# Uso da cola de fibrina na anastomose nervosa: estudo comparativo experimental em ratos

# *Fibrin glue use in nervous anastomosis: an experimental comparative study in rat*

**EDUARDO MAINIERI CHEM** – Cirurgião plástico. Especialista em Cirurgia Plástica pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica. Preceptor do Serviço de Cirurgia Plástica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
**ROBERTO CORRÊA CHEM** – Cirurgião plástico. Professor da disciplina de Cirurgia Plástica da FFFCMPA. Chefe do Serviço de Cirurgia Plástica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

✉ Endereço para correspondência:
**Roberto Corrêa Chem**
Av. Iguaçu, 165/304
90460-060 – Porto Alegre, RS, Brasil

**SINOPSE**

Há muitos anos a técnica, dita convencional, para aproximação dos cotos afastados do nervo lesado, é realizada com pontos de fios microcirúrgicos. Recentemente, a cola de fibrina tem sido utilizada para essa finalidade. O objetivo deste estudo é verificar a reinervação obtida através da sua aplicação experimental. Utilizou-se uma amostra de 35 ratos divididos em 3 grupos (grupo A: cola de fibrina; grupo B: cola e sutura; Grupo C: sutura). Após 90 dias, o nervo isquiático foi retirado e avaliado através da mensuração da espessura média da bainha de mielina das fibras regeneradas e da medição do número de axônios regenerados em um milímetro quadrado, visando a identificar o potencial de reinervação. Espessura média da bainha de mielina, em micras, foi: grupo A: 0,4417; grupo B: 0,5452; grupo C: 0,8510. O número médio de axônios reinervados por milímetro quadrado foi: grupo A: 12,95; grupo B: 25,07; grupo C: 21,17. Após a avaliação dos resultados verificou-se que o grupo que utilizou cola de fibrina apresentou menor reinervação quando comparado aos outros.

UNITERMOS: Neurorrafia, Cola de Fibrina, Nervo Isquiático.

**ABSTRACT**

*For many years the so-called conventional technique to approach the separated stumps of an injured nerve has been performed using microsurgical thread stitches. Recently, fibrin glue began to be used for this purpose. The objective of this study is to look at the reinnervation achieved by using it experimentally.*

*A sample of 35 rats was used, divided into 3 groups (Group A: Fibrin Glue; Group B: Glue and Suture; Group C: Suture). After 90 days the sciatic nerve was removed and evaluated by measuring the mean thickness of the myelin sheath of regenerated fibers and the number of axons regenerated in a square millimeter, aiming at identifying the potential for reinnervation.*

*The mean thickness of the myelin sheath in micra was: Group A 0.4417; Group B 0.5452; Group C 0.8510. The mean number of axons reinnervated per square millimeter was: Group A 12.95; Group B 25.07; Group C 21.17.*

*After the results were evaluated, it was found that the group using fibrin glue presented the least reinnervation as compared to the others.*

KEY WORDS: *Neuroraphy, Fibrin Glue, Sciatic Nerve.*

## INTRODUÇÃO

A procura de um método que permita um melhor resultado na anastomose de um nervo completamente seccionado é antiga. Há muitos anos a técnica, dita convencional, para aproximação dos cotos afastados do nervo lesado é realizada com pontos de fios microcirúrgicos (1).

Mais recentemente, a utilização da cola de fibrina tem permitido a adesão de tecidos, como pele, fáscia e outras estruturas anatômicas (2,3).

O material de sutura, por mais fino que seja, produz inevitavelmente uma reação de corpo estranho. Entre outras, essa é uma das razões pela qual os cirurgiões foram motivados a procurar algo que diminuísse tal reação, como a cola de fibrina.

O objetivo deste estudo é verificar experimentalmente em ratos a reinervação obtida através da aplicação experimental da cola de fibrina.

## MATERIAL E MÉTODO

Para realização deste trabalho foram utilizados 35 ratos da raça Wistar. O tamanho da amostra foi calculado a partir da fórmula sugerida por Kirkwood, 1989, com o propósito de estimar a espessura média da bainha de mielina e o número médio de axônios reinervados. Com 95% de confiança e 80% de poder, admitindo um erro de 50%, dada a grande variabilidade dessas medidas (coeficiente de variação: 0,85 e 0,83, respectivamente), o cálculo foi estimado em 23 casos.

Os animais do estudo foram divididos em três grupos: A, B e C. No primeiro, grupo A, foi utilizada a cola de fibrina (Beriplast P, Aventis) para a realização da anastomose nervosa no nervo isquiático. No segundo, grupo B, a microneurorrafia epineural foi realizada com dois pontos opostos com mononylon 9-0 mais a utilização da cola de fibrina entre os cotos nervosos. E no terceiro, grupo C, foi realizada microneurorrafia epineural através da sutura tradicional. O fio utilizado é o

mononylon 9-0 com agulha redonda BV 130-5 (Ethicon).

Foi realizada uma incisão de 3 cm na face dorsal da perna esquerda e identificado o nervo isquiático. O nervo foi seccionado com lâmina de bisturi. Nesse momento foi realizada a anastomose nervosa através de técnicas nos diferentes grupos analisados (A, B, C). Após um período de 90 dias de pós-operatório os ratos foram sacrificados e submetidos à nova intervenção cirúrgica para identificação do nervo isquiático.

Para o estudo histológico foram obtidos espécimes de 5mm em distâncias preestabelecidas para biópsia nervosa distal à microneurorrafia.

A avaliação da espessura média da bainha de mielina de todos os casos e o estabelecimento do número médio de fibras mielinizadas por milímetro quadrado foi realizada por análise de imagem digital. Utilizando o programa Image Pro Plus, versão 4.1 (Media Cybernetics). A comparação entre os grupos foi realizada através do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Utilizou-se o teste Mann-Whitney para evidenciar a diferença entre cada grupo. Considerou-se como nível de significância $p<0,05$.

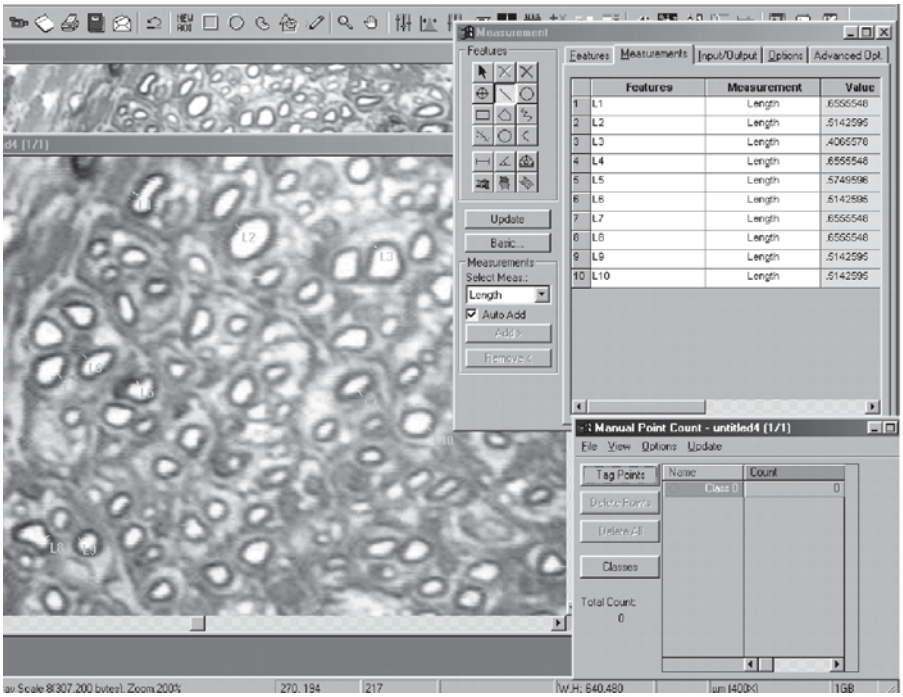



**Figura 1** – Espessura média da bainha de mielina.

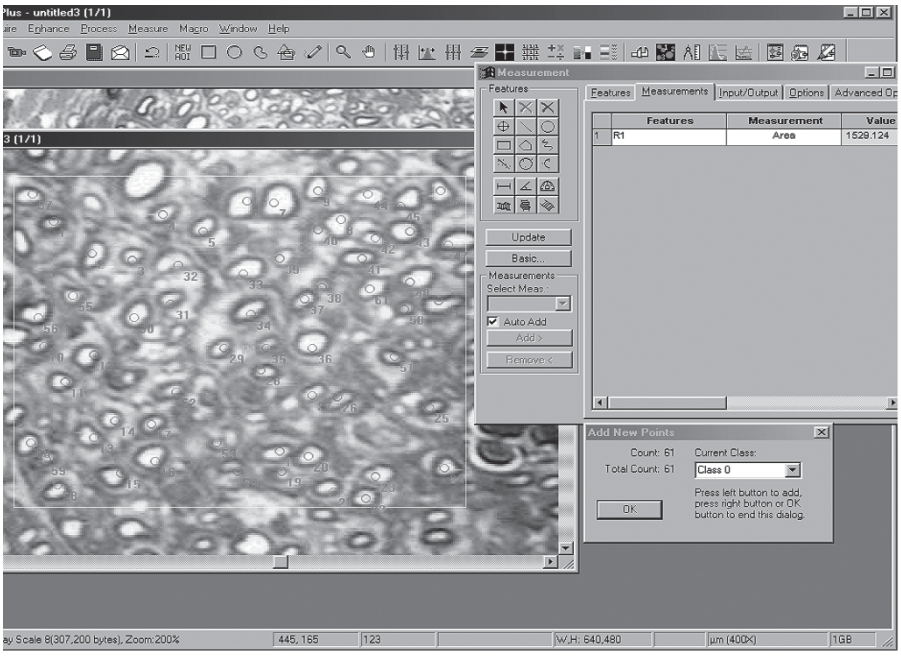



**Figura 2** – Número de axônios reinervados por milímetro quadrado.

## RESULTADOS

Na avaliação dos dados da espessura da bainha mielínica de cada axônio, para representar os grupos, foi utilizada a mediana como valor representante de cada grupo, e amplitude interquartílica como medida de variabilidade.

A mediana apresentou diferença entre os grupos quanto à mielinização. O grupo que realizou microneurorrafia com sutura revelou maiores espessuras da bainha de mielina após 90 dias (mediana: 0,8378). O grupo que realizou microneurorrafia com cola ou cola com sutura apresentou valores de espessura da bainha mielina muito semelhantes: 0,5455 e 0,5191, respectivamente. Foi identificada diferença significativa entre os grupos através do teste Kruskal-Wallis (Tabela 1).

O outro fator avaliado foi a quantificação do número médio de axônios reinervados por milímetro quadrado. Com o objetivo de quantificação dessa variável foi realizada e apresentada a seguir uma avaliação estatística. A mediana apresentou diferença entre os grupos quanto ao número de axônios reinervados (Tabela 2).

O grupo que realizou microneurorrafia com cola mais sutura (B) revelou maior número de axônios reinervados, com uma mediana igual a 26,65. O grupo que realizou microneurorrafia com cola (A) percebeu uma mediana igual a 14,42; e o grupo que realizou com

**Tabela 1 –** Comparação entre os grupos da espessura média da bainha de mielina

| Comparação | Mediana (A) | Mediana (B) | *p* |
|---|---|---|---|
| Cola (A) *vs.* cola com sutura (B) | 0,5455 | 0,5191 | 0,445 |
| Cola (A) *vs.* sutura (B) | 0,5455 | 0,8378 | 0,004 |
| Cola com sutura (A) *vs.* sutura (B) | 0,5191 | 0,8378 | 0,009 |

Fonte: Elaborado pelo autor.
* Valores p calculados a partir do teste Mann-Whitney.
** Diferença estatisticamente significativa considerando o nível alpha de 0,05.

**Tabela 2–** Medianas de número médio de axônios reinervados por milímetro quadrado e intervalos e amplitudes interquartílicos dos grupos

| Grupo | Mediana | Intervalo interquartílico | Amplitude interquartílica |
|---|---|---|---|
| Cola | 14 | 0-21 | 21 |
| Cola com sutura | 27 | 20-30 | 10 |
| Sutura | 22 | 15-27 | 13 |

Fonte: Elaborado pelo autor.
* Diferença significativa encontrada entre os grupos pelo teste Kruskal-Wallis.

sutura (C), uma mediana igual a 22,03. Foi identificada diferença significativa entre os grupos através do teste Kruskal-Wallis (p=0,035) (Tabela 3).

O grupo A (cola), quando comparado com o grupo B (cola mais sutura), apresentou diferença significativa (p=0,023). A despeito da diferença observada entre as medianas do grupo A (cola) em relação ao grupo C (sutura), não houve diferença estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO

A discussão relacionada à técnica operatória de escolha na neurorrafia baseia-se na avaliação da necessidade de reorganização da arquitetura neural. O objetivo da neurorrafia é permitir a coaptação entre os cotos nervosos, possibilitando a sua regeneração (3,4).

Durante muito tempo, a única maneira de obter a coaptação nervosa era através da sutura tradicional. O advento da cola de fibrina proporcionou uma alternativa técnica e suscitou dúvidas quanto ao método com melhor resultado (1,3).

A mensuração do processo de regeneração neural é tecnicamente difícil e elaborada. A medida da espessura da bainha de mielina e o número de brotos de axônios em crescimento são variáveis mensuráveis que representam o crescimento neuronal (3,4,5).

Optou-se pela medição da espessura da bainha de mielina, pois a medida da espessura do broto axônico, a qual também se constitui numa medida de crescimento neuronal, pode estar sujeita a erro de leitura dos resultados devido à obliqüidade dos cortes. Este viés é suprimido quando utilizamos a espessura da bainha de mielina, pois a média dessa medida não se altera com a orientação do corte.

O número de brotos axônicos em crescimento medidos por milímetros quadrados demonstra a capacidade de crescimento do axônio de maneira confiável (4,6,7).

Neste experimento encontramos um índice de deiscência de 20% com a utilização de cola. Dados semelhantes foram descritos por outros autores recentemente (8,9). O índice elevado de deiscência encontrado pode ser justificado pela liberdade permitida ao animal do experimento no período pós-operatório.

A síntese do nervo que combina a fixação com pontos e a adesão estabelecida pela cola de fibrina (grupo B) parece ter permitido um maior crescimento axonal devido à melhor coaptação produzida. Esta diferença foi significativa somente em relação ao grupo A quando avaliamos o crescimento axonal.

O achado de maior espessura da bainha de mielina no grupo C sugere que a sutura também proporciona alinhamento e coaptação adequados, permitindo maior crescimento neuronal quando comparado ao grupo A.

Talvez o que se poderia esperar em termos de evolução em todo esse processo é a interposição no espaço intersticial, junto com a cola, de fatores neurotróficos, que permitiriam a aceleração do brotamento. Fatores neurotróficos estão sendo pesquisados e espera-se para um futuro próximo sua produção industrial e sua utilização rotineira (10).

Considerando-se que no processo de brotamento, um grande número de axônios que inicialmente penetraram no espaço intersticial e chegaram no coto distal não sofrerá a adequada mielinização e continuidade de crescimento, a contagem do número médio desses axônios, apesar de ser considerável, não configura medida consistente de reinervação. Os coeficientes encontrados têm, portanto, uma absoluta coerência com os da literatura.

Conclui-se que o uso isolado da cola produz um menor potencial de reinervação quando comparado ao uso em combinação com a sutura ou somente a sutura convencional.

**Tabela 3 –** Comparação entre os grupos do número médio de axônios reinervados por milímetro quadrado

| Comparação | Mediana (A) | Mediana (B) | *p* |
|---|---|---|---|
| Cola (A) *vs.* cola com sutura (B) | 14 | 27 | 0,023 |
| Cola (A) *vs.* sutura (B) | 14 | 22 | 0,124 |
| Cola com sutura (A) *vs.* sutura (B) | 27 | 22 | 0,421 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

## AGRADECIMENTOS

A Denis Valente e Giuliano Borile, médicos residentes do Serviço de Cirurgia Plástica do Complexo Hospitalar Santa Casa – Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; e a Felipe Colombo de Holanda e Guilherme Larsen da Cunha, acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECKER CM, GUEUNING CO, GRAFF GL. Sutures or fibrin glue for divided rat nerves: Schwann cell and muscle metabolism. Microsurgery. 1985; 6(1):1-10.
2. CHUANG TY, HUANG MC, CHEN KC, CHANG YC, YEN YS, LEE LS, CHENG H. Forelimb muscle activity following nerve graft repair of ventral roots in the rat cervical spinal cord. Life Sci. 2002 Jun 21;71(5):487-96.
3. CRUZ NI, DEBS N, FIOL RE. Evaluation of fibrin glue in rat sciatic nerve repairs. Plast Reconstr Surg. 1986 Sep; 78(3):369-73.
4. FELDMAN MD, SATALOFF RT, EPSTEIN G, BALLAS SK. Autologous fibrin tissue adhesive for peripheral nerve anastomosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1987 Sep; 113(9):963-7.
5. IWAKAWA M, MIZOI K, TESSLER A, ITOH Y. Intraspinal implants of fibrin glue containing glial cell line-derived neurotrophic factor promote dorsal root regeneration into spinal cord. Neurorehabil Neural Repair. 2001;15(3):173-82.
6. HAMM KD, STEUBE D, POTHE H, BEER R. Experimental studies in animals on the use of a fibrin glue from the human plasma fraction Cohn I in nerve reconstruction. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch 1988;115(1-2):208-12.
7. MEDDERS G, MATTOX DE, LYLES A. Effects of fibrin glue on rat facial nerve regeneration. Otolaryngol Head Neck Surg 1989 Feb;100(2):106-9.
8. SMAHEL J, MEYER VE, BACHEM U. Glueing of peripheral nerves with fibrin: experimental studies. J Reconstr Microsurg 1987 Apr; 3(3):211-20.
9. DE VRIES J, MENOVSKY T, VAN GULIK S, WESSELING P. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue: a safety study in rats. Surg Neurol 2002 Jun; 57(6):415-22; discussion 422.
10. YIN Q, KEMP GJ, YU LG, WAGSTAFF SC, FROSTICK SP. Neurotrophin-4 delivered by fibrin glue promotes peripheral nerve regeneration. Muscle Nerve 2001 Mar; 24(3):345-51.