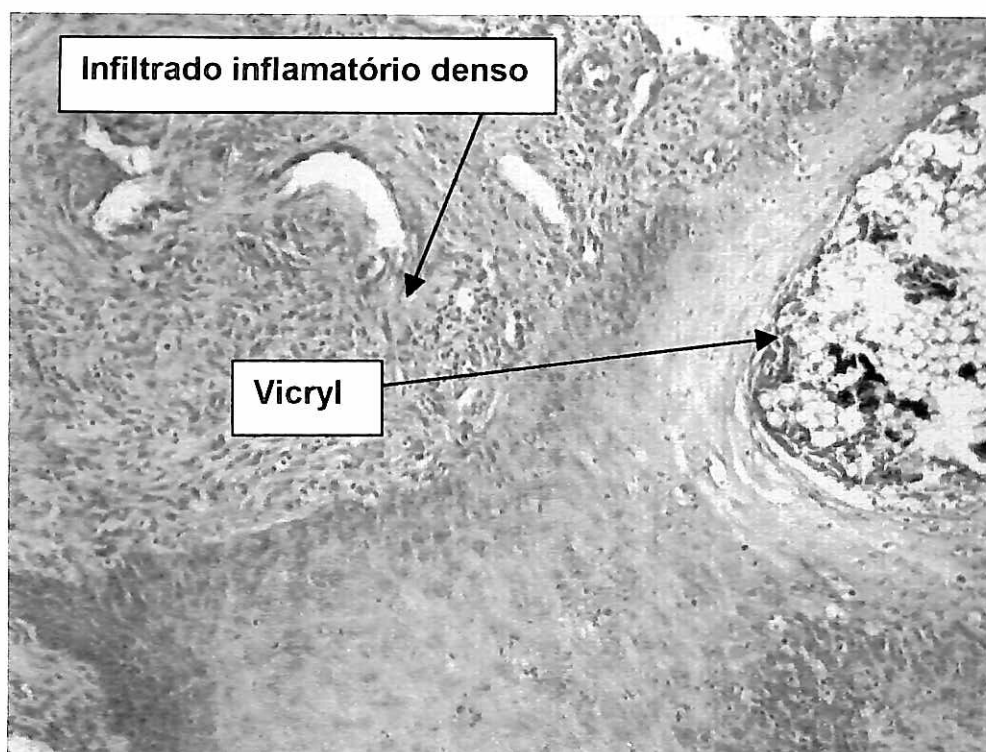


Figura 17 – Fio de sutura Vicryl, observando-se neste caso um infiltrado inflamatório denso na região perisutural, (H.E., X 40).

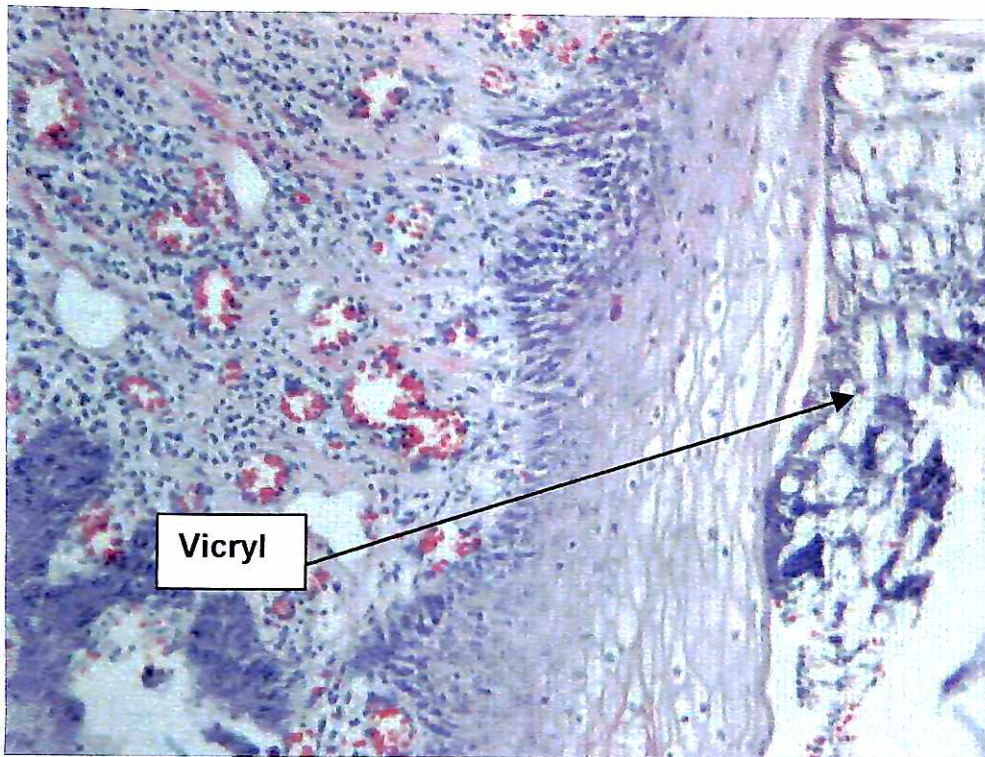


Figura 18 – Vicryl observado com aumento de 100 vezes (H.E).

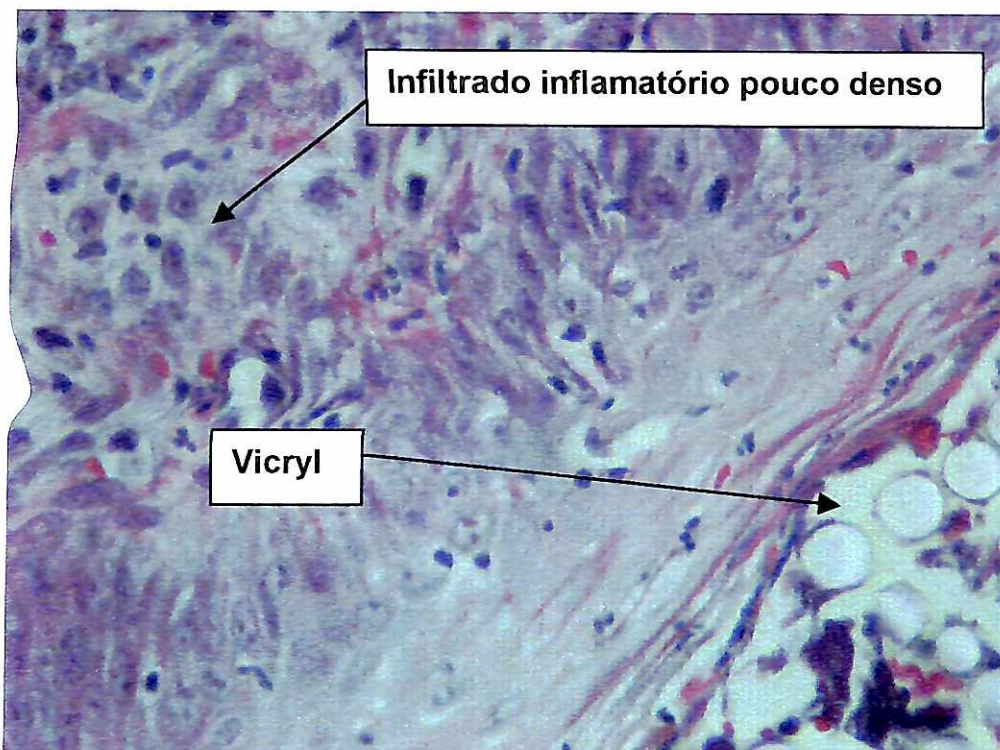


Figura 19 – Fio de sutura Vicryl, notando-se um infiltrado inflamatório pouco denso na região perisutural, e um espaçamento entre os filamentos constituintes do multifilamento, (H.E., X 400)

Vicryl Rapide – Figuras 20, 21 e 22.

Assim como se observa no fio Vicryl o tecido conjuntivo peri sutural à este material apresenta infiltrado inflamatório agudo menor do que o apresentado pelo Catgut e pelo Monocryl, e parece que a trama dos filamentos que compõem este multifilamento esterilizado pelo Cobalto 60 é muito mais unida que o fio de poligalactina esterilizado pelo ETO (óxido de etileno).

Provavelmente este seja o fato que impede o aparecimento de células inflamatórias no interior da sutura, favorecendo desta forma um processo inflamatório menos intenso.

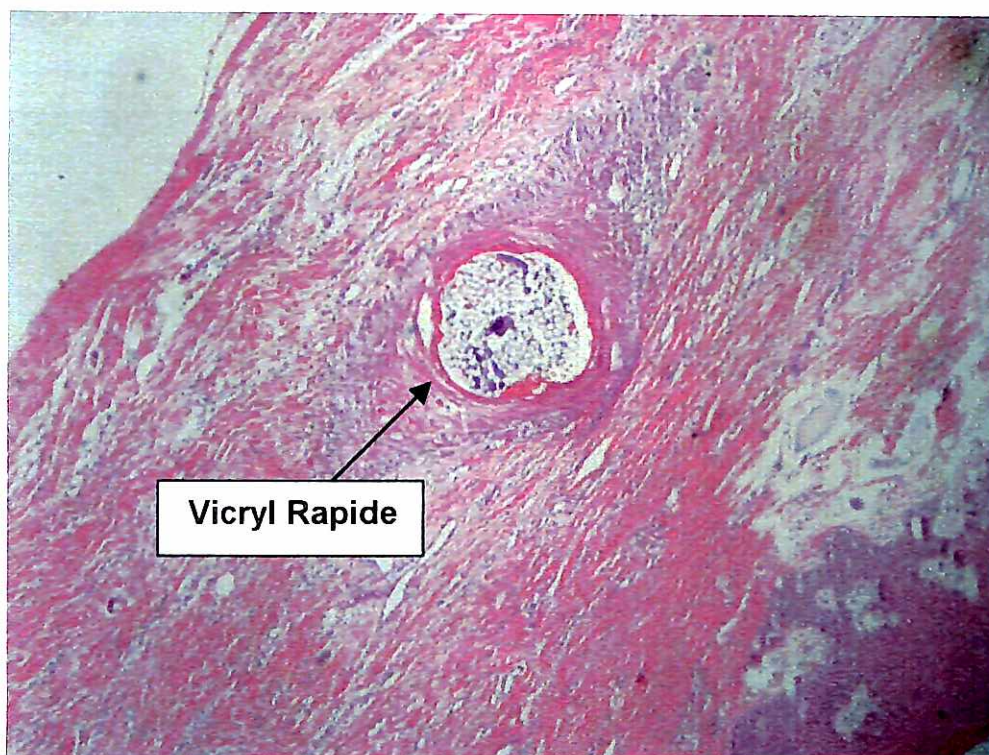


Figura 20 – Fio de sutura Vicryl Rapide observado com aumento de 40 vezes (H.E.), notando-se um infiltrado inflamatório pouco denso na região perisutural.

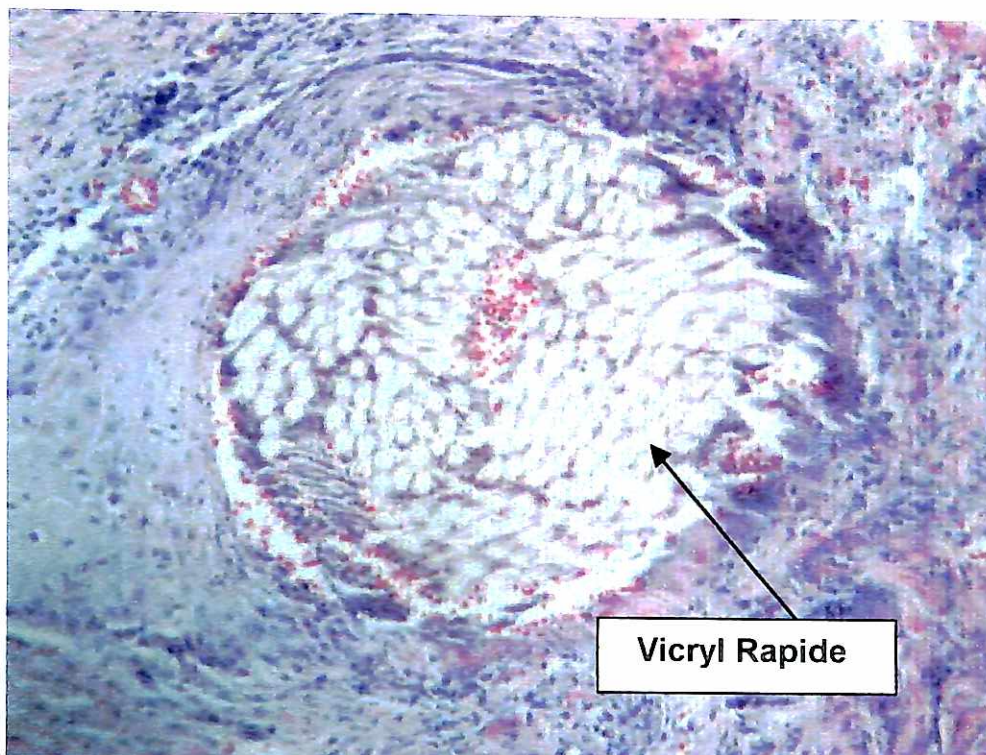


Figura 21 – Fio de sutura Vicryl Rapide observado com aumento de 100 vezes (H.E).

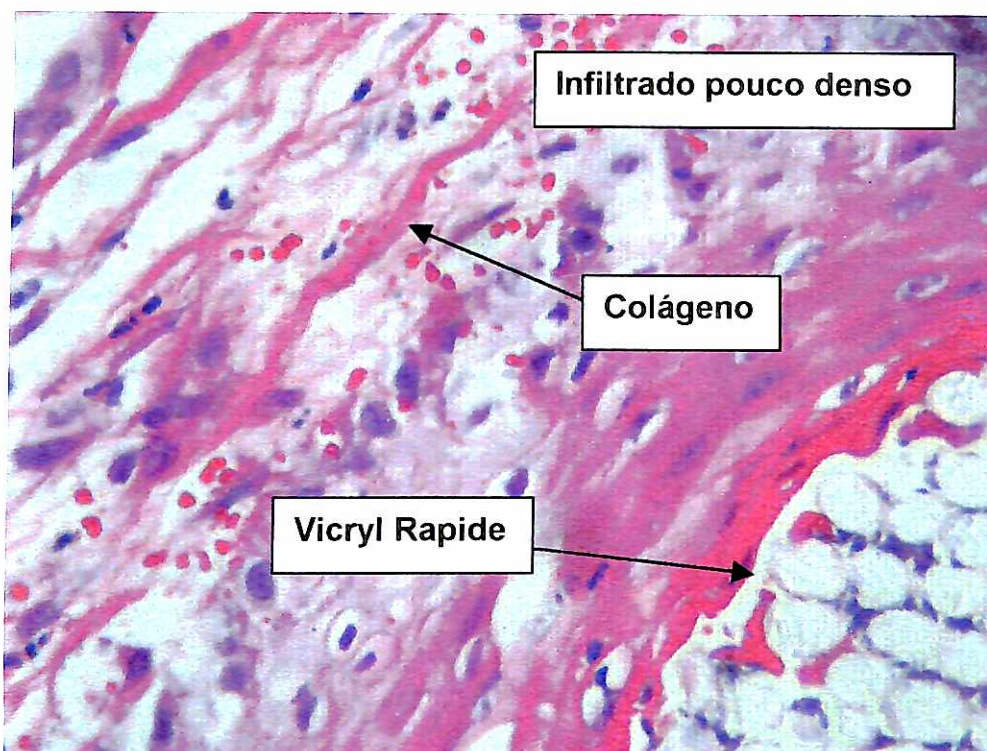


Figura 22 – Fio de sutura Vicryl Rapide, observando-se neste caso um infiltrado inflamatório pouco denso na região perisutural, com feixes de fibras colágenas, e nota-se que os filamentos são mais unidos, (H.E., X 400).

Tabela 2 – Achados histológicos, por paciente, por parâmetro de observação e por material implantado, após 7 dias de permanência dos mesmos no interior dos tecidos excisados

Pacientes	Catgute					Monocryl					Vicryl					Vicryl Rapide				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1) Integridade do material implantado	4	1	2	1	1	4	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2) Células inflamatórias dentro da suturas	4	3	2	3	3	3	3	3	3	3	4	2	2	2	2	3	3	3	3	2
3) Células inflamatórias no canal das suturas	3	3	1	2	2	2	2	3	2	2	4	2	2	2	2	3	2	2	2	2
4) Infiltrado inflamatório denso ao redor do fio	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
5) Aumento de células inflamatórias em comparação com a área controle (sem o fio)	2	2	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2
6) Luva epitelial perissutural	4	1	4	2	2	2	2	2	1	2	4	2	1	1	2	2	1	3	1	2
7) Encapsulação fibrosa	4	2	2	2	2	4	2	2	2	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
8) Zonas perisuturais concêntricas	4	2	2	2	2	4	2	1	1	1	4	2	2	2	3	2	1	2	2	3

1 = presença marcante

2 = presença moderada

3 = ausência

4 = não observado

Na página seguinte a interpretação dos achados histológicos da tabela acima.

Interpretação dos achados histológicos obtidos através das observações microscópicas dos tecidos implantados e da área controle

Catgut – O material apresentou-se na maioria das vezes quase que totalmente íntegro, sem células inflamatórias no interior do mesmo, com poucas células no canal da sutura e com um infiltrado celular inflamatório pouco denso e pouco maior que as áreas mais à distância e que as áreas controle. Na maioria dos casos observados a luva epitelial e a área de fibrose peri suturais tinham presença moderada, configurando desta forma, levemente as zonas peri suturais.

Monocryl – O material apresentou-se totalmente íntegro em todos os casos, sem células inflamatórias no interior do mesmo, com algumas células no canal da sutura e com um infiltrado celular inflamatório denso e bastante maior que as áreas mais à distância e as áreas controle. Na maioria dos casos observados, a luva epitelial e a área de fibrose peri sutural tinham presença moderada e pela presença de um infiltrado inflamatório mais denso que o catgut, configuravam as zonas peri suturais de maneira mais nítida.

Vicryl – O material apresentou-se íntegro em todos os casos, com poucas células no interior da mesma e no canal da sutura, com um infiltrado celular inflamatório pouco denso e pouco maior que as áreas mais à distância e as áreas controle. Na maioria dos casos observados a luva epitelial e a área de fibrose peri sutural tinham uma leve presença, configurando desta forma, moderadamente as zonas peri suturais.

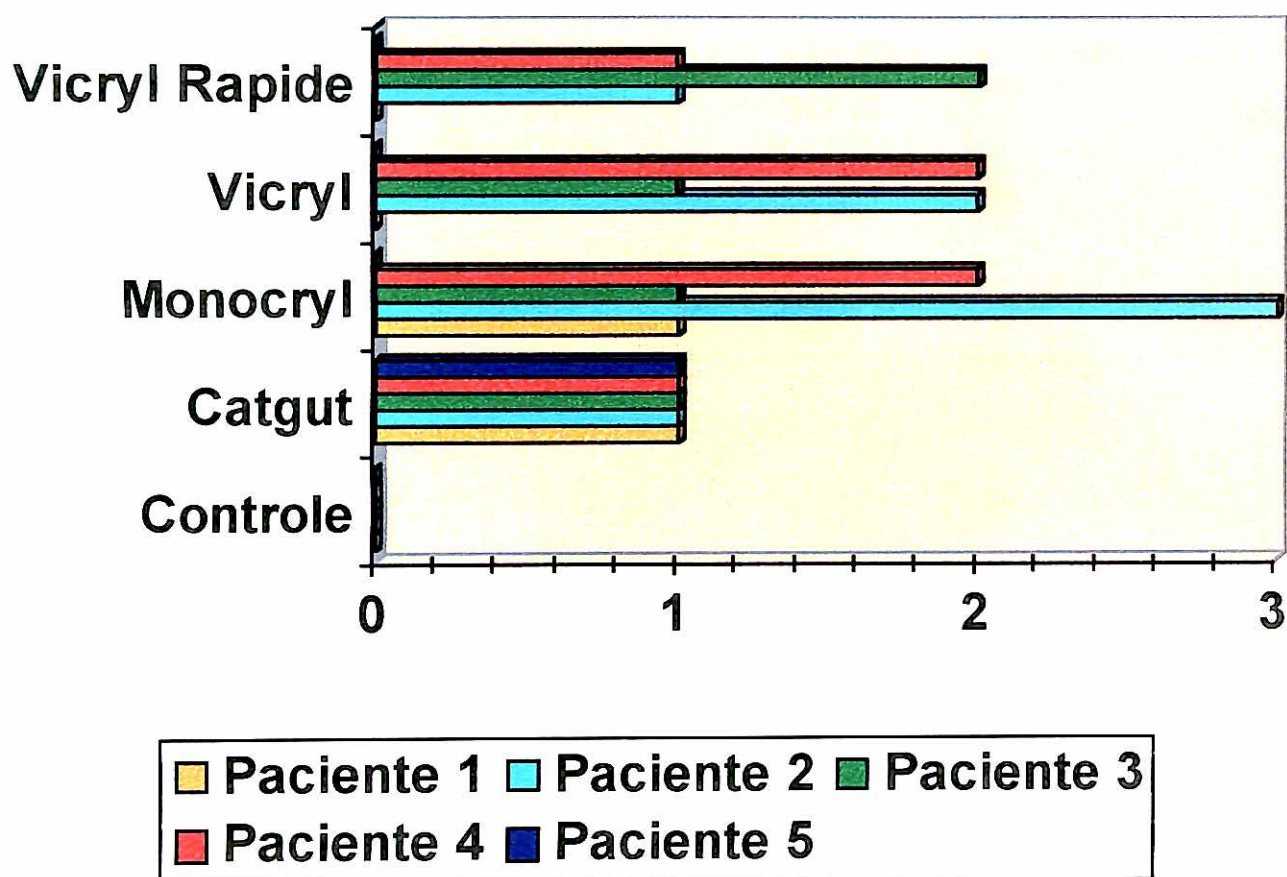
Vicryl Rapide – O material apresentou-se íntegro em todos os casos, com poucas células no canal da sutura e praticamente sem células no interior do mesmo. Apresentou um infiltrado celular inflamatório pouco denso e pouco maior que as áreas mais à distância e as áreas controle. Na maioria dos casos observados a luva epitelial e a área de fibrose peri sutural tinham uma leve presença, configurando desta forma, moderadamente as zonas peri suturais. Os filamentos se mostraram mais juntos, no caso deste material.

Resultados da histomorfometria para Neutrófilos

Tabela 3 – A tabela mostra a média do número de neutrófilos presentes em 5 campos aleatórios em volta de cada um dos fios de sutura implantados e na área controle, por paciente, contados com o auxílio de uma lente ocular integradora com retículo de 25 pontos.

Fio de sutura	Controle (sem fio)	Catgut	Monocryl	Vicryl	Vicryl Rapide
Paciente 1	0	1	1	0	0
2	0	1	3	2	1
3	0	1	1	1	2
4	0	1	2	2	1
5	0	1	0	0	0

Gráfico 1 – Variação do número de leucócitos polimorfonucleados neutrófilos encontrados por fio de sutura, comparando-se a concentração destas células entre a área controle e as áreas implantadas com os diferentes fios de sutura. O número de células é o descrito na Tabela 3.



Resultados da histometria geral – CELULARIDADE TECIDUAL

Tabela 4 – A tabela mostra a média aproximada do número de células contadas em 05 campos aleatórios, ao redor de cada um dos fios de sutura implantados e na área controle, por paciente.

A contagem foi realizada com um aumento de 1000 vezes, com o auxílio de uma lente ocular integradora de 100 pontos, da marca Nikon.

Fio de sutura	Controle (sem fio)	Catgut	Monocryl	Vicryl	Vicryl Rapide
Paciente 1	38	50	47	45	48
2	52	63	65	60	60
3	48	55	60	70	53
4	63	70	65	61	63
5	56	56	52	50	48

Gráfico 2 – Variação da celularidade por paciente e por fio de sutura implantado. O número de células do gráfico é o descrito na Tabela 4.

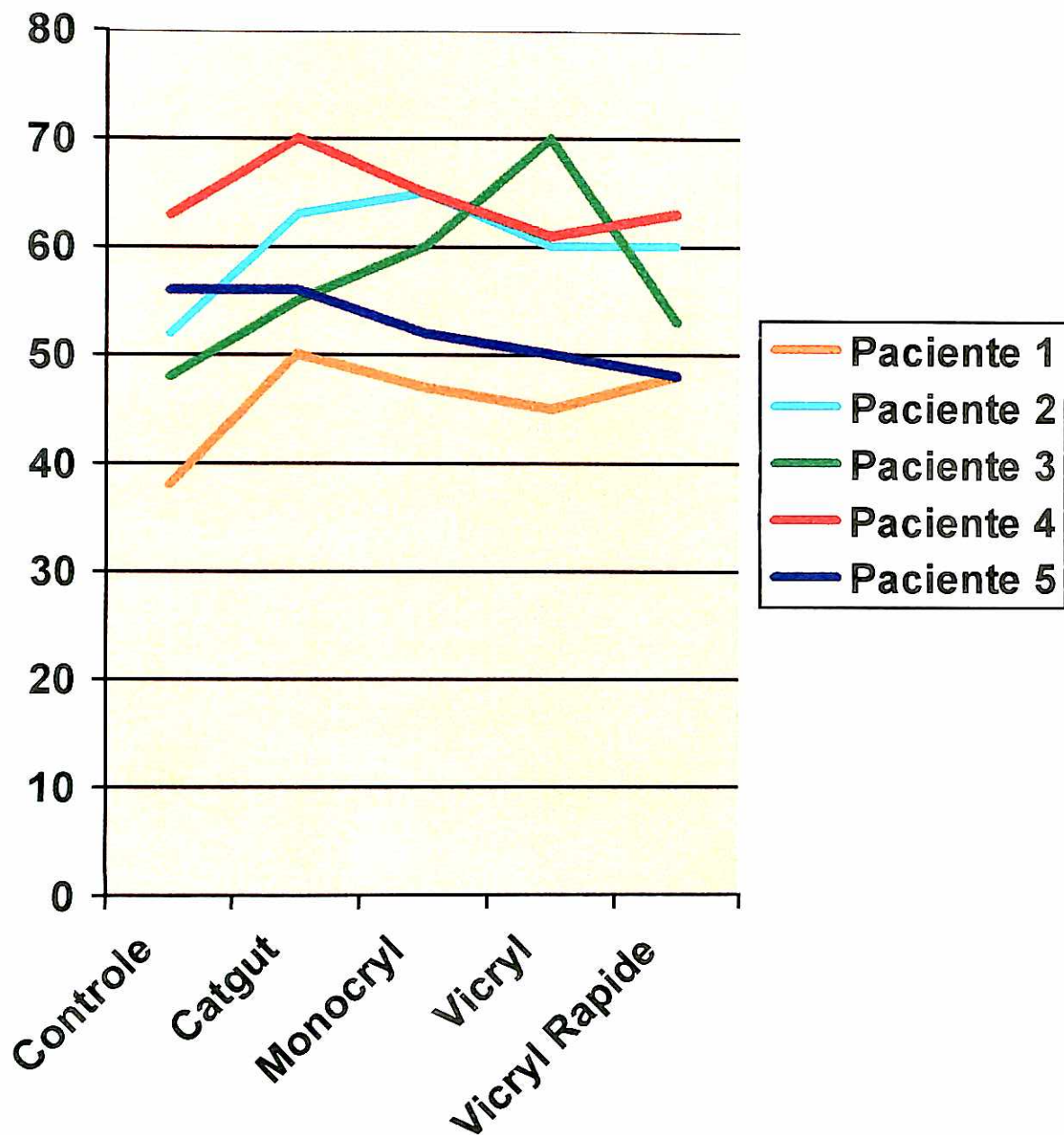


Tabela 5 – Na tabela abaixo as observações clínicas registradas quando da utilização dos quatro materiais de sutura implantados.

	Categute	Monocryl	Vicryl	Vicryl Rapide
Pliabilidade	3	1	2	1
Efeito memória do fio	2	4	3	4
Manipulação	3	1	1	1
Coeficiente de atrito	2	4	3	4
Inflamação clinicamente detectável	2	2	3	3

Pliabilidade: 1 – muito fácil; 2 – fácil; 3 – pouco fácil; 4 – difícil

Efeito memória: 1 – muito grande; 2 – grande; 3 – pequeno; 4 – inexistente

Manipulação: 1 – muito fácil; 2 – fácil; 3 – pouco fácil; 4 – difícil

Coeficiente de atrito: 1 – muito grande; 2 – grande; 3 – pequeno;

4 – muito pequeno

Graus de inflamação observados clinicamente: 1 – severa; 2 – pouco severa;

3 – pequena

Obs – como os índices utilizados nas observações clínicas são de caráter subjetivo, pois dependem da experiência e habilidade de cada cirurgião, empregamos a definição dada pelo dicionário Houaiss (2001):

Difícil - o que não é fácil; que exige esforço para ser feito; trabalhoso, laborioso, árduo;

Grande - que é extremo, ou excessivo;

Severa – a que é bem definida, acentuada, distinta, forte.

6 – Discussão

As manobras de síntese ou de sutura visam manter posicionadas as estruturas anatômicas que foram rompidas ou interrompidas durante o desenvolvimento do ato operatório.

São de fundamental importância para a evolução da ferida cirúrgica, principalmente por favorecerem a imobilização dos tecidos, por reduzirem os espaços anatômicos, por protegerem o sítio cirúrgico de possíveis invasões bacterianas, e por criarem condições para a estabilização do coágulo, e devem ser realizadas com algum tipo de material que seja o menos irritante para o meio em que está.

Os resultados deste estudo, em que foram implantados fios de sutura absorvíveis em gengiva humana, mostram que a presença de qualquer dos fios aumenta o número de células em volta do material, quando comparadas às áreas próximas do material as áreas à distância, em decorrência de um processo inflamatório normal.

Comparando os resultados encontrados por dois autores, SEWELL et al (1955) e SELVIG et al. (1999), notamos que a metodologia empregada pelo primeiro nos pareceu mais precisa, pois utiliza a histometria de células específicas e também a celularidade, enquanto o segundo autor utiliza termos tais como leve, moderada ou severa para designar a irritação tecidual, e ainda o infiltrado inflamatório celular em volta do material como mais ou menos denso.

Por este motivo, resolvemos adotar a histometria como metodologia de gradação da resposta aguda além dos quesitos descritos por SELVIG et al. (1999), uma vez que em última análise, as células são as representantes diretas do organismo frente à irritabilidade tecidual encontrada na presença de um corpo estranho.

De acordo com WOLFSON & SELTZER (1975) em seus estudos com materiais obturadores de canais, "*in vitro*" e "*in vivo*", os problemas com a presença do infiltrado inflamatório agudo se tornam evidentes quando os trabalhos são feitos "*in vivo*", pois a implantação de materiais mais tóxicos causa uma infiltração celular mais densa e conseqüentemente uma maior lesão tecidual.

Este infiltrado constitui-se primeiramente de células fagocitárias provenientes do sangue, tais como os granulócitos polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos e os mononucleados linfócitos e monócitos, que podem estar presentes no conjuntivo normal, orém tem seu número em muito aumentado, quando da invasão por bactérias ou corpos estranhos.

Exceto os linfócitos que são células de reconhecimento de antígenos, estimuladoras e precursoras dos plasmócitos, os glóbulos brancos não retornam ao sangue depois de penetrarem nos tecidos. Permanecem por um período variável cumprindo sua função fagocítica e depois morrem por apoptose.

De acordo com JUNQUEIRA & CARNEIRO (1999) os leucócitos mais freqüentes no tecido conjuntivo normal são os granulócitos eosinófilos e os linfócitos e que a migração das células polimorfonucleadas cujos grânulos são neutrofilicos torna-se muito aumentada por ocasião de um processo inflamatório agudo.

Na hiperplasia fibrosa inflamatória, tecido utilizado por nós para o estudo em questão, as células mais comuns no infiltrado inflamatório são as mononucleadas, ocorrendo a presença dos neutrófilos em caso de ulcerações, segundo COELHO & ZUCOLOTO (1998).

Segundo CARRANZA & NEWMAN (1997) os neutrófilos podem além de matar e digerir microrganismos e neutralizar substâncias nocivas podem também causar destruição tecidual através das substâncias contidas em seus grânulos.

Desta forma quanto mais células presentes no infiltrado neutrofilico decorrente da injúria tecidual e também da presença de um corpo estranho, mais demorado será o retorno do tecido conjuntivo à sua condição de normalidade, condição esta que também será dependente do infiltrado crônico.

De acordo com LALA et al. (1992) evidências científicas sugerem que neutrófilos, com seus já conhecidos métodos antimicrobianos modulam as atividades inflamatórias do sistema imune crônico. A comunicação entre as células é feita principalmente por meio de moléculas informacionais denominadas de ligantes.

A destruição tecidual inicial, que acontece pela presença e lise de células, é tanto maior quanto maior for a densidade do infiltrado agudo, que ocorre normalmente até o terceiro dia após a injúria.

Em nossas observações histológicas, notamos que além de um aumento da celularidade em torno de todos os fios implantados, o infiltrado neutrofilico também se alterou para mais em quase todos os casos, quando comparadas as áreas próximas e distantes dos mesmos.

De acordo com FREEDDMAN et al. (1968) à medida que os neutrófilos migram da microcirculação e se locomovem através dos tecidos, é provável que estejam secretando continuamente agentes pró-flogísticos no meio e, em condições experimentais, pode-se mostrar que as reações dos neutrófilos contribuem para a agressão gengival.

SALTHOUSE & WILLIGAN (1972) comprovaram através de seus estudos com enzimas, que após sete dias da colocação das amostras de polímeros, nos sítios em que havia uma amostra do material a atividade enzimática continuava e nos sítios controle, onde houvera apenas o trauma, porém sem material, a atividade de enzimas hidrolíticas já havia diminuído.

Estas enzimas presentes nos sítios implantados, tais como as fosfatases ácidas, geralmente são lisossomiais e largamente associadas aos PMN.

Apesar destas observações sugerirem que infiltrado agudo neutrofilico seja também responsável pelo dano tecidual frente a um fio absorvível, MATLAGA & SALTHOUSE (1983) demonstraram que nos primeiro, quinto e décimo quarto dias após a implantação de um fio de poligalactina, os macrófagos e não os neutrófilos são as células que estão presente em maior número na resposta inflamatória aguda frente a este polímero sintético absorvível.

Porém NIESSEN et al. (1997) comentou que observando suturas realizadas com Vicryl em cirurgias plásticas de seios, encontrou uma alta

incidência de microabscessos, inclusive com exposição do material, o que pode ter demonstrado a presença de alta concentração neutrofilica.

CARRANZA & NEWMAN (1997) comenta que os abscessos caracterizam a presença de leucócitos vivos, degenerados e necrosados, bactérias vivas e mortas, soro e uma quantidade escassa de fibrina.

TOMIHATA et al. (2001) verificando a influência do pH sobre a absorção de polímeros sintéticos "in vitro", concluiu que dependendo da estrutura química e composição do material estes podem ser mais ou menos absorvidos em diferentes concentrações hidrogeniônicas.

Mostraram de maneira geral que os fios sintéticos a base de glicolida, são mais bem degradados em ambientes cujo pH seja mais alcalino.

Desta forma, mesmo que um grande infiltrado celular agudo esteja presente e, portanto o pH tecidual seja menor, não há a certeza de que este fio seja absorvido por ação enzimática celular.

Porém uma estrutura molecular mais simplificada poderia ser rompida mais facilmente, até mesmo pela ação da água presente no processo inflamatório.

Segundo FRANCETTI (1997), os polímeros sintéticos que são biodegradáveis, têm estruturas químicas semelhantes aos polímeros naturais, e que quando implantados em nosso organismo induzem um crescimento celular que causa danos nessas estruturas, porém não são diferenciados pelas enzimas dos polímeros naturais, ficando a biodegradação limitada pela massa molar, rigidez da cadeia, e no caso dos fios, pela sua espessura.

Desta forma na escolha do material para o ato da sutura o ideal é que este funcione como um biomaterial, isto é, que não desenvolva reações adversas ou incontroláveis nos sistemas biológicos, lembrando-nos que a biodegradação ou biotransformação de um material é um processo de modificação física ou química causada por atividade biológica de nossas células ou sistemas enzimáticos.

Outro fator a ser considerado na degradação do material implantado é se a cadeia polimérica é linear ou ramificada.

A velocidade de absorção pode ser diferenciada por um rearranjo molecular, através da radiação, por exemplo, o que induz a uma maior ou menor celularidade tecidual.

A escolha do material e tamanho das suturas é dependente do objetivo a ser alcançado. Em algumas situações qualquer uma de uma variedade de suturas pode servir igualmente bem, a escolha é então governada pelo treinamento, experiência e julgamento do cirurgião.

Se, no entanto, desejarmos uma sutura em dois planos, um material absorvível, com tempo determinado de perda de tensão e que provoque baixa irritação tecidual, deverá ser escolhido.

É obviamente impossível listar a sutura exata para cada situação, porque seria de se prever a discordância entre os cirurgiões, além disso, um princípio básico é que o método de uso de uma sutura é muito mais importante que a própria sutura.

NIESSEN et al., em seu trabalho de 1997, ainda observaram que a formação de cicatrizes hipertróficas decorrentes da excessiva deposição de colágeno, água, fibronectina e glicosaminoglicanas, não é dependente somente da irritação tecidual causada pelo material de sutura, mas também da tensão, que se for excessiva pode estimular uma maior produção de tecido cicatricial inflamatório pelos fibroblastos.

Durante a fase sub aguda e crônica da resposta inflamatória a um corpo estranho, os macrófagos são geralmente dominantes na população celular, e usualmente acompanhados por uma população variável de linfócitos e fibroblastos.

Nesta pesquisa sobre a formação de cicatrizes hipertróficas o autor considera que na escolha de um material de síntese que seja absorvível, a perda precoce de resistência tênsil pode contribuir para a deiscência da sutura acarretando na formação de um tecido reparacional conjuntivo, mais irritado.

As incisões começam a adquirir resistência imediatamente após a sutura. Estudos realizados em ratos demonstraram que a resistência ao impacto em incisões cutâneas atinge 50 a 100 g por centímetro linear após 2 dias, fase em que ainda não há formação de fibras colágenas, sendo a união feita apenas por feixes de fibrina e capilares neoformados.

Com o aparecimento das fibras colágenas, por volta do terceiro ou quarto dias, a resistência aumenta rapidamente, alcançando a resistência ao impacto de 1 Kg por centímetro linear ao cabo de 3 semanas.

Considerando que os elementos não celulares são os que conferem resistência à tração nos bordos da ferida e que a destruição fisiológica do colágeno para sua renovação é iniciada pela ação da enzima colagenase produzida por células do próprio tecido conjuntivo e que, portanto esta enzima está aumentada nos processos cicatriciais que são inflamatórios, devemos nos lembrar dos períodos de perda da resistência tênsil do material estudado.

Para atingirmos os objetivos deste trabalho tivemos que determinar quais seriam os fios de sutura absorvíveis mais indicados, pois a revisão da literatura nos mostrou que ao se iniciarem os processos de lise dos diferentes materiais os mesmos perdem suas características, principalmente a perda da força tênsil. Tivemos então de selecionar fios que a mantivessem pelo período mínimo de 10 dias, que é o que desejamos para a coaptação dos bordos da ferida cirúrgica.

Para o Catgut simples a perda da resistência tênsil se dá aos 14 dias, para o Vicryl aos 21, no caso do Monocryl temos a perda desta resistência também em 21 dias, enquanto que no Vicryl Rapide a perda da resistência se dá com 10 dias, pois este fio tem sua composição molecular modificada pela radiação do Cobalto 60 por ocasião do processo de esterilização.

Autores como LILLY (1968) e LILLY et al. (1969, 1972, 1973) e MADSEN (1953 e 1958) estão de acordo em relação às características físicas dos fios de sutura serem fatores relevantes quando comparadas às reações teciduais causadas por suturas mono e multifilamentares.

Uma explicação possível para este dado, seria a transmissibilidade de bactérias e fluidos orais para o tecido conjuntivo em reparação.

Por este motivo DEBUS et al. (1997) classificam os fios recobertos, como os de poligalactina, como sendo fios pseudo monofilamentares, o que teria influência na capilaridade dos mesmos.

Os testes de capilaridade, realizados por diversos autores, nos dão uma indicação do comportamento do fio in vivo. Penetração bacteriana no sítio

cirúrgico é diretamente correlacionado com a capilaridade, que depende da permeabilidade do fio aos fluídos orais bem como à sua rugosidade superficial.

Embora os fios multifilamentares, como os de poligalactina aparentemente facilitem a penetração de bactérias para o interior da ferida cirúrgica, parece que os produtos da degradação biológica deste material exerçam papel importante no controle bacteriano.

WILLIAMS (1980) demonstrou que a presença de bactérias reduz a taxa de degradação das suturas à base de ácido poliglicólico, ocorrendo o contrário com o catgut, que é absorvido mais rapidamente em ambientes contaminados.

Em um estudo de LILLY et al. (1973), o catgut foi um dos fios que não conduziu bactérias, o que pode justificar o fato de nossas observações histológicas mostrarem um infiltrado inflamatório menor do que aquele que esperávamos, por ser este um material protéico.

Vários trabalhos mostraram que as suturas monofilamentares têm menor capilaridade que as multifilamentares trançadas. Desta forma os fabricantes tentam diminuir a permeabilidade dos fios utilizando artificios como o encapamento dos fios e nos pareceu durante os exames microscópicos que no fio Vicryl Rapide, esterilizado pelo Cobalto 60, a trama dos filamentos é mais próxima que o Vicryl esterilizado pelo óxido de etileno, o que provavelmente diminui a capilaridade.

Não encontramos nenhum estudo que comparasse juntos, os quatro fios por nós testados, porém existe consenso entre os autores consultados, CARVALHO et al. (1987), BENICEWICZ & HOPPER (1990), CARVALHO (1993), d'ACAMPORA (1994), BINGCI et al. (1997) e DEBUS et al. (1997) quanto ao fato do fio confeccionado de proteína animal ser o mais irritante para o tecido implantado.

Pelo número de PMN que encontramos em nossa histometria para estas células, estamos de acordo com WOLFSON & SELTZER (1975), quando estes autores afirmam em seu trabalho sobre irritabilidade tecidual causada por diferentes materiais obturadores de canal, que as células inflamatórias da fase aguda, começam a declinar em número entre o quinto e o oitavo dia do trauma.

Este fato justifica a remoção dos fios de sutura aos sete dias, pois nesta fase da reação inflamatória o número de células ao redor do material implantado poderia prolongar o processo de injúria tecidual, pela própria necrose celular, ROBBINS (1996).

Na fase não proliferativa, descrita por GILLMANN (1968) como sendo a primeira da evolução da ferida cirúrgica, temos a ocorrência de um grande número de PMN, que migram para a região afetada no intuito de iniciar a fagocitose do corpo estranho. Até por volta do terceiro dia o número destas células pode ser justificado pelo trauma cirúrgico, porém a partir deste momento o seu número mais aumentado ou não, pode significar uma complexidade molecular maior ou menor do material a ser absorvido.

Uma vez que os PMN neutrófilos não são os leucócitos mais comumente encontrados no tecido conjuntivo normal e nem mesmo no tecido utilizado para nosso experimento, o aumento da quantidade destas células na fase sub aguda em torno dos fios implantados, de acordo com a literatura revisada poderá favorecer um maior acúmulo de células no infiltrado crônico, levando a uma maior reação tecidual, até que o material seja completamente absorvido.

Quando comparamos os achados histológicos em volta dos fios implantados com as áreas controle onde não havia implantes, o presente estudo nos mostra que os fios que mais irritação tecidual causaram aos sete dias de implantação foram o Catgut e o Monocryl, seguidos pelo Vicryl e o Vicryl Rapide. Este fato está evidenciado não só pelas observações gerais como também pela histometria.

Estamos de acordo com ADERRIOTS & SÂNDOR (1999) em relação ao fio de poligalactina irradiada ser uma boa opção para uso em feridas intrabucais, principalmente pelos resultados encontrados em relação ao baixo número de células inflamatórias encontradas em volta do material implantado.

O mecanismo de degradação dos polímeros quer sejam os naturais, quer sejam os sintéticos, fragiliza estes materiais, porém não a ponto de comprometer a reparação tecidual, uma vez que, todos eles mantêm uma força tênsil por tempo suficiente para isto.

Segundo o fabricante com a utilização dos polímeros sintéticos absorvíveis temos alto grau de predictabilidade uma vez que o processo de

hidrólise pelo qual o fio é absorvido é sempre o mesmo, embora tenhamos visto na revisão da literatura que enzimas provenientes de células também estejam presentes em sítios implantados com este material.

Este fato sugere que os processos de absorção, hidrólise ou fagocitose, não sejam completamente diferentes como afirmam vários autores, sendo a primeira, a fase inicial para a segunda, e ambas provavelmente sejam dependentes da concentração local de enzimas provenientes das células do infiltrado inflamatório agudo e crônico e também da estrutura molecular de cada material.

Em 1953 MADSEN já ponderava sobre a espessura dos fios de sutura tanto para o caso dos materiais absorvíveis como para os não absorvíveis, desta forma na escolha de um material absorvível devemos levar em conta também esta variável, pois a irritação em longo prazo pode ser menor com fios mais finos não nos esquecendo, porém, que estes possuem uma resistência tênsil menor.

Está claro que não podemos desconsiderar o trauma causado pela diérese, que é muito mais importante que a irritação causada pelo material de sutura em si, porém devemos levar em consideração todos os fatores para que o procedimento cirúrgico seja atraumático.

De acordo com GREGORI (1996) a técnica cirúrgica atraumática é a que permite o desdobramento do ato operatório, sem que a espoliação do patrimônio biológico do paciente seja maior daquele que é inerente ao ato operatório em si.

Por isto é necessário que os procedimentos pré, trans e pós-operatórios tenham como finalidade, além do seu objetivo precípua, também o de causar o mínimo de injúrias possível.

BIONDO-SIMÕES et al. (1997) em seu estudo com fios de sutura de catgut e poliglecaprone, concluiu que o polímero sintético era o menos irritante, porém sua metodologia descreve que enquanto o fio sintético foi colocado no tecido a ser estudado com uma agulha atraumática, o catgut foi implantado com uma agulha traumática de 1,5cm, o que poderia ter alterado seus resultados uma vez que o trauma de inserção do material foi diferente.

Embora não seja o objetivo precípua do presente trabalho, gostaríamos de acrescentar nossas observações em relação aos aspectos clínicos da utilização dos fios testados.

De acordo com nossas observações clínicas, as características de pliability (facilidade de dar o nó), efeito memória, maneabilidade, coeficiente de atrito e irritação clinicamente detectável dos fios sintéticos estudados, são muito superiores ao do catgut, que é um material muito mais duro e áspero.

Estes são variáveis que juntamente com as histológicas devem também ser levadas em consideração quando da escolha do fio, uma vez que ao término do procedimento cirúrgico em si, o ato de suturar seja realizado da maneira mais confortável possível para o paciente e o cirurgião.

Mais pesquisas são necessárias para corroborar nossos resultados, deixando-se os fios por períodos mais longos, até o limite de tempo de sua completa absorção, o que evidentemente por motivos éticos, só seria possível em modelos animais.

Finalmente outro aspecto relevante, embora não científico a ser levado em consideração é o custo dos diversos materiais, uma vez que os fios sintéticos podem custar até sete vezes mais que os naturais.

7 – Conclusões

Baseado nos resultados obtidos através das observações histológicas e na análise da literatura pertinente, concluímos:

1. O fio que nos pareceu ter o menor potencial irritativo para os tecidos gengivais onde foi instalado foi o Vicryl Rapide, que apresentou um menor infiltrado inflamatório agudo e uma maior proximidade dos filamentos o que foi constatado histologicamente;

2. Os resultados encontrados sugerem que o fio Vicryl Rapide, por aliar uma baixa irritabilidade tecidual a uma absorção em um curto espaço de tempo, por manter uma suficiente tensão inicial e por ter baixa capilaridade, o que é de fundamental importância para um ambiente úmido e contaminado como a boca, pode ser indicado para utilização, em cirurgias implantológicas e periodontais delicadas, como nas cirurgias reconstrutivas mucogengivais, nas quais o retalho é suturado ao periósteo, na área receptora, em local de difícil acesso para a remoção da mesma;

3. O segundo fio que causou menor irritabilidade tecidual foi o Vicryl, seguido pelo Monocryl e pelo Catgut;

8 – Referências bibliográficas *

1. ABBAS. A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. **Imunologia Celular & Molecular**. Rio de Janeiro, Revinter, 3ª edição, 2000, 486p.
2. ADERRIOTIS, D. and SÂNDOR, G. K. B. Outcomes of irradiated polyglactin 910 vicryl rapide fast-absorbing suture in oral and scalp wounds. **J. Can. Dent. Assoc.** v.65, n.6, p.345-347, Jun, 1999.
3. ALVARES, S. Contribuição para o estudo histométrico e histoquímico do processo de reparação de lesões obtidas experimentalmente na pele de ratos albinos. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1972.
4. ALVES, M. R. História e evolução dos fios cirúrgicos, 2.000 a.C. até hoje. **Encarte Laboratório Ethicon – Johnson&Johnson**. 1982.
5. ANUSAVICE, R. W. **Phillips Materiais Dentários**. 10ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998, 674P.
6. BENICEWICZ, B. C.; HOPPER, P. K. Polymers for absorbable surgical sutures. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**. v.5, p.453-472, Oct.1990.

* De acordo com o Manual de Normas e Padrões para Trabalhos Científicos da Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2001; segundo norma da ABNT NBR-6023/00.

7. BEZWADA, R. A. et al. Monocryl suture, a new ultra-piable absorbable monofilament suture. **Biomaterials**. v.16, n.15, p.1141-1148, 1995.
8. BINGCI, L. et al. A comparative study of gut suture, human amnion collagen, bovine skin collagen and vicryl suture implants in rats. **Chin. Med. Sci. J.** v.12, n.1, p.26-31, March, 1997.
9. BIONDO-SIMÕES, M. L. P. et al. A comparative study of the performance of catgut and polyglecaprone 25 sutures in rat abdominal walls, contaminated or not. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v.12, n.3, p.163-168, 1997.
10. BOGLIOLO, L. **Patologia**. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976, 1097p.
11. CARRANZA, F. A.; NEWMAN, M.G. **Periodontia Clínica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 8ª edição, 1997, 832p.
12. CARVALHO, V. O. Introdução ao comportamento biológico de fios de sutura. **Enfoque Atualização Científica**. v.XX, n.III, Jul/Ago/Set, 1993.
13. CARVALHO, A. C. P.de et al. Fios empregados em suturas superficiais intrabucais, in Carvalho, A. C. P.de e Okamoto, T. **Cirurgia Bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica**. São Paulo, Panamericana, 1987, p.43-53.

14. CHARBIT, Y. et al. Comparative study of physical properties of three suture materials: silk, e-PTFE (Gore-Tex[®]), and pla/pgla (Vicryl[®]). **Biomedical instrumental & technology**. v.33, n.1, p.71-75, Jan-Feb, 1999.
15. COELHO, C. M. P., ZUCOLOTO, S. Hiperplasia fibro-epitelial inflamatória da cavidade oral. **Revista da APCD**. v.52, n.5, Set/Out, p.383-387, 1998.
16. COHN, Z. A. The activation of mononuclear phagocytes: fact, fancy and future. **J. Immunol.** v.212, n.3, p.813-816, Sept.1978. Apud: WEINFELD, I. Avaliação "in vitro" da fagocitose da Cândida Albicans, sorotipo A e B, por macrófagos peritoneais ativados, de camundongos isogênicos. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1994.
17. COTRAN, R. S. et. al. **Pathologic basis of disease**. 4a ed., Philadelphia, Saunders International, 1989, p.38-63. Apud: WEINFELD, I. Avaliação "in vitro" da fagocitose da Cândida Albicans, sorotipo A e B, por macrófagos peritoneais ativados, de camundongos isogênicos. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1994.
18. CUFFARI, L.; SIQUEIRA, J. T. T. Suturas em Cirurgia Oral e Implantodontia. **Rev. Bras. Implant.** p.12-17, Jul/Ago, 1997.
19. d'ACAMPORA, A. J. et al. Suturas, fios e agulhas. **Arquivo catarinense de medicina**. v.23, n.2, abril/junho, 1994.

20. DEBUS, E. S. et al. Physical, Biological and Handling Characteristics of Surgical Suture Material: A Comparison of Four Different Multifilament Absorbable Sutures. **European Surgical Research**. v.29, p.52-61, 1997.
21. EVERETT, W. G. Suture material in general surgery. **Prog. Surg.** v.8, p.14-37, 1970.
- . FAGUNDES, D. J. e KHARMANDAYAN, P. O fio cirúrgico. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v.6, n.4, p.177-181, 1991.
23. FRANCETTI, S.M.M. Biotransformação de polímeros sintéticos in **Indicadores ambientais**. Martos, Sorocaba, p.131-141, 1997.
24. FREEDDMAN, H. L. et al. Electron microscopic features of chronically inflamed human gingiva. **Journal of Periodontal Reserch**. n.3, p.313-327, 1968.
25. GABRIELLE, F. et al. Suture materials and other factors associated with tissue reactivity, infection, and wound dehiscence among plastic surgery outpatients. **Plastic and Reconstructive Surgery**. v. 107, n. 1, p.38-45, January, 2001.
26. GILLMANN, T. apud GREGORI, C. **Cirurgia Buco-Dento-Alveolar**. São Paulo, Sarvier, 1996. p.104-108.

27. GREGORI, C. **Cirurgia Buco-Dento-Alveolar**. São Paulo, Sarvier, 1996, 272p.
28. HALL, M. J. The role of Joseph Lister in developing the absorbable sutures. **Scottish Medical Journal**. v.46, p.119-120, 2001.
29. HARDWICH, R. et al. Devices for dentoalveolar regeneration: an up-to-date literature review. **J. Periodontol**. v.66, n.6, p.495-505, June, 1995.
30. HARRIS, R. J. Root coverage with a connective tissue with partial thickness double pedicle graft and acellular dermal matrix graft: a clinical and histological evaluation of a case report. **J. Periodontol**. v. 69, n.11, p.1305-311, Nov, 1998.
31. HAWKINS, D. Neutrophilic leukocytes in immunologic reactions: Evidence for the selective release of lysosomal constituents. **J. Immunol**. n.108, p.310, 1972. Apud: CARRANZA, F. A.; NEWMAN, M.G. **Periodontia Clínica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 8ª edição, 1997, p.116.
32. HERING, F. L. O. et al. Fios sintéticos absorvíveis. Concentração mínima de amônia necessária para dissolvê-los. **Acta. Cir. Bras**. v.3, n.1, p.17-19, 1988.
33. JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. – **Histologia básica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 9ª ed., 1999, 427p.

34. KARRING, T. et al. The origin of granulation tissue and its impact on postoperative results of mucogingival surgery. **J. Periodontol.** v.46, n.5, p.577-585, October, 1975.
35. KLEIMAN, I. et al. Aspectos atuais do processo de reparação tecidual. **Acta cirúrg. brás.** v.2, n.1. p.19-21, 1987.
36. LALA, A. et al. Effect of polymorphonuclear leukocyte secretions on lymphokine-activated killer cell activity. **Oral Microbiol Immunol.** n.7, v.89, 1992.
37. LAUS, J. L. et al. Comparação entre os efeitos de Dexon plus (ácido poliglicólico encapsado) e do Maxon (policliconato monofilamentar) sobre a cicatrização intestinal em enterorrafias ileais. Estudo experimental em cães (*Canis familiares*, LINNAEUS, 1758). **Braz. J. Vet. Anim. Sci.** v.32, n.4, p.241-245, 1995
38. LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica.** Sarvier, São Paulo, 2ª edição, 2000, 839p.
39. LILLY, G. E. Reaction of oral tissues to suture materials. **Oral tissue reaction to suture materials.** v.26, n.1, p.128-133, 1968.
40. LILLY, G. E. et al. Reaction of oral tissues to suture materials. **Oral tissue reaction to suture materials, part III.** v.28, n.3, p.433-438, 1969.
41. LILLY, G. E. et al. Reaction of oral tissues to suture materials. **Oral tissue reaction to suture materials, part IV.** v.33, n.1, p.153-157, 1972.

42. LILLY, G. E. et al. Clinical and bacteriologic aspects of polyglycolic acid sutures. **J. Oral surgery.** v.31, n.1-6, p.103-105, February, 1973.
43. LINDHE, J. **Tratado de Periodontologia Clínica.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2ª edição, 1992.
44. MADSEN, E. T. An experimental and clinical evaluation of surgical suture materials. **Surgery, gynecology and obstetrics.** v.93, p.73-80, 1953.
45. MADSEN, E. T. An experimental and clinical evaluation of surgical suture materials, III. **Surgery, gynecology and obstetrics.** v.106, p.216-224, 1958.
46. MARTINS, A. D. Estudo comparativo Dexon x catgut em cirurgia ginecológica. **Rev. Bras. Cir.** v.71, n.2, p.105-107, 1981.
47. MATLAGA, B. F.; SALTHOUSE, T. N. Ultrastructural observations of cells at interface of a biodegradable polymer : Polyglactin 910. **J. Biomed. Mater. Res.** v.17, p.185-197, 1983.
48. MOLEA, G. et al. Comparative study on biocompatibility and absorption times of three absorbable monofilament suture materials (Polydioxanone, Poliglecaprone, Glycomer631). **British Journal of Plastic Surgery.** v.33, p.137-141, 2000.

49. NARY FILHO, H. et al. Estudo comparativo da resposta tecidual frente a fios de sutura de catgut, poliglactina 910 e poliglecaprone 25 em tecido subcutâneo de ratos. **Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia**. v.4, n.1, p.35-45, Jan/Mar, 1997.
50. NIESENGARD & NEWMAN. **Microbiologia Oral e Imunologia**. 2ª edição, Editora Guanabara Koogan, São Paulo, 1997.
51. NIESSEN, F. B. et al. The role of suture material in hypertrophic scar formation: Monocryl vs. Vicryl-rapid. **Annals of Plastic Surgery**. v.39, n.3, p.254-260, September, 1997.
52. OKAMOTO, T. et al. Efeitos da antissepsia com clorexedina sobre o crescimento bacteriano em suturas com fio de algodão. Estudo microbiológico e histomorfológico em ratos. **Salusvita**. v.18, n.2, p.53-64, 1999.
53. PIRHONEN, E. et al. Development of a bioabsorbable suture anchor. **Journal Biomed. Mat. Res**. v.48, n.6, p.875-80, 1999.
54. POLTLETHWAIT, R. W. et al. An evaluation of surgical suture material. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**. p.555-566, May, 1959.
55. ROBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. 5ª edição, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996
56. SABISTON, D. C. **Tratado de Cirurgia de Davis-Christopher**. 11ª edição, Editora Interamericana Ltda, Rio de Janeiro, 1979.

57. SALTHOUSE, T. N. Cellular enzyme activity at the polymer-tissue interface: a review. **Journal Biomed. Mat. Res.** v.10, n.2, p.197-229, Mar.1976.
58. SALTHOUSE, T. N. Biologic response to sutures. **Otolaryngol Head Neck Surgery.** v.88, n.6, p.658-664, Nov-Dec, 1980.
59. SALTHOUSE, T. N.; WILLIGAN, D. A. An enzyme histochemical approach to the evaluation of polymers for tissue compatibility. **J. Biomed. Mater. Res.** v.6, p.105-113, 1972.
60. SALTHOUSE, T. N. et al. Histochemical observations of enzyme activity at suture implant sites. **Journal of Surgical Research.** v.9, n.8, p.481-486, August, 1969.
61. SALTHOUSE, T. N. et al. Relation-ship of cellular enzyme activity to catgut and collagem suture absorptions. **Surgery, Gynecology & Obstetrics.** v.129, n.4, p.691-696, October, 1969.
62. SAMPAIO, J. E. C. et al. Avaliação histopatológica da resposta tecidual da mucosa mastigatória humana frente a diferentes fios de sutura. **Rev. Odontol. UNESP.** v.22, n.1, p.97-105, 1993.
63. SELVIG, K. A. et al. Reações dos tecidos bucais aos materiais de sutura. **Rev Int de Periodontia e Dentística Restauradora.** v.18, n.5, p.475-86, Set./Out. 1999.

64. SEWELL, W. R. et al. A new method of comparing sutures of ovine catgut with sutures of bovine catgut in three species. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**.n.100, p.483-494, April, 1955.
65. SYKARAS, N. et al. Implant materials, designs, and surface topographies: their effect on osseointegration. A literature review. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**. v.15, p.675-690, 2000.
66. TOMIHATA, K. et al. The pH dependence of monofilament sutures on hydrolytic degradation. **Journal Biomed. Mat. Res.** v.58, f.5, p.511-518, 2001.
67. WEINFELD, I. Avaliação "in vitro" da fagocitose da *Candida Albicans*, sorotipo A e B, por macrófagos peritoneais ativados, de camundongos isogênicos. **Tese de Doutorado**. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 1994.
68. WILLIAMS, D. F. The effect of bacteria on absorbable sutures. **Journal of Biomedical Materials Research**. v.14, n.1-3, p.329-338, 1980.
69. WOLFSON, E. M. & SELTZER, S. Reaction of rat connective tissue to some guttapercha formulations. **J. Endod.** v.1, p.395-402, 1975.
70. WOOD, S. et al. Mechanisms of absorption of catgut sutures in vivo. **Surgical Forum**. v.20, p.67-69. 1969.
71. WOUND CLOSURE MANUAL, Ethicon, Inc. PO Box 151 Somerville NJ – Johnson&Johnson Company - 1999

9 – Anexos

Carta de explicação ao paciente

Fui informado (a), pelo Cirurgião Dentista, Dr. Antonio Luiz Prates Lisboa, que estarei participando de uma pesquisa científica na Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro, onde estou me tratando.

Sei que preciso passar por uma cirurgia na qual será removida parte de minha gengiva que está crescida e inflamada, que pode estar prejudicando minha saúde e também poderá prejudicar o equilíbrio de minha futura prótese.

Fui informado(a) de todas as implicações da presente pesquisa, e que serei submetido(a) à um procedimento cirúrgico, e que uma semana antes do procedimento cirúrgico serão utilizados quatro diferentes tipos de fio de sutura na minha gengiva que será removida. Sei também que minha participação é voluntária e que posso interrompê-la a qualquer momento, sem prejuízo para o meu tratamento e que qualquer esclarecimento pode ser feito durante a pesquisa sem nenhum problema.

Termo de consentimento

Eu, _____

portador(a) da cédula de identidade _____, estou ciente da minha participação na Pesquisa Odontológica " ESTUDO COMPARATIVO DAS REAÇÕES INFLAMATÓRIAS DOS TECIDOS GENGIVAIS, FRENTE À UTILIZAÇÃO DE 4 DIFERENTES TIPOS DE FIOS DE SUTURA ABSORVÍVEIS ", desenvolvida na Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro pelo Cirurgião Dentistas Antonio Luiz Prates Lisboa.

Fui informado(a) de todas as implicações da presente pesquisa, estando ciente que serei submetido(a) a uma cirurgia, que é necessária ao meu tratamento, e nesta cirurgia será removida uma parte de minha gengiva que está crescida, e que pode estar prejudicando minha saúde e até causando dificuldade para o sucesso de minha futura prótese, e que uma semana antes do procedimento cirúrgico serão utilizados quatro diferentes tipos de fio de sutura na minha gengiva que será removida.

Recebi uma cópia deste documento e autorizo a publicação dos resultados, e fotografias obtidas durante a realização desta pesquisa, sabendo que minha identidade será mantida sob sigilo.

Eu não assinaria este termo de consentimento, se não tivesse tido respostas satisfatórias às minhas dúvidas e a certeza que não haverá implicações na minha saúde.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente _____

Assinatura do Cirurgião Dentista _____

Declaração

A presente pesquisa científica está de acordo com a Resolução 196-96 do Conselho Nacional de Saúde, aprovada pela Comissão de Ética Da Universidade de Santo Amaro e encontram-se em poder dos autores, todos os termos de consentimento esclarecido, devidamente assinados pelos pacientes que participaram da mesma.

Autorização

Autorizo a reprodução e ou a divulgação total ou parcial da presente obra, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte e comunicada ao autor a referência em que consta a citação.

Antonio Luiz Prates Lisboa



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP



UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Comitê de Ética em Pesquisas
Registro CONEP nº 306
Aprovado em 16/05/2000

PARECER Nº 47/2002

REGISTRO CEP UNISA Nº 69/2002 – Apresentado em 28/08/2002

Projeto de Pesquisa : “Biomateriais – Fios de sutura absorvíveis em implantodontia. Estudo histológico “In vivo”, de irritação tecidual encontrada na utilização de diferentes tipos de fios.

Pesquisador Responsável : Prof. Antonio Luiz Prestes Lisboa

Instituição: Universidade de Santo Amaro – UNISA – SP

Área Temática : Odontologia

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, cabe a seguinte consideração:

As informações apresentadas atendem aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas – CEP UNISA, de acordo com as atribuições da Resolução 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto a ser desenvolvido no Curso de Pós-graduação em Implantodontia da Universidade de Santo Amaro – UNISA – SP.

Situação: Aprovado em 02/09/2002

São Paulo, 26 de Setembro de 2002

PROF. DR. LIBERATO JOHN ALPHONSE DI DIO
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisas
UNISA - Universidade de Santo Amaro