

Joacil Carlos da Silva Junior

**Prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia usando
barreiras mecânicas absorvíveis em ratos Wistar**

**Recife
2011**

Joacil Carlos da Silva Junior

**Prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia usando
barreiras mecânicas absorvíveis em ratos Wistar**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, Centro de Ciências da Saúde,
Universidade Federal de Pernambuco como
requisito para obtenção do título de Doutor, área
de concentração em Neurocirurgia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Recife
2011

Silva Junior, Joacil Carlos da
Prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia
usando barreiras mecânicas absorvíveis em ratos
Wistar / Joacil Carlos da Silva Junior. – Recife: O
Autor, 2011.

84 folhas: il., fig., gráf. ; 30 cm

Orientador: Marcelo Moraes Valença

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2011.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Coluna vertebral. 2. Laminectomia. 3.
Síndrome pós-laminectomia. 4. Biopolímero. 5.
Experimentação animal. I. Marcelo Moraes Valença.
II. Título.

616.83 UFPE
CDD (20.ed.) CCS2012-012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

CHEFE

Prof. Alex Caetano de Barros

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Everton Botelho Sougey

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ângela Amâncio dos Santos
Prof^a. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa
Prof^a. Cláudia Jacques Lagranha
Prof. Everton Botelho Sougey
Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva
Prof. João Henrique da Costa Silva
Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira
Prof^a. Kátia Karina do Monte Silva
Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Prof. Luiz Ataíde Junior
Prof. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues
Prof. Marcelo Moraes Valença
Prof^a. Maria Lúcia de Bustamente Simas
Prof^a. Maria Lúcia Gurgel da Costa
Prof. Murilo Costa Lima
Prof. Otávio Gomes Lins
Prof. Othon Coelho Bastos Filho
Prof^a. Patrícia Maria Albuquerque de Farias
Prof. Raul Manhães de Castro
Prof^a. Sandra Lopes de Souza
Prof^a. Sílvia Regina de Arruda Moraes

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DO
DOUTORANDO JOACIL CARLOS DA SILVA JÚNIOR

No dia 14 de dezembro de 2011, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Frederico de Melo Tavares de Lima, Doutor Neurocirurgião do Hospital do Câncer de Pernambuco; Luiz Eduardo Correia Miranda, Doutor Professor do Departamento de Cirurgia da Universidade de Pernambuco/UPE; Paloma Lys de Medeiros, Doutora Professora do Departamento de Histologia e Embriologia da Universidade Federal de Pernambuco; Roberto José Vieira de Mello, Doutor Professor do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco e Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Doutorando, JOACIL CARLOS DA SILVA JÚNIOR sobre a sua Tese intitulada **"PREVENÇÃO DE FIBROSE PERIDURAL PÓS-LAMINECTOMIA USANDO BARREIRAS MECÂNICAS ABSORVÍVEIS EM RATOS WISTAR"** orientado pelo professor Dr. Marcelo Moraes Valença. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Doutorando, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Frederico de Melo Tavares de Lima

Prof. Dr. Luiz Eduardo Correia Miranda

Profª.Drª. Paloma Lys de Medeiros

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

Aprovado

Aprovado

[Redacted Signature]

(Aprovado)

Aprovado

Aprovado

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Frederico de Melo Tavares de Lima

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Luiz Eduardo Correia Miranda

[Redacted Signature]

Profª. Drª. Paloma Lys de Medeiros

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Presidente da Banca

À minha família:
Ana Paula
Pedro
“Dona” Valéria
“Seu” Joacil (*in memoriam*)
Ana Luiza

Agradecimentos

Ao amigo Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença por aceitar a orientação dessa tese estimulando de forma contínua a conclusão do projeto.

Ao Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar sempre acessível a novos projetos.

Ao dileto mestre e amigo Prof. Dr. Roberto Vieira de Mello essencial durante a análise histológica dos resultados.

Ao acadêmico de Medicina Beda Barkobedas pelo dedicado auxílio durante a realização dos experimentos.

Ao estimado colega Dr. Gustavo Henrique Torres de Sales Barbosa e seu sócio Dr. Romualdo Correa Lins Filho por ceder as instalações para o processamento histológico.

Ao Sr. Carlos Adriano Torres de Sales Barbosa, técnico em histologia.

Aos integrantes do Núcleo de Cirurgia Experimental – NCE-UFPE pela recepção fraterna.

Ao corpo docente e discente do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

“...apenas os educados são livres.”

Epiteto*

(*circa* 50-130 d.C.)

*Epiktetos, do grego: “comprado”
Escravo liberto e filósofo frígio da escola estoica

Resumo

Silva, J.C. Prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia usando barreiras mecânicas absorvíveis em ratos Wistar. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2011.

Introdução: Fibrose peridural (FP) consiste em resposta tecidual fisiológica à agressão cirúrgica de abertura do canal vertebral por laminectomia. A exacerbação desse fenômeno cicatricial pode criar aderências entre dura-máter, raízes espinhais, vértebras e músculos paravertebrais com retração ou compressão de estruturas neurais. FP contribui para a gênese da síndrome pós-laminectomia (SPL) definida como persistência ou acentuação dos sintomas dolorosos após cirurgia em coluna vertebral. Métodos de barreira mecânica entre a dura-máter e os músculos paravertebrais geralmente são usados como forma de prevenção de FP e SPL.

Método: No presente experimento, 32 *Rattus norvegicus* linhagem Wistar, foram submetidos a laminectomia lombar e divididos em quatro grupos: controle, colágeno, ácido láctico e biopolímero. No grupo controle não foi realizada proteção da dura-máter exposta; no grupo colágeno foi implantada gelatina suína absorvível; no grupo ácido láctico, membrana polimerizada de ácido láctico e no grupo biopolímero, membrana de biopolímero de cana-de-açúcar (BCA). Após 90 dias os animais foram mortos e cortes histológicos realizados. Os parâmetros reação de corpo estranho, absorção, FP, aderência, retração e compressão foram estudados em escala de intensidade. Os parâmetros necrose, abscesso e ingurgitamento venoso peridural foram classificados de acordo com a presença ou ausência.

Resultados: Os grupos não diferiram nos parâmetros de reação de corpo estranho, absorção, FP, aderência, retração e compressão. Não foi observado ingurgitamento venoso peridural em nenhum animal. O grupo biopolímero apresentou diferença significativa em comparação aos demais grupos nos parâmetros necrose ($p=0,0192$) e abscesso ($p=0,0033$).

Conclusão: No modelo experimental de laminectomia estudado as membranas absorvíveis empregadas como método de barreira mecânica entre a dura-máter e músculos paravertebrais não apresentaram eficácia em reduzir a ocorrência de FP, aderência neural e retração neural. O uso de BCA desencadeou fenômenos desfavoráveis (necrose, abscesso e compressão neural) ao seu emprego como prevenção de FP pós-laminectomia.

Palavras-chave: Coluna vertebral. Laminectomia. Síndrome pós-laminectomia. Biopolímero. Experimentação animal. Ratos.

Abstract

Silva, J.C. Prevention of epidural post laminectomy fibrosis using absorbable mechanical barriers in Wistar rats. Recife: Federal University of Pernambuco, 2011.

Introduction: Peridural fibrosis (PF) is a physiological tissue response to surgical trauma after the opening of spinal canal by laminectomy. The exacerbation of this phenomenon can create scar adhesions between the dura mater, spinal roots, vertebrae, and paraspinal muscles with traction or compression of neural structures. PF can lead to genesis of failed-back surgery syndrome (FBSS) defined as persistence or intensification of painful symptoms after spinal surgery. Methods of mechanical barrier between the meninges and paraspinal muscles are often used in order to prevent PF and FBSS.

Methods: The experiment used 32 *Rattus norvegicus*, Wistar lineage, submitted to lumbar laminectomy and divided into four groups: control, collagen, lactic acid and biopolymer. The control group dura mater was not covered. The collagen group received absorbable porcine gelatin, the lactic acid group received lactic acid polymerized membrane and the biopolymer group received sugar cane biopolymer membrane. After 90 days the animals were killed and histological sections performed. The parameters of foreign body reaction, absorption, PF, adhesion, traction and compression were studied using an intensity scale. Necrosis, abscess and epidural venous engorgement were classified according to presence or absence.

Results: The groups did not differ in the parameters of foreign body reaction, absorption, PF, adhesion, traction and compression. There was no epidural venous engorgement in any animal. The biopolymer group showed a significant difference compared to other groups in the parameters of necrosis ($p = 0.0192$) and abscess ($p = 0.0033$).

Conclusions: The absorbable membranes used in this experiment did not show efficacy in reducing the occurrence of PF, adhesion, and neural traction. The use of sugar cane biopolymer triggered unfavorable phenomenon (necrosis, abscess and neural compression) for its use to prevent PF.

Key-words: Spine. Laminectomy. Failed back surgery syndrome. Biopolymer. Animal experimentation. Rats.

Lista de Figuras

	página
Figura 1. Incisão cutânea	41
Figura 2. Exposição de fáscia dorsal	41
Figura 3. Incisão em fáscia	42
Figura 4. Descolamento muscular	42
Figura 5. Remoção de processos espinhosos	43
Figura 6. Laminectomia	43
Figura 7. Grupo Biopolímero	44
Figura 8. Grupo Ácido Láctico	44
Figura 9. Grupo Colágeno	45
Figura 10. Síntese muscular	45
Figura 11. Síntese cutânea	46
Figura 12. Cicatriz madura	47
Figura 13. Incisões paravertebrais	47
Figura 14. Prolongamento das incisões	48
Figura 15. Bloco removido	48
Figura 16. Controle HE	51
Figura 17. Controle TM	52
Figura 18. Controle HE	52
Figura 19. Controle TM	53
Figura 20. Ácido Láctico TM	53
Figura 21. Colágeno HE	54
Figura 22. Biopolímero HE	54
Figura 23. Biopolímero TM	55
Figura 24. Biopolímero TM	55
Figura 25. Biopolímero TM	56
Figura 26. Biopolímero HE	56
Figura 27. Biopolímero HE	57
Figura 28. Colágeno TM	57
Figura 29. Colágeno TM	58
Figura 30. Colágeno HE	58

Lista de Tabelas

	página
Tabela 1. Escala de intensidade	49
Tabela 2. Escala Reação de Corpo Estranho	50
Tabela 3. Escala Reação de Absorção	50
Tabela 4. Escala Fibrose Peridural	50
Tabela 5. Escala Aderência Neural	50
Tabela 6. Escala Retração Neural	51
Tabela 7. Escala Compressão Neural	51
Tabela 8. Reação de corpo estranho	61
Tabela 9. Reação de absorção	62
Tabela 10. Fibrose peridural	63
Tabela 11. Aderência neural	64
Tabela 12. Retração neural	65
Tabela 13. Compressão neural	66
Tabela 14. Necrose	67
Tabela 15. Abscesso	68
Tabela 16. Ingurgitamento venoso peridural	68

Lista de Gráficos

	página
Gráfico 1. Reação de corpo estranho	62
Gráfico 2. Reação de absorção	63
Gráfico 3. Fibrose peridural	64
Gráfico 4. Aderência neural	65
Gráfico 5. Retração neural	66
Gráfico 6. Compressão neural	67

Lista de abreviaturas e siglas

BCA Biopolímero de Cana-de-Açúcar

CCS Centro de Ciências da Saúde

FP Fibrose Peridural

HE Hematoxilina-Eosina

IL Inter Leucina

NCE Núcleo de Cirurgia Experimental

RM Ressonância Magnética

RT Radioterapia

SPL Síndrome Pós Laminectomia

TM Tricrômico de Masson

UFPE Universidade Federal de Pernambuco

γ -ITF Gama Interferon

Sumário

	página
1 Introdução	14
Objetivos	17
Hipótese	18
2 Revisão da Literatura	19
2.1 Histórico	20
2.2 Síndrome pós-laminectomia e FP	23
2.3 Métodos de barreira para prevenção de FP	26
2.4 Inibição de atividade fibroblástica e FP	31
2.5 Fibrinólise e FP	32
2.6 Radioterapia e FP	33
2.7 Imunoterapia e FP	33
2.8 Biopolímero de cana-de-açúcar	35
3 Material e Método	38
3.1 Aspectos éticos	39
3.2 Animais	39
3.3 Randomização dos grupos	40
3.4 Anestesia	40
3.5 Cirurgia	40
3.6 Término do experimento	46
3.7 Processamento histológico	49
3.8 Análise histológica	49
3.9 Análise estatística	59
3.10 Processamento eletrônico	59
3.11 Normatização de referências bibliográficas	59
4 Resultados	60
4.1 Observação clínica	61
4.2 Reação de corpo estranho	61
4.3 Reação de absorção	62
4.4 Fibrose peridural	63
4.5 Aderência neural	64
4.6 Retração neural	65
4.7 Compressão neural	66
4.8 Necrose	67
4.9 Abscesso	68
4.10 Ingurgitamento venoso peridural	68
5 Discussão	69
6 Conclusões	75
7 Referências bibliográficas	77
Anexo A Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	84

A doença degenerativa da coluna vertebral apresenta prevalência estimada em até 20% da população de sociedades industriais modernas. Aproximadamente 75% da população experimenta incapacidade laboral transitória causada por lombalgia e desse grupo 5 a 10% desenvolve dor crônica.¹

Estima-se que dos 800 mil pacientes submetidos anualmente a cirurgia em coluna lombar cerca de 5-40% apresentam lombalgia recorrente ou limitação em suas atividades diárias.²

A persistência ou agravamento dos sintomas após realização de cirurgia espinal configura situação descrita como *Failed-Back Surgery Syndrome* termo geralmente traduzido para nosso idioma como Síndrome Pós Laminectomia (SPL).³

Fibrose é definida como acúmulo excessivo de fibroblastos, deposição de proteínas extracelulares (sobretudo colágeno) e distorção da arquitetura tecidual com eventual ocorrência de atividade inflamatória associada.⁴

Fibrose peridural (FP) é uma resposta tecidual fisiológica à agressão cirúrgica da abertura do canal vertebral por laminectomia. A exacerbação desse fenômeno cicatricial pode criar aderências entre dura-máter, raízes espinhais, vértebras e músculos paravertebrais causando retração e/ou compressão de estruturas neurais.⁵

A importância da FP na fisiopatogênese da SPL é objeto de discussão contínua. Apesar da origem dos sintomas observados em indivíduos portadores de SPL ser multifatorial com componentes neuropáticos, nociceptivos e psicológicos, existe consenso na importância de minimizar o desenvolvimento de FP como profilaxia para SPL.⁶

As estratégias utilizadas para reduzir a gênese de FP apresentam como fundamentos teóricos: limitar a migração dos fibroblastos para o sítio cirúrgico, promover fibrinólise, reduzir a resposta inflamatória, inibir a coagulação ou separar as superfícies teciduais lesadas.⁷

Os diversos estudos com agentes farmacológicos utilizaram: corticóides, octreotide, meclofenamato, mitomicina, antiinflamatórios não-esteroidais, heparina, estreptoquinase, uroquinase, ativador do plasminogênio tecidual e ácido hialurônico.⁸⁻¹⁴

A utilização de radioterapia em baixas doses também foi proposta como alternativa.¹⁵

Os materiais usados como métodos de barreira física podem ser classificados de acordo com a capacidade de degradação durante o processo de cicatrização. Como barreiras não-absorvíveis, foram utilizados cera óssea, osso autólogo ou heterólogo, gordura autóloga, dura-máter heteróloga, polipropileno, polimetilmetacrilato, Silastic®, Dacron®, e-PTFE® e Teflon®.^{7, 16-21}

Entre os absorvíveis foram testados adesivos de fibrina, poligalactina e vários produtos comercialmente disponíveis como: Adcon®, Avitene®, Gelfoam®, Interceed®, Oxycel®, Seprafilm® e Surgicel®.^{2, 6, 7, 20-26}

Teoricamente, o material de barreira ideal deveria ser degradado fisiologicamente com mínima resposta inflamatória sendo substituído por tecido areolar cicatricial frouxo.

No presente estudo são apresentados e discutidos os resultados do implante de três membranas absorvíveis (biopolímero de cana-de-açúcar, colágeno e ácido láctico) empregadas em modelo experimental de laminectomia lombar em ratos Wistar como barreiras mecânicas para prevenção de FP.

Objetivos

1. Geral

Analisar os efeitos biológicos do implante epidural das membranas de biopolímero de cana-de-açúcar, colágeno suíno (esponja de gelatina) e ácido láctico polimerizado como métodos de barreira mecânica para prevenção de FP utilizando modelo experimental de laminectomia em *Rattus norvegicus*, linhagem Wistar.

2. Específicos

Após 90 dias da intervenção cirúrgica, avaliar a ocorrência dos fenômenos: reação de corpo estranho, reação de absorção, fibrose peridural, aderência neural, retração neural, compressão neural, necrose, abscesso e ingurgitamento venoso peridural.

Hipótese

A interposição de barreiras mecânicas absorvíveis entre a dura-máter e os músculos paravertebrais reduz a ocorrência de fibrose peridural pós-laminectomia.

2.1 Histórico

De acordo com o épico indiano Srimada Bhagwat Mahapuranam (3500-1800 a.C.) a primeira intervenção terapêutica sobre a coluna vertebral teria sido feita pela divindade Khishna ao alinhar a coluna vertebral de uma jovem devota chamada Kubja deformada por três gibosidades.²⁷

Nosso conhecimento sobre a Medicina no Egito antigo baseia-se em alguns “tratados” que sobreviveram como o Papiro de Ebers, o Papiro de Berlin e o Papiro de Edwin Smith. O último desses documentos data de 1550 a.C. sendo uma cópia de textos prévios da Terceira Dinastia creditados ao médico e arquiteto Imhotep. Nesse papiro dedicado sobretudo ao estudo do trauma observa-se conhecimento básico da anatomia vertebral e da relação de fraturas e luxações vertebrais com déficits neurológicos.²⁸

Hipócrates de Kos (460-375 a.C.) considerado como “Pai da Medicina” descreveu a anatomia vertebral com suas curvaturas fisiológicas e definiu diversas entidades como espondilites tuberculosas, deformidades pós-traumáticas, fraturas e luxações. Efetuou reduções fechadas com o emprego da “Mesa Hipocrática”, engenho que permitia exercer pressão manual sobre deformidades vertebrais.²⁹

Galeno de Pergamon (130-200 a.C.) exímio cirurgião romano e autor de doutrina anatômica que perduraria até a Renascença não relatou o acesso cirúrgico à coluna vertebral.³⁰

Paulus de Aegina ou Paulus Aeginata (625-692 d.C.) resumizou o conhecimento médico ocidental em sete volumes, trabalho monumental intitulado *Epitomoe Medicoe Libri Septem*.³¹ Entre os surpreendentes relatos cirúrgicos de Paulus encontra-se a primeira laminectomia efetuada para tratamento de fratura vertebral com compressão medular.²⁷

Durante o período medieval, o conhecimento médico greco-romano foi perpetuado e aprimorado por autores islâmicos como Avicenna (981-1037) e Abulcasis (936-1013). No

entanto, esses autores apenas relataram reduções vertebrais por métodos similares aos de Hipócrates.³²

Na Renascença, o genial Leonardo da Vinci (1452-1519) merece crédito por detalhados estudos anatômicos da coluna vertebral em sua obra *De Figura Humana*. Além de cuidadosa descrição dos músculos paravertebrais, curvas, morfologia e quantidade das vértebras, Leonardo argumentou sobre estabilidade vertebral.³³

Giovanni Borelli, em 1680, publicou *De Motu Animalium* certamente a primeira obra que analisou a atuação de forças sobre a coluna vertebral, iniciando a disciplina posteriormente denominada como Biomecânica.³⁴

Em 1815, George Hayward descreveu a trágica tentativa de redução cirúrgica e descompressão medular realizada em 1814 por H. J. Cline no Saint Thomas Hospital em Londres. O paciente de 26 anos, vítima de queda de telhado e apresentando paraplegia completa foi submetido a tentativas infrutíferas de redução fechada da fratura e em seguida a extensa laminectomia com os objetivos de redução e descompressão. A cirurgia não obteve êxito em seus objetivos e o paciente faleceu no quarto dia pós-operatório.³⁵

Em 1827, Tyrrel apresentou uma mortalidade de 100% em pequena série de pacientes submetidos a tentativas de descompressão medular pós-traumática.³⁶

Evidentemente a ausência de anestesia e o desconhecimento dos fundamentos da assepsia e antissepsia contribuíram significativamente para os precários resultados dessa época.²⁷

A primeira laminectomia bem sucedida foi relatada por Alban Smith, cirurgião americano de Kentucky em 1829. O procedimento descompressivo foi realizado em paciente paraplégico vítima de queda de cavalo que apresentou recuperação parcial do déficit neurológico. O relato não despertou grande interesse na época e a maioria dos cirurgiões permanecia cética em relação à cirurgia espinhal.³⁷

O terreno propício para o desenvolvimento da cirurgia espinhal surgiu ao longo do Século XIX com a introdução das técnicas de assepsia e da anestesia. O conhecimento fisiopatológico da infecção e sua profilaxia, fruto dos estudos de Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865), Louis Pasteur (1822-1895) e Joseph Lister (1827-1912) resultou em redução abrupta nas complicações infecciosas.³⁸

A anestesia inalatória foi demonstrada inicialmente por Crawford Williamson Long (1815-1878) em 30 de março de 1842 e em seguida consagrada publicamente no *Ether Dome* em Boston no dia 30 de setembro de 1846 por William Thomas Green Morton (1819-1868).³⁹

Sir Victor Horsley (1857-1916) neurocirurgião britânico descreveu e normatizou a descompressão medular por laminectomia na era moderna. Em 1887, relatou a primeira ressecção de tumor intradural extramedular e, em 1895, apresentou sete casos de laminectomia cervical durante encontro da *British Medical Association*.⁴⁰

Rudolph Virchow, em 1857, descreveu o achado necroscópico de ruptura traumática do disco intervertebral. Em 1896, Kocher relatou achado semelhante em autópsia de paciente vítima de queda de nível apesar de salientar a migração dorsal do disco L1-L2, não sugeriu correlação clínica. A primeira discectomia transdural foi realizada por Oppenheim e Krause em 1908, contudo relataram o caso como um “encondroma”. Em 1911, Joel Goldthwaite postulou que o enfraquecimento do ânulo fibroso poderia resultar no deslocamento posterior do núcleo pulposo causando lombalgia e paraparesia.²⁷

Walter Edward Dandy, em 1929, relatou dois casos de herniação lombar causando síndrome de cauda equina tratados por descompressão cirúrgica.⁴¹

Apesar desses relatos prévios, o conceito de herniação discal e sua relação com radiculopatia apenas foram claramente definidos por Mixter e Barr em 1933.⁴² Após o tratamento bem sucedido de paciente com compressão radicular confirmada por mielografia pré-operatória, os autores revisaram achados patológicos de casos prévios do Massachusetts

General Hospital constatando que frequentemente ocorria confusão diagnóstica entre hérnias discais e “condromas”.⁴³

Durante o Século XX além do contínuo avanço nas técnicas de fixação interna, é fundamental salientar como advento da moderna cirurgia espinhal o emprego do microscópio cirúrgico por Yasargil iniciando a era da microdissectomia, procedimento considerado padrão-ouro para o tratamento da hérnia discal refratária às medidas conservadoras.⁴⁴

2.2 Síndrome pós-laminectomia e fibrose peridural

O termo “membrana de laminectomia” foi inicialmente utilizado por LaRocca e MacNab descrevendo o denso tecido cicatricial fibroso que substitui o osso removido em laminectomias. Os termos FP, cicatriz pós laminectomia ou membrana de laminectomia são usados para descrever essa proliferação fibrosa exacerbada.²⁰

Essa “membrana” resulta de resposta tecidual fisiológica à laminectomia. Estudos experimentais histológicos ilustraram a sequência de formação das aderências: inflamação tecidual, deposição de fibrina (exsudato), organização da rede de fibrina, invasão dos fibroblastos, formação de colágeno e finalmente a maturação do colágeno produzindo o aspecto final de FP.¹⁷

A exacerbação do fenômeno de fibrose ocorre de acordo com predisposição individual, organização de hematomas, dissecação traumática, procedimentos de repetição, laminectomias múltiplas ou ainda na retenção de corpos estranhos.^{4, 7, 20}

Entre 15 e 20% dos pacientes submetidos a cirurgia espinhal apresentam incapacidade ou desconforto residual relevante durante suas atividades diárias, condição descrita como SPL. Essa entidade controversa representa desafios diagnóstico e terapêutico aos cirurgiões de coluna vertebral em virtude de etiologia multifatorial com componentes diversos como

instabilidade vertebral, herniação discal recorrente, fibrose peridural, lesão iatrogênica e fatores psicológicos.⁴⁵

Apesar do diagnóstico *in vivo* de FP ser possível utilizando RM contrastada, a real contribuição desse achado na gênese dos sintomas álgicos permanece questionável.⁴⁶

Annertz e cols. realizaram RM em pacientes portadores de SPL durante estudo caso-controle. O grupo controle consistia em pacientes assintomáticos após discectomia lombar. Não houve diferenças em relação à presença ou à extensão de FP entre os grupos. Os autores questionam a relevância do achado de FP em estudos de imagem pós-operatória e a contribuição fisiopatogênica de FP na SPL.⁴⁷

North e cols., analisaram os resultados cirúrgicos em 102 pacientes portadores de SPL submetidos a nova cirurgia. O grupo apresentava média de 2,4 procedimentos/paciente antes da intervenção de revisão estudada. Após cinco anos de seguimento, apenas 34% dos casos apresentaram resultado satisfatório, descrito como 50% de redução na intensidade da dor. Análise estatística associou bom prognóstico à menor idade, sexo feminino, atividade laborativa ativa, predominância de dor radicular e ausência de FP requerendo ressecção durante o procedimento de revisão.⁴⁸

A presença de instabilidade vertebral pós-operatória como determinante na SPL deve ser avaliada criteriosamente. Markwalder e cols. descreveram os resultados em 171 pacientes portadores de SPL submetidos a fixação interna. Os autores associaram, ao estudo da apresentação clínica, bloqueio anestésico radicular e de facetas articulares e imobilização externa temporária. O protocolo diagnóstico objetivou demonstrar a presença e extensão de instabilidade vertebral. Os resultados foram descritos como excelente em 53% dos casos, bom em 26%, satisfatório em 14%, moderado em 6% e pobre em 1%. Apesar de não descrever em pormenor a forma de análise dos resultados, o trabalho merece crédito ao identificar pacientes com instabilidade vertebral predominante e portanto candidatos ideais à artrodese por fixação

interna.⁴⁹

A influência de instabilidade vertebral sobre a drenagem venosa peridural e a formação de FP foi estudada em coelhos, constatando associação entre estase venosa gerada por instabilidade vertebral e intensidade de FP.⁵⁰

A correlação entre dor radicular e FP diagnosticada por RM foi avaliada em 197 pacientes submetidos a discectomia lombar em estudo multicêntrico. Avaliação clínica e por RM foi realizada por investigadores não relacionados ao tratamento cirúrgico prévio. Houve significância estatística na associação entre FP extensa e dor radicular recorrente ou persistente, os portadores de FP apresentaram uma chance 3,2 vezes maior de desenvolver radiculopatia.⁵¹

Nygaard e cols. avaliaram 100 pacientes submetidos a discectomia lombar em estudo prospectivo com 12 meses de duração. RM foi realizada em 14 pacientes classificados como portadores de SPL e em 40 pacientes assintomáticos após a cirurgia e escolhidos ao acaso. Não foi possível demonstrar associação entre FP e resultados cirúrgicos.⁵²

Ross e cols. seguiram 71 pacientes submetidos a discectomia lombar e controle por RM para avaliação de FP após seis meses e um ano do procedimento. Em 75% dos pacientes a extensão de FP permaneceu inalterada após 12 meses de seguimento, no restante dos casos foi observada discreta redução, provavelmente relacionada ao processo de retração cicatricial.⁵³

Estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo e duplo-cego acompanhou 298 pacientes submetidos a discectomia lombar e separados em dois grupos de acordo com o uso de gel de colágeno suíno como método de barreira (Adcon-L®). Houve correlação estatística entre a presença de FP diagnosticada por RM após seis meses do procedimento e dor relacionada à atividade física.^{54, 55}

Estudo prospectivo em 29 pacientes submetidos a microdissectomia lombar analisou a relação entre FP pós-operatória e pontuação em escala visual de dor⁵⁶, índice de incapacidade diária de Oswestry⁵⁷ e avaliação psicológica de personalidade de Minnesota.⁵⁸ Não houve relação entre a intensidade de FP, escala de dor e índice de incapacidade. Demonstrou-se significância estatística entre notas elevadas no questionário psicológico, escala de dor e índice de incapacidade. Os autores sugerem que avaliação psicológica pré-operatória pode prever resultados insatisfatórios e questionam a relevância do diagnóstico por imagem de FP.⁴⁵

2.3 Métodos de barreira para prevenção de fibrose peridural

Desde a descrição inicial da “membrana de laminectomia” por LaRocca, surgiu a idéia de interpor uma barreira mecânica entre a dura mater e os músculos paravertebrais para reduzir a formação de FP e de suas aderências neurais. O próprio LaRocca propôs utilizar Silastic® e Gelfoam® com esse propósito.²⁰

Barberá e cols. testaram Oxycel®, Dacron®, Metil-metacrilato, enxerto ósseo e Silastic® em modelo de laminectomia em cães. Apenas nos sítios cirúrgicos cobertos com metil-metacrilato e enxerto ósseo foi observada redução nas aderências durais. Os autores propuseram que uma barreira mecânica rígida seria necessária para a prevenção de FP.²¹

Keller e cols. compararam enxerto livre de gordura e Gelfoam® em modelo de laminectomia em cães como formas de prevenção de FP. Os autores descreveram resultados superiores nos cães submetidos ao implante epidural de gordura, não encontrando evidências de redução na FP no grupo tratado com Gelfoam®.⁵⁹

Jensen e cols. seguiram, durante um ano, 99 pacientes submetidos a microdissectomia lombar divididos em dois grupos de acordo com o implante epidural de gordura autóloga.

Apesar do enxerto livre reduzir a formação de cicatriz peridural detectada por tomografia axial computadorizada contrastada, não foi possível demonstrar resultados clínicos superiores.⁶⁰

Kanamori e cols. estudaram a viabilidade tardia de enxerto peridural livre de gordura autóloga usando imagem seriada por RM. Em 22 pacientes submetidos a cirurgia espinal lombar, imagens foram obtidas após 3, 7, 21, 42 e 365 dias do procedimento. Apesar da redução no volume do enxerto para cerca de 33% do original após um ano, foi possível assegurar a vitalidade do mesmo.^{61, 62}

Gorgulu e cols. avaliaram a resposta clínica em 91 pacientes submetidos a discectomia lombar e divididos em dois grupos de acordo com o uso de enxerto livre de gordura autóloga. Não houve diferença entre os grupos após um seguimento médio de 2,6 anos. Os autores concluíram pela ineficácia do enxerto.¹⁶

Robertson e cols. realizaram estudo empregando polímeros experimentais de carboidratos em coelhos. Após 28 dias do procedimento de laminectomia lombar, os animais foram sacrificados e submetidos a dissecação macroscópica e análise histológica. O grupo tratado com um dos polímeros apresentou redução no desenvolvimento de FP.²²

Einhaus e cols. estudaram o implante epidural de gel de colágeno suíno (ADCON-L®) em cães submetidos a laminectomia. O estudo histológico foi realizado após oito semanas da cirurgia, demonstrando redução no desenvolvimento de FP no grupo tratado.⁶

Richter e cols. avaliaram, prospectivamente, os resultados clínicos após seis meses de discectomia lombar em 398 pacientes divididos em dois grupos de acordo com o uso de gel de colágeno suíno (Adcon®). Não evidenciaram diferenças entre os grupos e concluíram pela ineficácia do emprego do material.⁶³

Liu e cols. empregaram gel de colágeno (Gel Amidon Oxide®) como método de barreira em ratos. Após três meses de seguimento relataram redução significativa nas

aderências à dura-máter e raízes nervosas no grupo tratado com o produto.⁶⁴ O mesmo grupo de autores replicou o experimento acrescentando avaliação por RM pós operatória. O grupo tratado apresentou resultados similares ao estudo prévio com efetiva redução no desenvolvimento de FP.⁶⁵

Alkalay e cols. testaram polímero proteico sintético com características elásticas em coelhos. O material foi empregado sob forma de gel e membrana, apresentando resultados similares na capacidade de redução de FP de forma estatisticamente significativa, contudo o estudo não realizou comparação com outros métodos de barreira mecânica.⁶⁶

Kim e cols. avaliaram gel de carboxi-metil-celulose associada a óxido de polietileno (Oxiplex/SP®) em humanos. Após microdissectomia lombar, o produto foi aplicado na região epidural em 23 pacientes, comparados com 11 pacientes do grupo controle ao longo de 180 dias de seguimento. O grupo tratado apresentou melhores escores funcionais, efeitos adversos não foram relatados.⁶⁶ O estudo foi replicado pelo mesmo grupo de autores em 18 pacientes submetidos a discectomia lombar e distribuídos aleatoriamente de acordo com o implante ou não de Oxiplex/SP®. Após seguimento clínico de 360 dias, novamente relataram melhor independência funcional nos pacientes tratados.²⁴

Topsakal e cols. realizaram estudo comparando Seprafilm® (polímero formado por glicerol, ácido hialurônico e carboxi-metil-celulose) e Gore-Tex® (membrana porosa de e-PTFE) utilizando modelo de laminectomia em ratos. Grupo controle consistia em laminectomia isolada. O grupo Seprafilm® apresentou resultados superiores com significância estatística ao analisar retração medular, fibrose peridural e adesão dural. Não houve diferença em relação à reação de corpo estranho e à presença de tecido de granulação. Determinação quantitativa de colágeno não demonstrou diferença entre os três grupos.⁷

Polímero de ácido láctico (Macropore®) foi avaliado em modelo de laminectomia em ratos e ovinos por Welch e cols. como profilaxia de FP. Apesar dos resultados satisfatórios, os estudos não incluíram outros produtos para análise comparativa.^{23, 25, 67}

Ensaio clínico randomizado comparando gel de colágeno suíno (ADCON-L®) e e-PTFE (Preclude®) estudou 31 pacientes submetidos a microdissectomia primária e seguidos durante seis meses com RM para avaliar extensão da FP. Não houve diferença entre os grupos quanto ao volume cicatricial calculado por RM, dois pacientes em cada grupo necessitaram de nova cirurgia durante o seguimento sendo três por recidiva da herniação e um por instabilidade vertebral. Não houve diferença em relação à evolução clínica avaliada por “scores” de incapacidade funcional. Os autores concluem que o uso de métodos de barreira mecânica poderiam evitar o desenvolvimento de SPL. Evidentemente o estudo apresentou limitações devido ao curto período de seguimento e à ausência de grupo controle.¹⁹

Herculano e cols. utilizaram membrana biológica obtida por descalcificação de cortical óssea bovina (Gen-derm®) como barreira mecânica em ratos. Os animais foram submetidos a laminectomias lombar e torácica com interposição de camada dessa membrana entre a dura-máter e músculos. Análise por cortes histológicos após 8, 16 e 24 semanas do procedimento cirúrgico, 10 animais em cada tempo de sacrifício. Em conclusão, a membrana liofilizada bovina foi totalmente absorvida permitindo neoformação óssea sem aderências. Aparentou ser efetiva na prevenção de hérnia raquidiana de tecido muscular, porém não interferiu de forma significativa no processo de FP.¹⁸

Costa e cols. compararam enxerto livre autólogo de gordura e membrana de celulose (Fibrocell®) em modelo canino de FP. Os resultados demonstraram compressão medular pelo enxerto de gordura, não houve diferença em relação ao desenvolvimento de fibrose peridural. O interessante achado do desenvolvimento de déficits neurológicos pelo enxerto de gordura

deve ser salientado em virtude da ampla utilização em humanos desse tipo de barreira mecânica para prevenção de FP.¹⁷

Fransen estudou a segurança clínica de gel combinando carboxi-metil-celulose e óxido de polietileno (Medishield® ou Oxiplex/SP®) em 396 pacientes submetidos a microdissectomia lombar pelo mesmo cirurgião durante um período de dois anos. Não relatou complicações tóxicas ou sistêmicas relacionadas ao produto e apenas cinco pacientes necessitaram de nova cirurgia para herniação discal recorrente. Apesar da clara demonstração da segurança clínica do produto em questão no tocante a efeitos colaterais, o desenho do estudo não incluiu grupo controle e não há descrição detalhada sobre o seguimento dos casos.²⁶

Ronnberg e cols. analisaram os efeitos de ADCON-L® em 119 pacientes submetidos a discectomia lombar. Em estudo prospectivo, randomizado e com seguimento clínico e radiológico durante 2 anos os pacientes foram divididos em dois grupos diferindo no implante ou não do gel sobre a dura-máter. Não houve diferença estatística em relação à análise por RM ou à evolução clínica. Os autores concluem que apesar da ausência de reações adversas, não houve benefício no emprego do produto.⁶⁸

Em nove casos publicados ADCON-L® foi associado à fístula liquórica pós operatória. Os autores propuseram que o produto retardava a cicatrização de lesões durais microscópicas não observadas durante o procedimento cirúrgico, questionando o benefício do uso indiscriminado do mesmo.^{69, 70}

Preul e cols. estudaram o emprego de gel de poli-etileno-glicol em modelo de laminectomia em cães. O grupo tratado apresentou significativa redução na formação de FP e

cicatrização completa em lesões intencionais na dura-máter o que impediu a ocorrência de fístulas liquóricas.²

2.4 Inibição da atividade fibroblástica e fibrose peridural

O agente alquilante mitomicina C, extraído de *Streptomyces caespitosus* bloqueia a produção de colágeno pelos fibroblastos ao inibir a síntese de RNA. O uso clínico em oftalmologia estimulou a pesquisa em modelos de FP. Dogulu e cols. trataram sítios de laminectomia em 12 coelhos com mitomicina C a 0,02% ou com NaCl 0,9% de forma randomizada. Houve redução significativa no desenvolvimento de FP analisada quantificando densidade de fibroblastos.¹⁰

Em modelo de laminectomia em ratos, aplicação tópica de mitomicina C novamente apresentou capacidade de inibir o desenvolvimento de FP de forma significativa. Os autores testaram mitomicina C aplicada durante 5 minutos em algodão umedecido nas concentrações de 0,01, 0,05 e 0,1 mg/ml. Houve relação inversa entre a concentração da droga e intensidade de FP.⁷¹

Ampliando o estudo sobre modulação da atividade fibroblástica, Yildiz e cols. estudaram os efeitos de mitomicina C, 5-fluoro-uracil e ciclosporina. Novamente, utilizou-se modelo de laminectomia em ratos com aplicação tópica sobre o estojo dural das drogas durante cinco minutos. Após trinta dias os autores analisaram FP, densidade de fibroblastos e de células inflamatórias. Houve redução significativa na densidade fibroblástica nos grupos tratados com mitomicina C e 5-fluoro-uracil, não houve diferença em relação aos demais parâmetros ou ao uso de ciclosporina. Apesar da crítica sobre o curto período decorrido até o sacrifício o que certamente não permitiu a análise de uma cicatriz madura, o trabalho comparou mecanismos diferentes de inibição fibroblástica.¹¹

Erol e cols. testaram de forma pioneira o emprego de octreotide e melatonina em modelo de FP em ratos. Os autores apresentam proposta de inibição do desenvolvimento da fibrose usando substâncias anti-oxidantes e propõem a dosagem sérica do fator de crescimento TGF- β 1 como marcador de ativação fibroblástica. Os níveis séricos de TGF- β 1 foram reduzidos nos grupos tratados com melatonina e octreotide, porém apenas o grupo melatonina apresentou redução significativa em relação à FP e à quantificação de hidroxiprolina como marcador de síntese de colágeno.⁷²

2.5 Fibrinólise e fibrose peridural

A contribuição da fibrinólise endógena sobre o hematoma epidural que atua como indutor da reação inflamatória precedendo a deposição de fibrina e a formação de FP foi aventada em estudo usando ressonância magnética pós-operatória para avaliar FP em 78 pacientes submetidos a discectomia lombar com seguimento pós-operatório de sete anos. A extensão da cicatriz peridural foi correlacionada diretamente com o desenvolvimento de SPL e com menores concentrações séricas pré-operatórias de ativador de plasminogênio tecidual.⁸

Cekinmenz e cols. testaram terapia fibrinolítica em ratos submetidos a laminectomia. Ativador de plasminogênio tecidual foi aplicado topicamente sobre o sítio cirúrgico na dose de 0,5mg/kg no grupo experimental. Não houve diferença estatística ao analisar os parâmetros de inflamação, necrose e formação de abscesso após 6 semanas da cirurgia.¹⁴

Aplicação tópica de uromixetan como agente de dissecação química de FP foi testada em estudo randomizado envolvendo 30 pacientes submetidos a cirurgia lombar para SPL. A droga, originalmente utilizada como agente mucolítico brônquico, atua separando as fibras de colágeno ao quebrar pontes dissulfídicas entre as cadeias de polipeptídeos. No grupo tratado houve redução significante no tempo cirúrgico e na perda sangüínea.⁷³

2.6 Radioterapia e fibrose peridural

A capacidade de RT em baixas doses inibir a formação de fibrose é conhecida e empregada há décadas sobretudo durante o tratamento de queloides. O mecanismo proposto seria a lesão radioterápica em células mesenquimais pluripotentes estimuladas a proliferar e diferenciar após qualquer trauma tecidual. Redução significativa na extensão de FP, densidade de fibroblastos e envolvimento aracnoide foi obtido utilizando RT (700 cGy) em modelo de laminectomia em ratos. O efeito foi observado independente da irradiação ser realizada 24 horas antes ou depois da cirurgia.⁷⁴

O mesmo grupo testou RT pré e pós-operatória em modelo canino de laminectomia. Após doze semanas do procedimento análise histológica e estudo por RM demonstrou diferença estatística nos grupos irradiados em relação à extensão da FP e densidade de fibroblastos.⁷⁵

Em humanos RT (700 cGy) foi testada em pequeno grupo de 10 pacientes portadores de SPL randomizados de forma duplo-cega para cirurgia isolada ou cirurgia associada a RT pré-operatória. Durante seguimento de 12 meses o grupo tratado com RT apresentou melhores resultados na avaliação usando questionário específico para lombalgia, sendo possível inferir efeito benéfico. O emprego simultâneo de método de barreira para FP (ADCON-L) em todos os casos constitui crítica relevante ao estudo além do número reduzido de pacientes e do curto seguimento.¹⁵

2.7 Imunoterapia e fibrose peridural

A possibilidade de reduzir a formação de FP utilizando agente anti-inflamatório não esteroidal foi testada em coelhos submetidos a laminectomia lombar. Os animais foram

sacrificados e após 14 e 28 dias da cirurgia, estudo histológico usando técnica imunohistoquímica para detecção de fibroblastos demonstrou que o grupo tratado com aceclofenaco (5mg/kg/dia durante 7 dias) apresentou redução de 8% no número de fibroblastos, 47% na extensão da FP aos 14 dias e 41% aos 28 dias.¹³

Evidências clínicas e experimentais demonstraram a propriedade do γ -interferon (γ -IFN) reduzir o desenvolvimento de fibrose em diferentes tecidos e situações patológicas como fibrose pulmonar idiopática, fibrose hepática, esclerodermia e quelóides.^{12, 76, 77}

A modulação imunológica da fibrinogênese envolve equilíbrio entre respostas mediadas por linfócitos T-auxiliares Tipo 1 e linfócitos T-auxiliares Tipo 2. Enquanto a resposta Tipo 1, mediada por interleucinas (IL) como γ -IFN, IL-2, IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral β , promove reparação tecidual com restauração da arquitetura normal; a resposta Tipo-2, mediada por IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, favorece ativação fibroblástica exuberante com deposição de matriz protéica extracelular e fibrinogênese. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que fibrose surge quando ocorre preponderância da resposta Tipo-2.¹²

Em 2008, aplicação tópica de γ -IFN foi testada em modelo de laminectomia em ratos. Os animais foram tratados com doses de 2.000 ou 20.000 U sobre o sítio cirúrgico, durante três dias, por cateter peridural. A análise histológica após seis semanas demonstrou redução significativa na densidade fibroblástica, FP e densidade de células inflamatórias no grupo tratado com menor dose de γ -IFN em comparação ao grupo controle e ao grupo tratado com dose superior. Em virtude da resposta dose independente, os autores recomendaram testar diferentes doses e regimes de administração para elucidar a ação do agente imunomodulador.¹²

2.8 Biopolímero de cana-de-açúcar

A palavra polímero tem origem do grego *poli* (muitos) e *mero* (unidade de repetição). Polímero é uma macromolécula composta por inúmeras unidades de repetição unidas por ligação química covalente. A matéria prima para a produção de um polímero é denominada monômero. Estas macromoléculas são obtidas através de um conjunto de reações químicas que provocam a união de monômeros através de ligação covalente; este processo é denominado polimerização. O termo biopolímero pode ser aplicado para diferentes tipos de polímeros. São considerados biopolímeros os polímeros que são biologicamente ativos, como as proteínas ou polímeros sintéticos utilizados em aplicações biológicas e biomédicas.⁷⁸

O termo biopolímero também tem sido empregado para vários polissacarídeos produzidos por bactérias. Recentemente, surgiu crescente interesse na identificação e isolamento destes microrganismos para a produção industrial de biopolímeros.⁷⁹

A partir de 1990, na Estação Experimental de Cana-de-Açúcar de Carpina da UFPE, a observação da formação de flocos e filmes em tanques de fermentação de álcool despertou o interesse dos pesquisadores pelas propriedades plásticas destas estruturas.^{79, 80}

Microrganismos neste substrato foram isolados e classificados como bactérias do gênero *Zoogloea sp* no Departamento de Antibióticos da UFPE. O meio bioquímico utilizado para a sua identificação foi o GLP, composto pelos seguintes reagentes: glicose (20 g/l), extrato de levedura (5 g/l), peptona (3 g/l) e ágar (15 g/l).^{79, 80}

Pela ação das bactérias isoladas foram obtidas membranas poliméricas quando as colônias eram submetidas a processo controlado em meios de cultura, com diferentes concentrações de melaço de cana-de-açúcar. Posteriormente, por hidrólise, foram identificados diferentes monossacarídeos em sua fração solúvel na seguinte composição: glicose 87,57%; xilose 8,58%; ribose 1,68%; ácido glicurônico 0,83%; manose 0,82%;

arabinose 0,37%; galactose 0,13%; fucose 0,01% e ramnose 0,01%; caracterizando-o como polissacarídeo de diferentes bases monoméricas.^{79, 80}

Esta análise da sua composição química resultou na definição de uma pureza absoluta do exopolissacarídeo, constituído apenas de compostos orgânicos e biocompatíveis sendo insolúvel em água e cerca de 88% solúvel em ácido tricloroacético.⁸⁰

O biopolímero pode ser modelado em diversas formas e texturas (membranas, grânulos, tubos) após esterilização é acondicionado em envelopes de polietileno com solução de álcool isopropílico a 86% ou na forma de gel em seringas para aplicação.⁸⁰

Coelho e cols., em 2002, relataram a realização de estudos experimentais de cicatrização cutânea com a utilização de membranas do polissacarídeo “*in natura*” com resíduos de substratos da cana-de-açúcar. Os resultados foram positivos, com aceleração do processo cicatricial e controle da infecção com efeito bacteriostático e bactericida.⁸¹

Também a partir de 2002, foi desenvolvida no Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco vários ensaios químicos com o objetivo de adequar o BCA em estado de pureza, para diversas aplicações cirúrgicas.⁸²

A biocompatibilidade do BCA foi testada *in vitro* em ensaio comparativo com polipropileno e politetrafluoretileno (polímeros sintéticos com ampla utilização clínica e estabelecida biocompatibilidade). Em meios de cultura, macrófagos alveolares de rato foram expostos aos três polímeros e a citotoxicidade avaliada medindo o índice de adesão, a concentração de óxido nítrico e o percentual de viabilidade celular. Em relação ao índice de adesão e à produção de óxido nítrico não houve diferença entre os grupos. O percentual de viabilidade encontrado foi de 100% no grupo controle, 91,2% para o PTFE, 95,3% para o BCA e 43,6% para o polipropileno. Os achados demonstraram a baixa citotoxicidade do BCA atestando a segurança clínica.^{82, 83}

BCA foi utilizado em diferentes projetos de pesquisa dos programas de pós-graduação da UFPE sendo aplicado no tratamento de feridas cutâneas, regeneração da membrana timpânica, incontinência urinária, hérnias musculares, próteses vasculares (arteriais e venosas) e como substituto de dura-máter craniana. Não há publicações prévias propondo sua utilização como método de prevenir a formação de FP.^{78, 79, 81-86}

3.1 Aspectos éticos

Protocolo experimental detalhado foi submetido à análise do Comitê de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas – CCB, UFPE.

Os experimentos foram iniciados após o parecer favorável do mesmo comitê que atestou obediência às normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e às normas internacionais recomendadas pelo *National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (Ofício nº 163/2009/CEEA, Anexo A).

3.2 Animais

No experimento foram utilizados 32 ratos (*Rattus norvegicus*) linhagem Wistar, adultos (4 meses), fêmeas, peso variando entre 380 e 490g (média 435g), procedentes do biotério do Departamento de Nutrição, UFPE e transferidos para o biotério do Núcleo de Cirurgia Experimental, UFPE. Os animais eram mantidos em gaiolas coletivas, com controle de temperatura e umidade, ciclo dia-noite artificialmente estabelecido em 12 por 12 horas, livre acesso a água e ração padrão para ratos, jejum iniciado 12 horas antes do experimento. Período de observação pré-operatório de duas semanas foi obedecido para garantir o estado de saúde dos animais. Após o procedimento cirúrgico os animais foram transferidos para gaiolas individuais nas mesmas condições ambientais e nutricionais prévias durante 90 dias.

Todos os procedimentos foram efetuados sob supervisão veterinária de acordo com as normas institucionais do Núcleo de Cirurgia Experimental – NCE, Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde – CCS, UFPE.

3.3 Randomização dos grupos

No início de cada experimento, os animais foram distribuídos, por sorteio, em quatro grupos com oito animais cada: Controle, Biopolímero, Ácido láctico e Colágeno.

Os grupos foram submetidos aos mesmos procedimentos diferindo apenas no material interposto entre a dura-máter e os músculos paravertebrais.

3.4 Anestesia

Antibioticoterapia profilática foi administrada via intramuscular 30 minutos antes do procedimento usando cefalotina na dose de 100mg/kg.

Indução anestésica foi obtida com administração intramuscular de ketamina 20mg/kg associada a xylazina 10mg/kg. Para prevenção de bradicardia e redução de secreções respiratórias, atropina 0,044mg/kg foi administrada pela mesma via 10 minutos antes da anestesia.

Após posicionamento em decúbito ventral na mesa operatória, máscara facial foi fixada e oxigênio úmido (3 l/min) fornecido durante todo o experimento.

3.5 Cirurgia

Laminectomia lombar com dimensões padronizadas em 5 mm látero-lateralmente e 20 mm de comprimento crânio-caudal foi realizada usando técnica microscópica. No grupo controle não houve interposição de barreira mecânica entre a dura-máter e os músculos, no grupo Biopolímero aplicou-se membrana de BCA, no grupo Ácido láctico lâmina de

Surgiwrap® (ácido láctico polimerizado em membrana) e no grupo Colágeno Gelfoam® (gelatina suína). Incisão suturada em duas camadas com catgut cromado 3-0 e nylon 4-0.

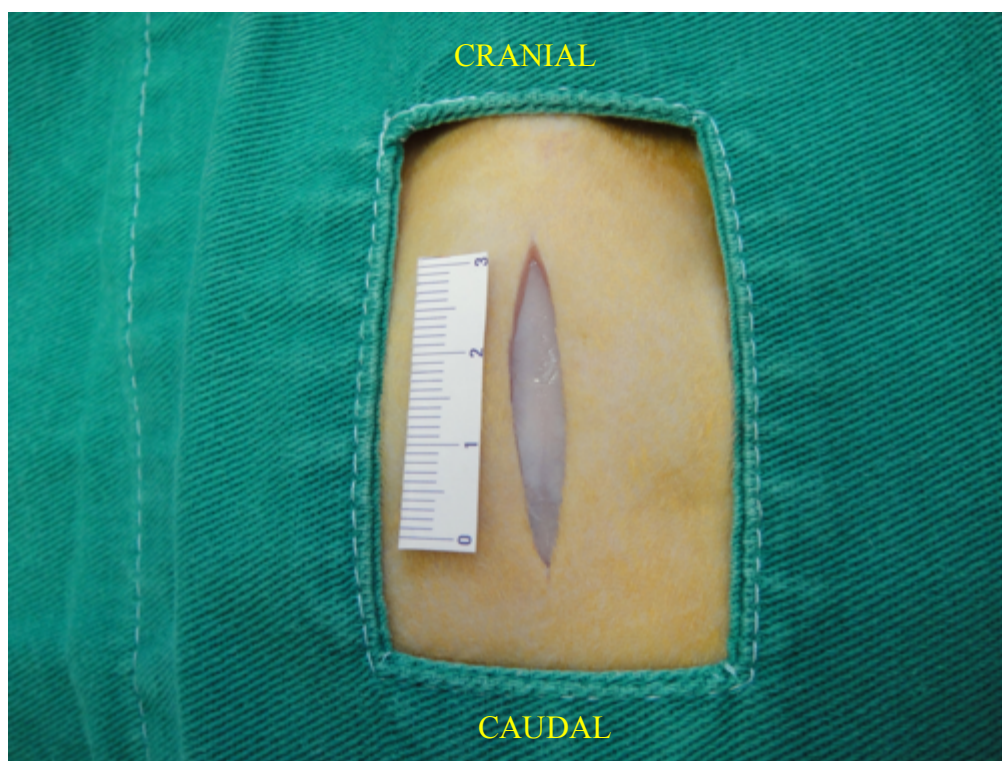


Figura 1: Incisão cutânea após tricotomia.

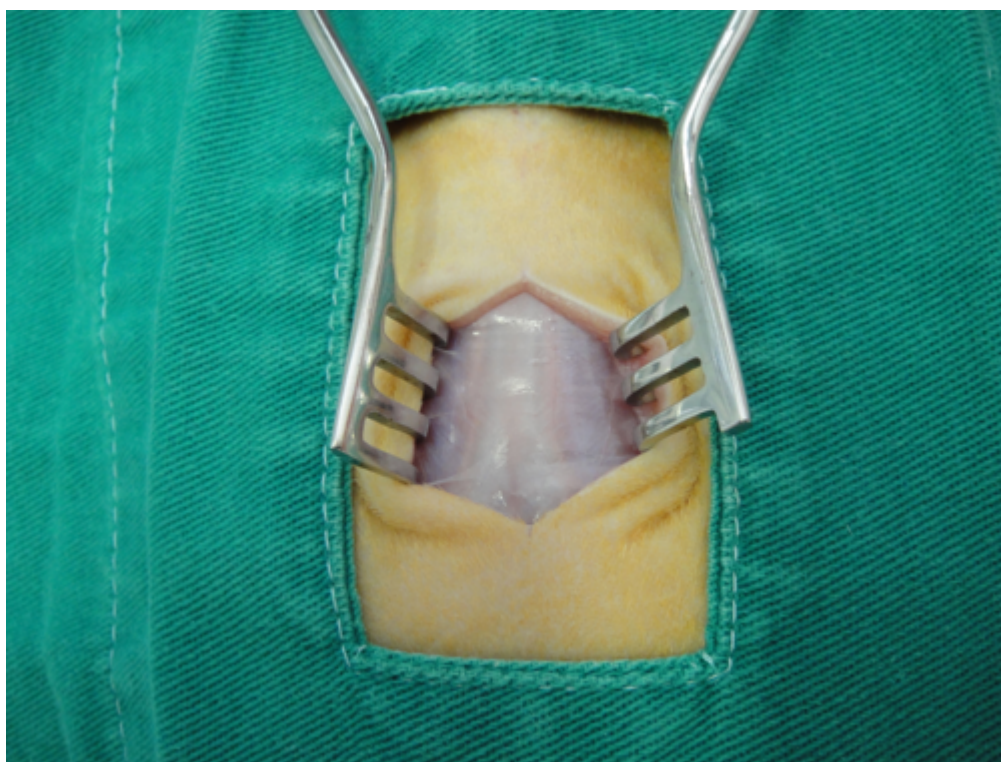


Figura 2: Exposição de fáscia dorsal.

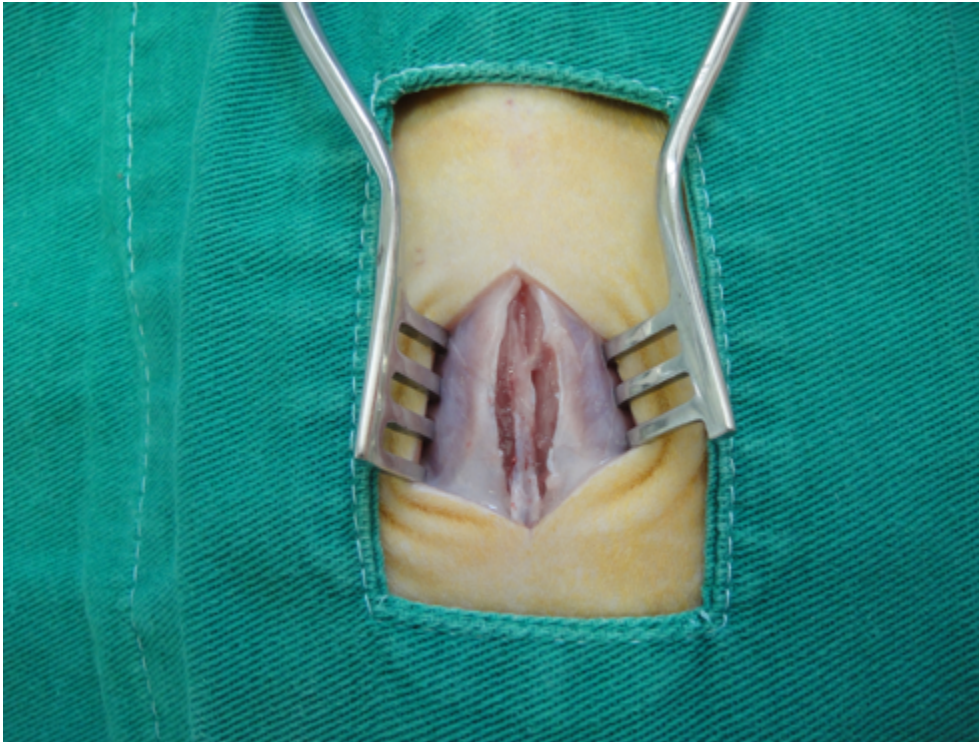


Figura 3: Incisão em fáscia e identificação do ligamento interespinhoso.

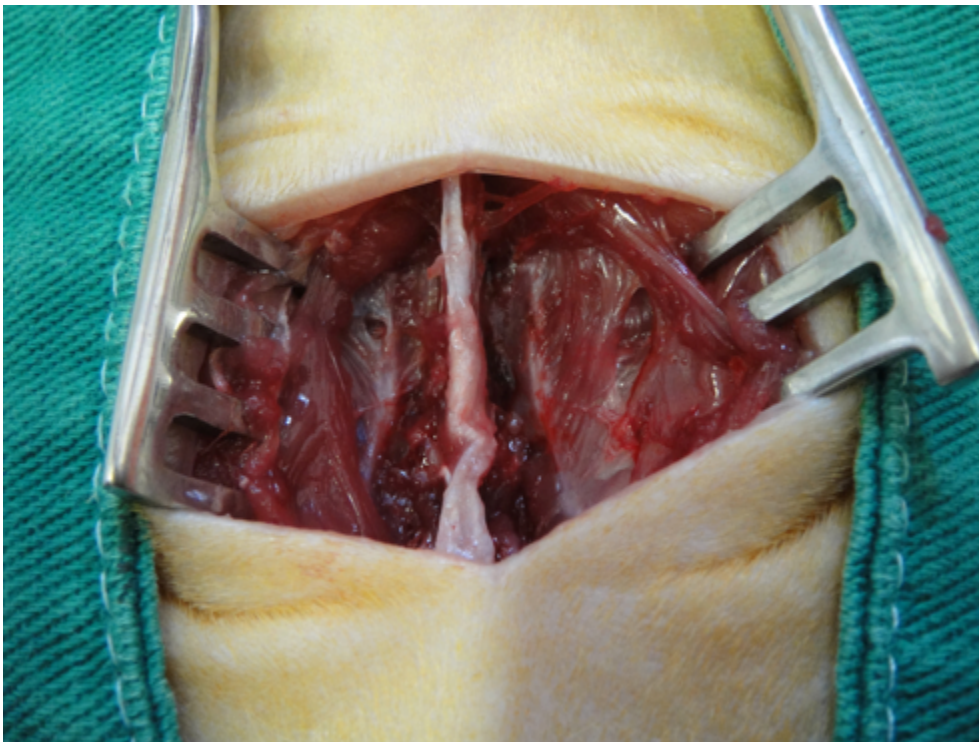


Figura 4: Descolamento dos músculos paravertebrais.

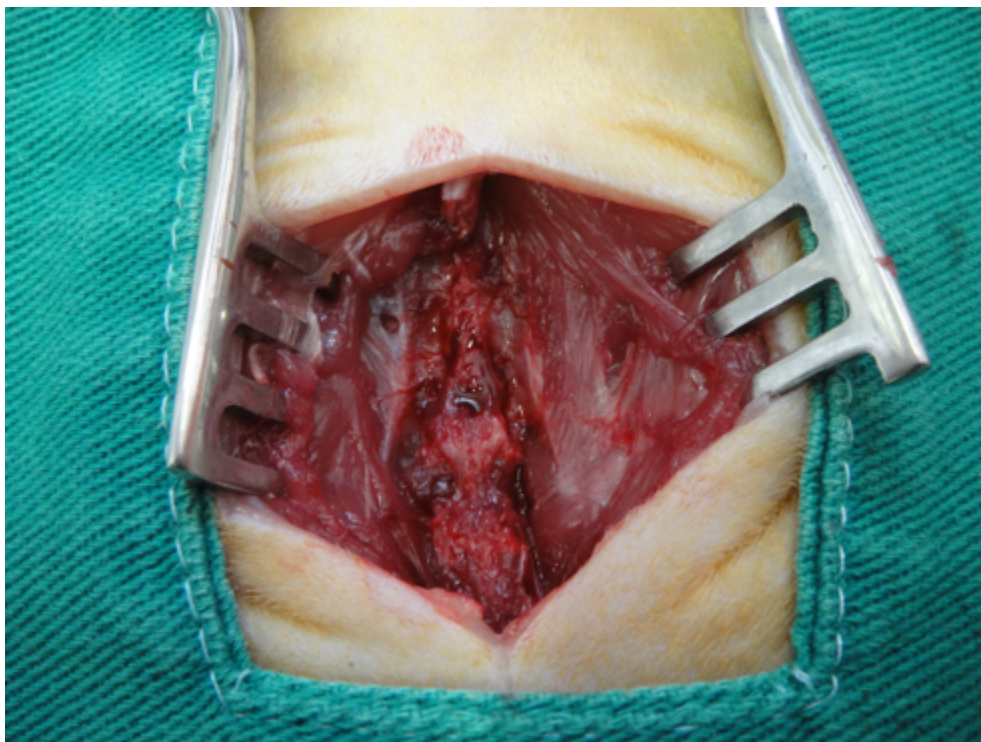


Figura 5: Ressecção dos processos espinhosos.



Figura 6: Laminectomia, *dura-máter, +raiz nervosa.

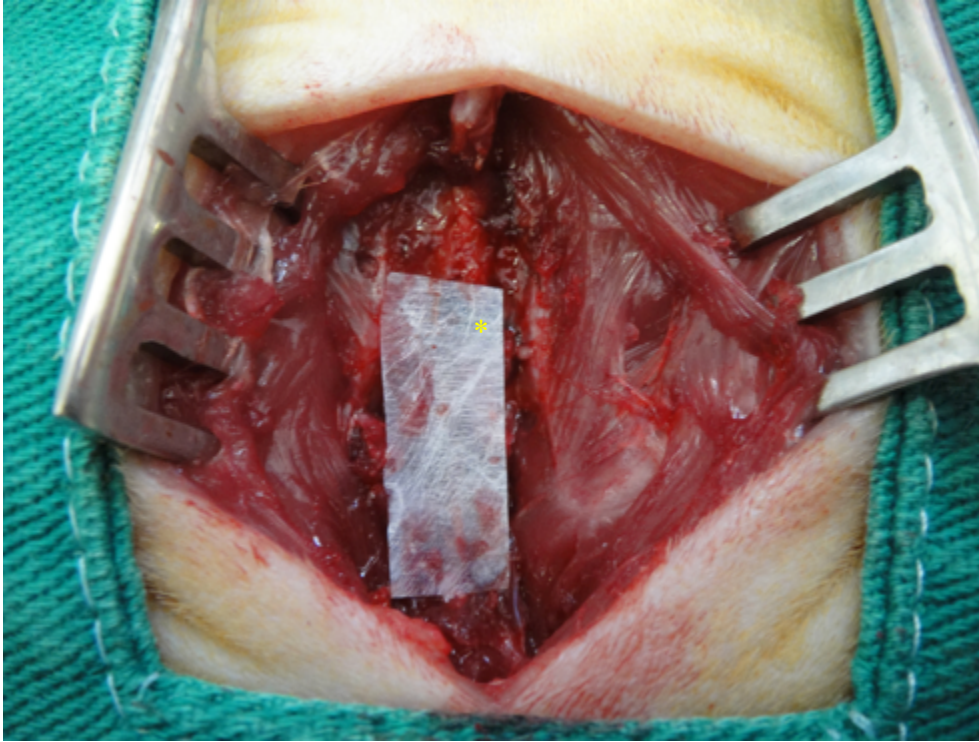


Figura 7: Grupo Biopolímero, *membrana de BCA.

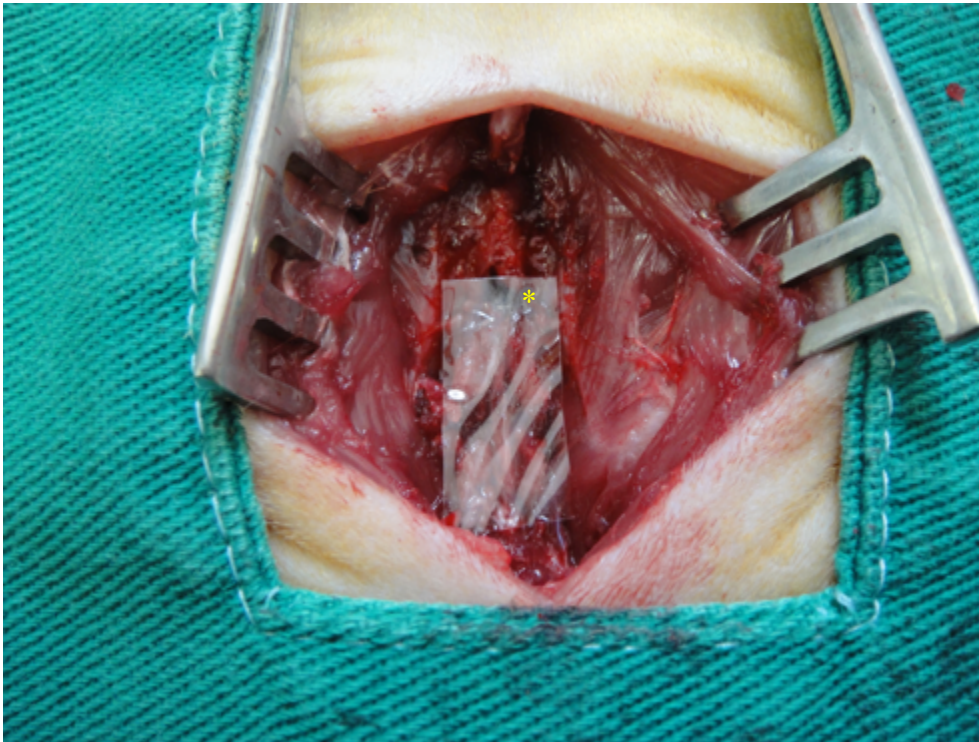


Figura 8: Grupo Ácido Láctico, *membrana de Surgiwrap®.

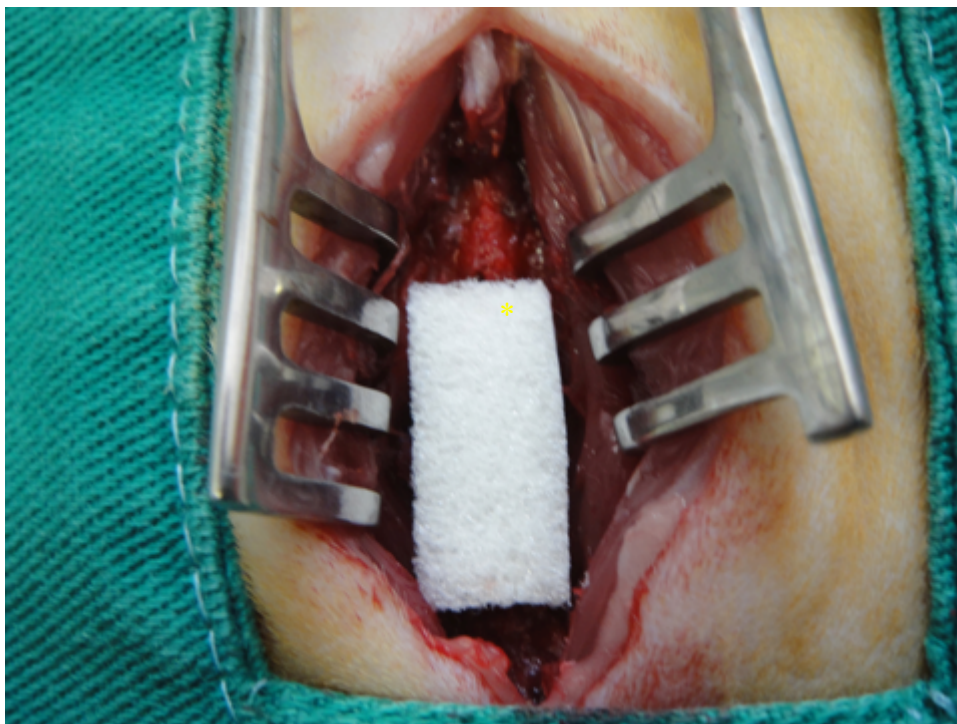


Figura 9: Grupo Colágeno, *membrana de Gelfoam®.



Figura 10: Síntese dos músculos paravertebrais com Catgut cromado 3-0.



Figura 11: Síntese cutânea com Nylon 4-0.

3.6 Término do experimento

Após o período de 90 dias do procedimento cirúrgico, os animais foram mortos por dose letal intramuscular de pentobarbital (60mg/kg). As figuras de 12 a 15 ilustram a remoção em bloco da coluna vertebral lombar e músculos paravertebrais.

Fixação imediata em formalina.



Figura 12: Aspecto final da cicatriz cutânea*.



Figura 13: Após avulsão cutânea foram realizadas incisões paravertebrais, *cicatriz em fáscia.

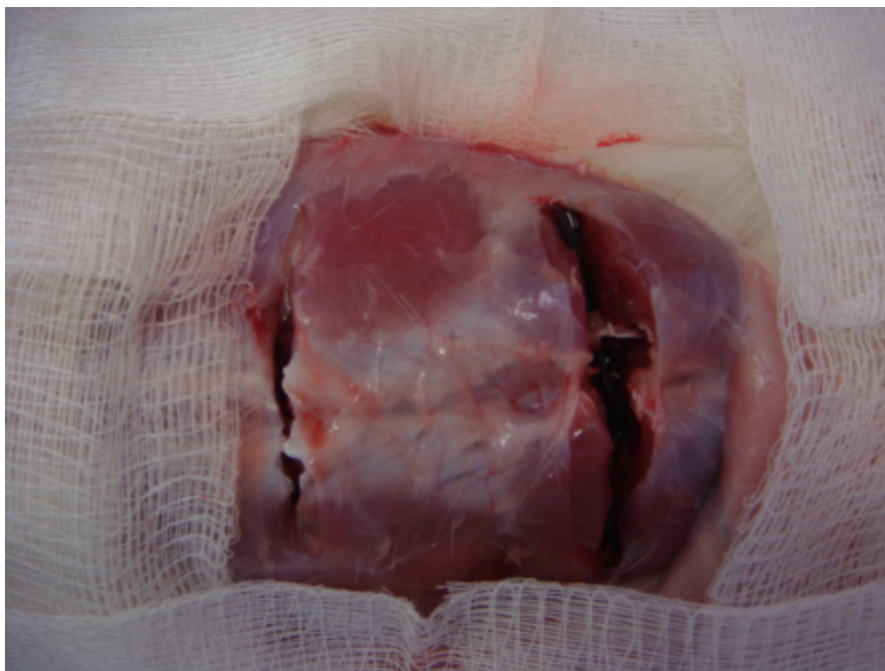


Figura 14: Prolongamento das incisões para retirada da coluna vertebral em bloco.

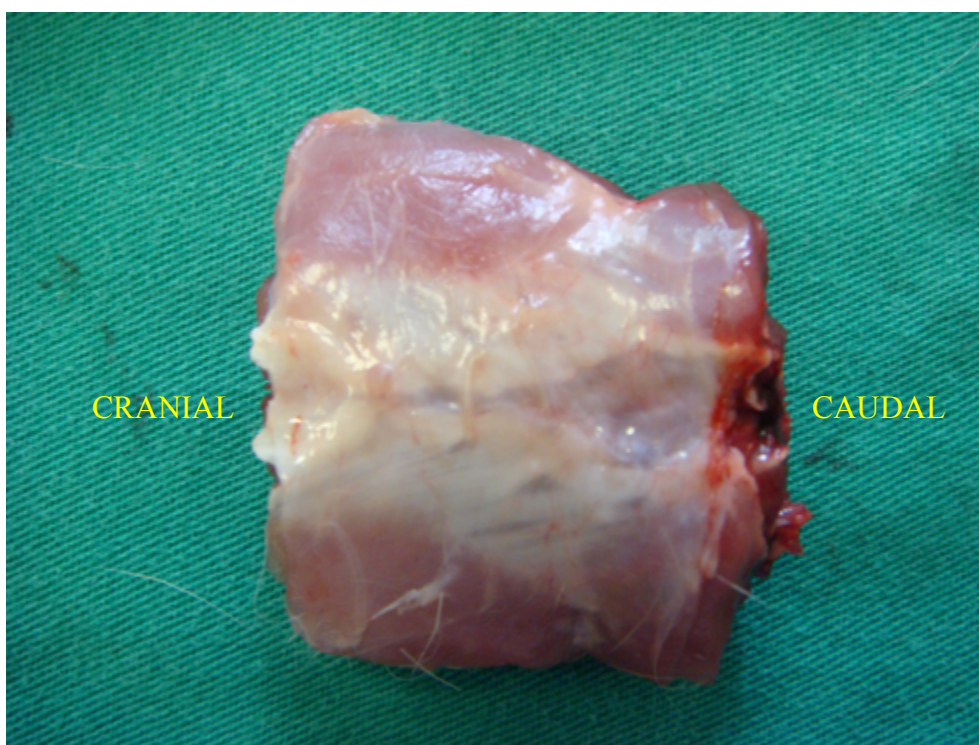


Figura 15: Aspecto final da ressecção em bloco de coluna vertebral e músculos.

3.7 Processamento histológico

Os blocos fixados em formalina foram submetidos a descalcificação usando solução constituída de ácido clorídrico 8% e ácido fórmico 8% na proporção 1:1 durante 24h após o que foram realizadas desidratação e diafanização (inclusão em bloco de parafina).

O bloco foi submetido a cortes padronizados (4 µm) montados em lâmina histológica e corados usando as técnicas de hematoxilina-eosina (HE) e tricrômico de Masson (TM).

3.8 Análise histológica

Cada animal foi estudado em quatro cortes histológicos corados por HE e quatro corados por TM. Notas em escala de intensidade (graduadas de 0 a 3) foram atribuídas para os seguintes parâmetros: reação de corpo estranho, reação de absorção, FP, aderência neural, retração neural e compressão neural (vide tabela 1 a 7). Os parâmetros necrose, abscesso e ingurgitamento venoso peridural foram classificados como ausentes ou presentes. O sistema de análise histológica replicou o usado em estudos prévios de FP experimental em ratos.⁸⁷⁻⁸⁹

Tabela 1: Escala de intensidade.

Escala de Intensidade Adotada						
	<i>Corpo estranho</i>	<i>Absorção</i>	<i>Fibrose peridural</i>	<i>Aderência</i>	<i>Retração</i>	<i>Compressão</i>
0	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente	ausente
1	leve	leve	leve	leve	leve	leve
2	moderada	moderada	moderada	moderada	moderada	moderada
3	intensa	intensa	intensa	intensa	intensa	intensa

Tabela 2: Escala de Intensidade Reação de Corpo Estranho

Escala de Intensidade Reação de Corpo Estranho		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Fenômeno observado de forma eventual
2	moderada	Fenômeno observado em menos de 2/3 do material implantado
3	intensa	Fenômeno observado em mais de 2/3 do material implantado

Tabela 3: Escala de Intensidade Reação de Absorção

Escala de Intensidade Reação de Absorção		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Absorção menor que 1/3 do material implantado
2	moderada	Absorção entre 1/3 e 2/3 do material implantado
3	intensa	Absorção maior que 2/3 do material implantado

Tabela 4: Escala de Intensidade Fibrose Peridural

Escala de Intensidade Fibrose Peridural		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Bandas fibrosas delicadas entre dura e tecido cicatricial
2	moderada	Placa fibrosa espessa em menos de 2/3 da área de laminectomia
3	intensa	Placa fibrosa espessa em mais de 2/3 da área de laminectomia

Tabela 5: Escala de Intensidade Aderência Neural

Escala de Intensidade Aderência Neural		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Adesão medular ou radicular na superfície interna da dura-máter em pontos isolados
2	moderada	Adesão medular ou radicular na superfície interna da dura-máter em menos de 2/3 da área de laminectomia
3	intensa	Adesão medular ou radicular na superfície interna da dura-máter em mais de 2/3 da área de laminectomia

Tabela 6: Escala de Intensidade Retração Neural

Escala de Intensidade Retração Neural		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Retração medular ou radicular em pontos isolados
2	moderada	Retração medular ou radicular em menos de 2/3 da área de laminectomia
3	intensa	Retração medular ou radicular em mais de 2/3 da área de laminectomia

Tabela 7: Escala de Intensidade Compressão Neural

Escala de Intensidade Compressão Neural		
<i>Nota</i>		<i>Descrição</i>
0	ausente	Fenômeno não observado
1	leve	Compressão medular ou radicular em pontos isolados
2	moderada	Compressão medular ou radicular em menos de 2/3 da área de laminectomia
3	intensa	Compressão medular ou radicular em mais de 2/3 da área de laminectomia

As figuras a seguir (16 a 31) ilustram os diversos fenômenos histológicos avaliados.

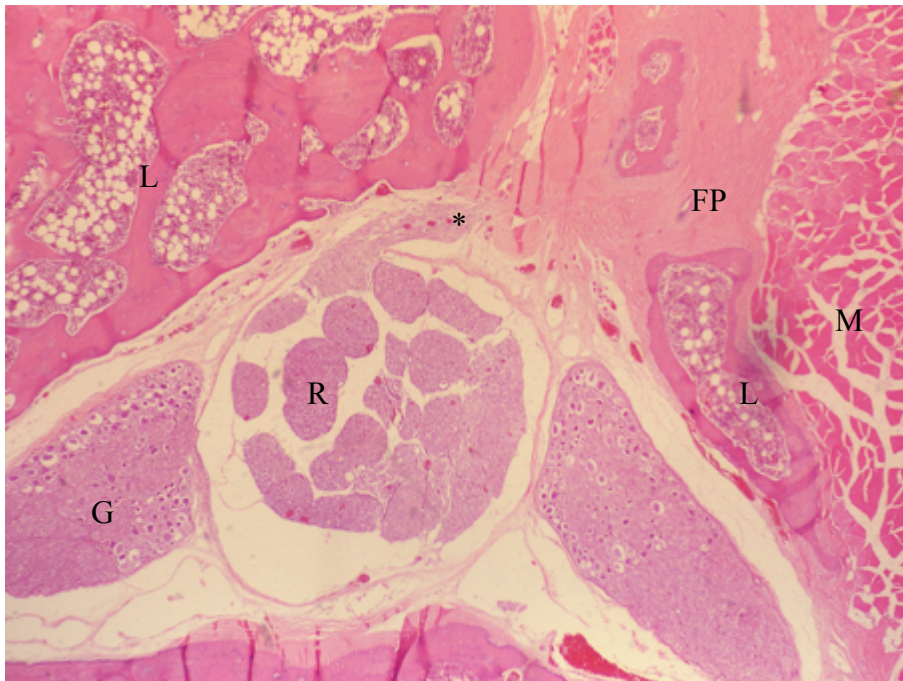


Figura 16: Grupo controle, HE. observar FP e retração neural (*). G, gânglio nervoso. R, raízes. L, borda de laminectomia, M, músculo paravertebral.

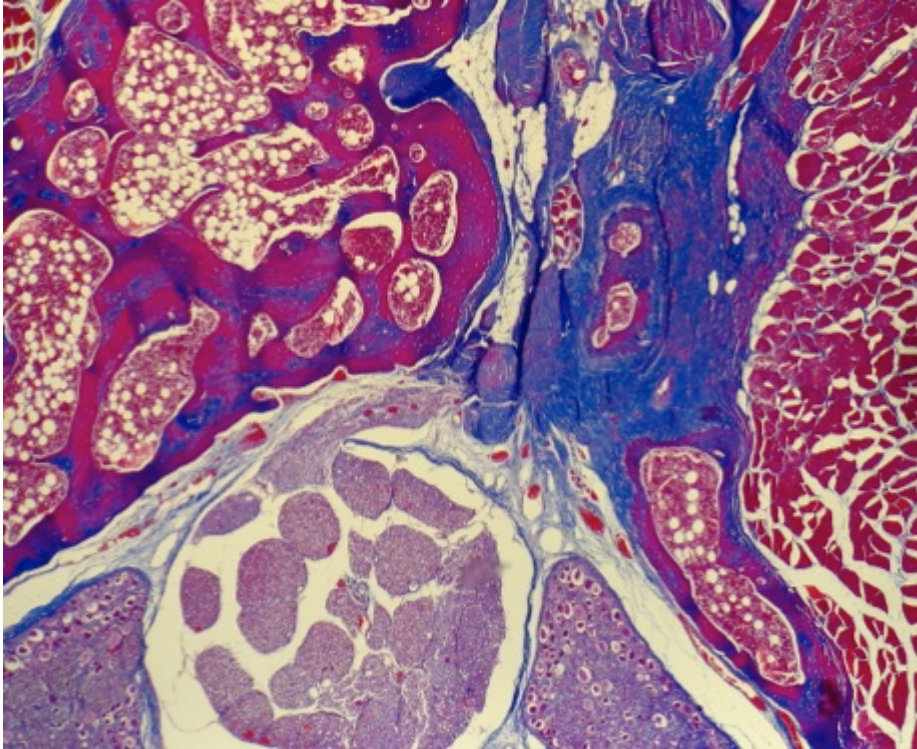


Figura 17: Grupo controle, TM, mesmo corte histológico de Figura 16, observar coloração em azul de fibras maduras de colágeno e tecido de granulação intratecal.

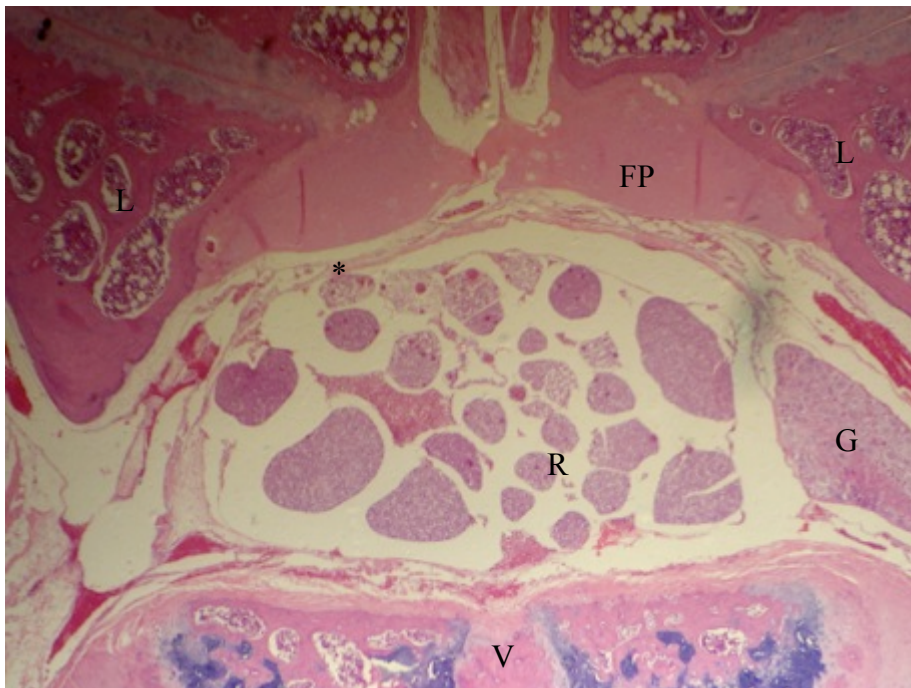


Figura 18: Grupo controle, HE. observar FP e aderência meníngea (*). G, gânglio nervoso. R, raízes. L, borda de laminectomia. V, vértebra.

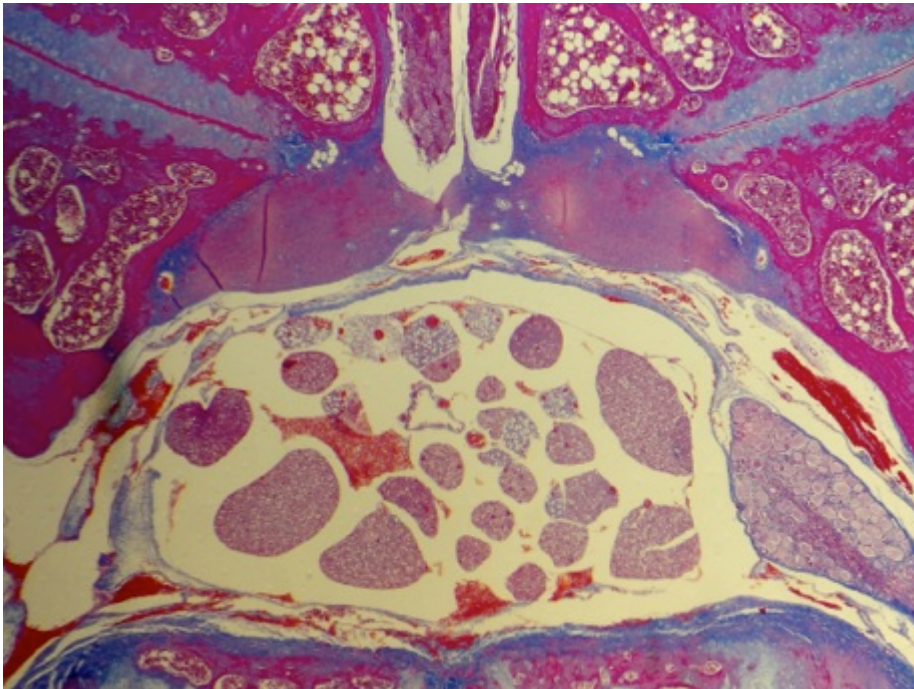


Figura 19: Grupo controle, TM, mesmo corte de figura 18.

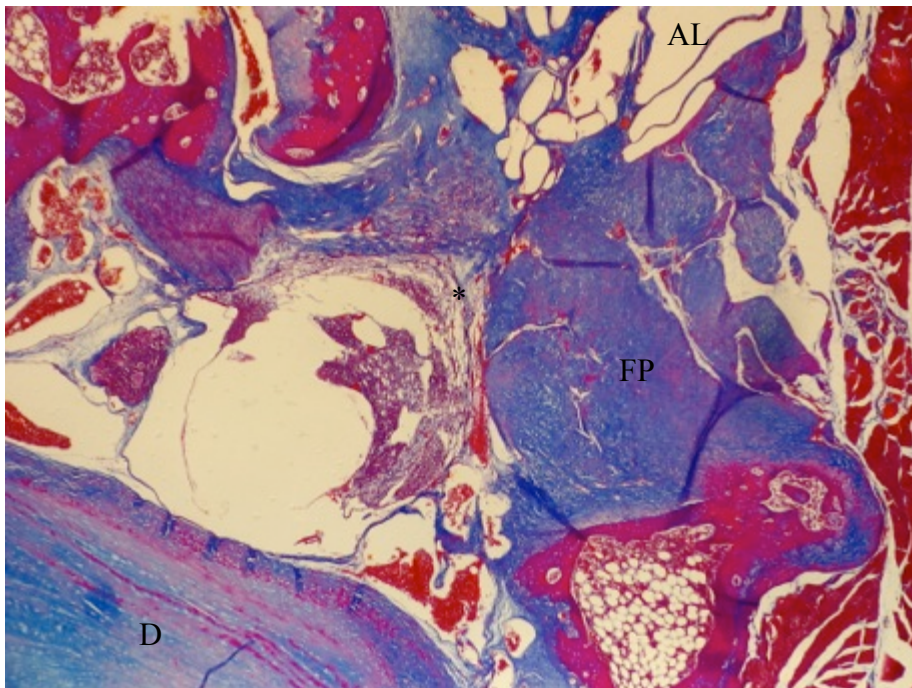


Figura 20: Grupo Ácido Láctico, TM. Observar retração neural (*). D, disco intervertebral.

AL, espaço ocupado por implante de membrana de Ácido Láctico.

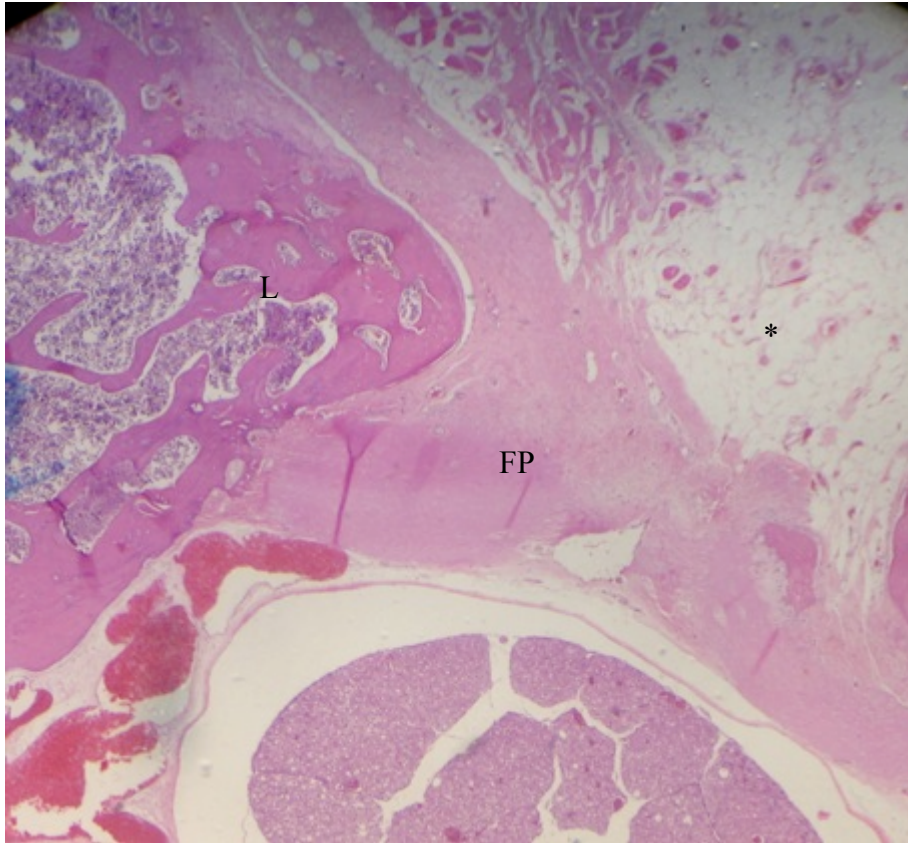


Figura 21: Grupo Colágeno, HE. Observar substituição gordurosa em região do implante (*).

L, borda de laminectomia. FP, fibrose peridural.

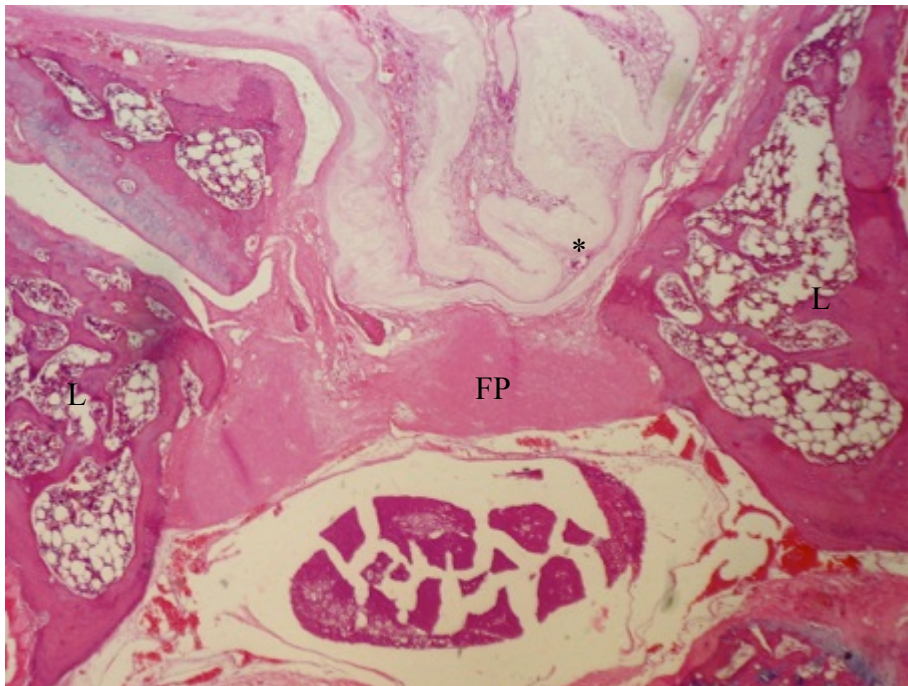


Figura 22: Grupo Biopolímero, HE. Observar mínima absorção do implante (*), apesar da reação de corpo estranho ao redor do mesmo. L, borda de laminectomia, FP, fibrose peridural.

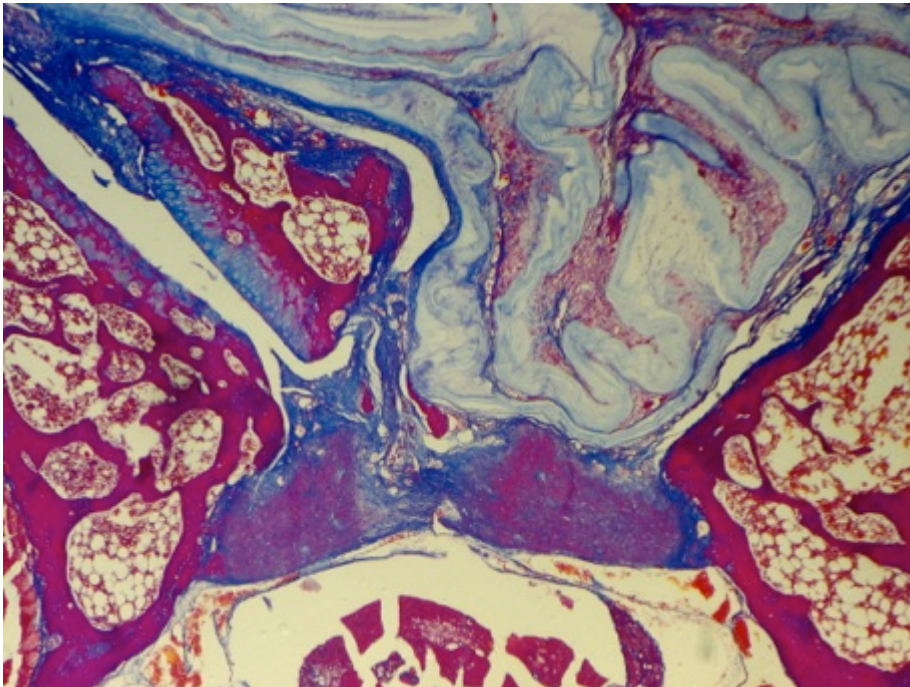


Figura 23: Grupo Biopolímero, TM, mesmo corte histológico de figura 22.

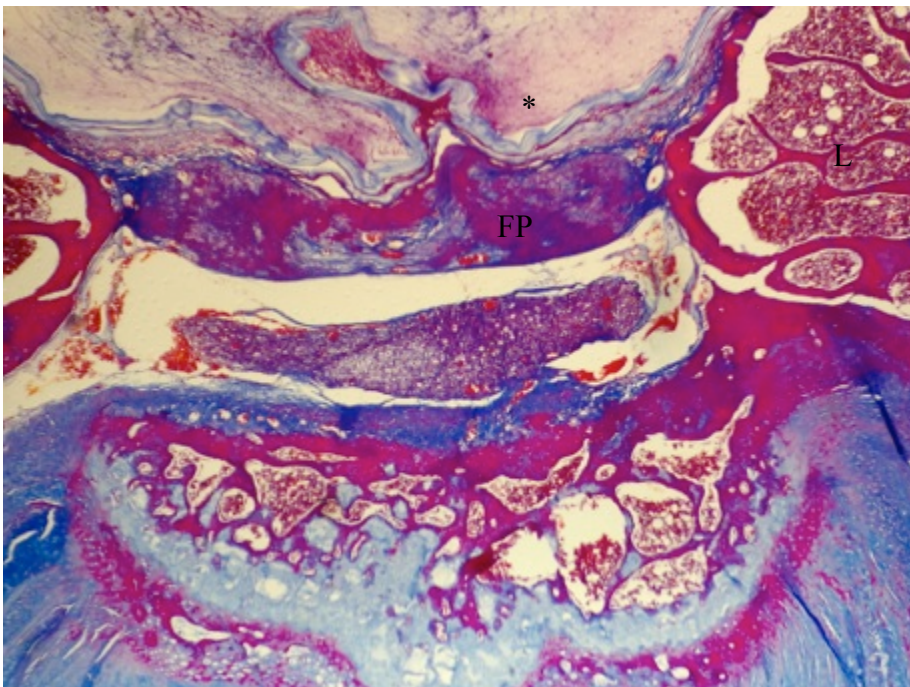


Figura 24: Grupo Biopolímero, TM. Observar abscesso (*) e compressão do canal vertebral.

L, borda de laminectomia. FP, fibrose peridural.

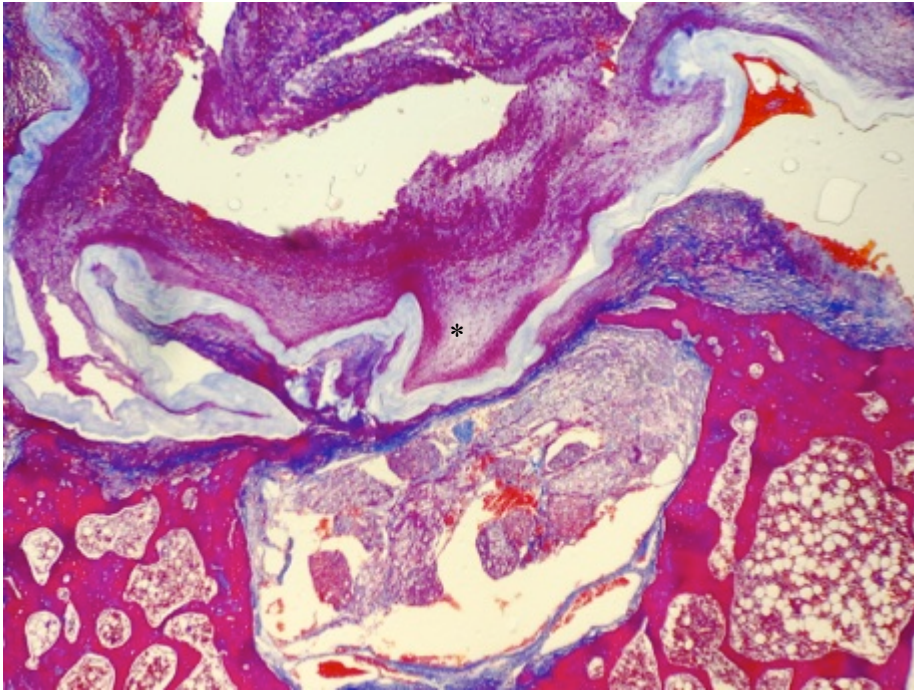


Figura 25: Grupo Biopolímero, TM. Observar Necrose (*) e mínima absorção do material.

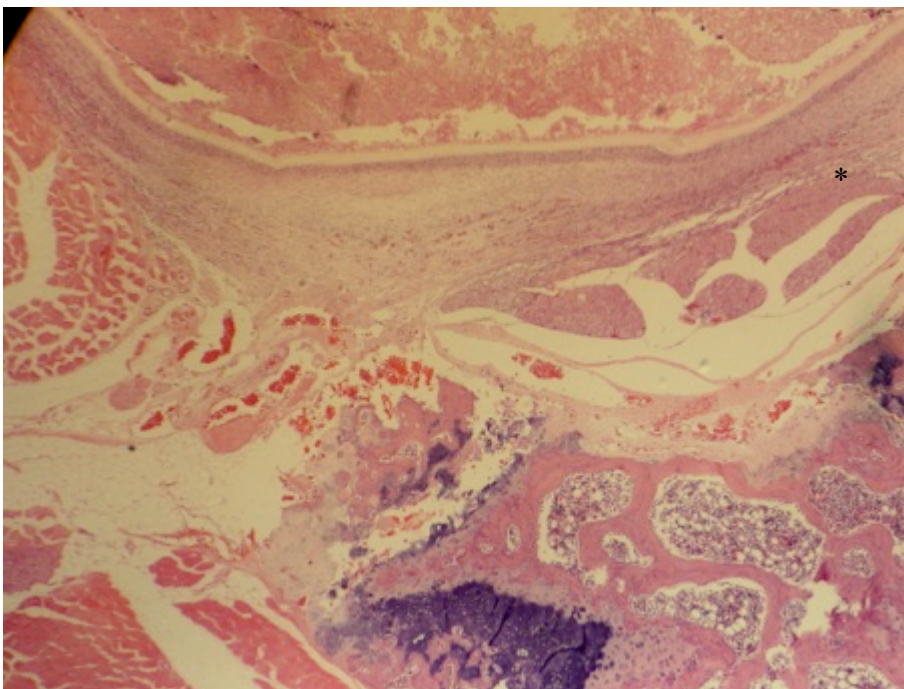


Figura 26: Grupo Biopolímero, HE. Observar aderência neural (*).

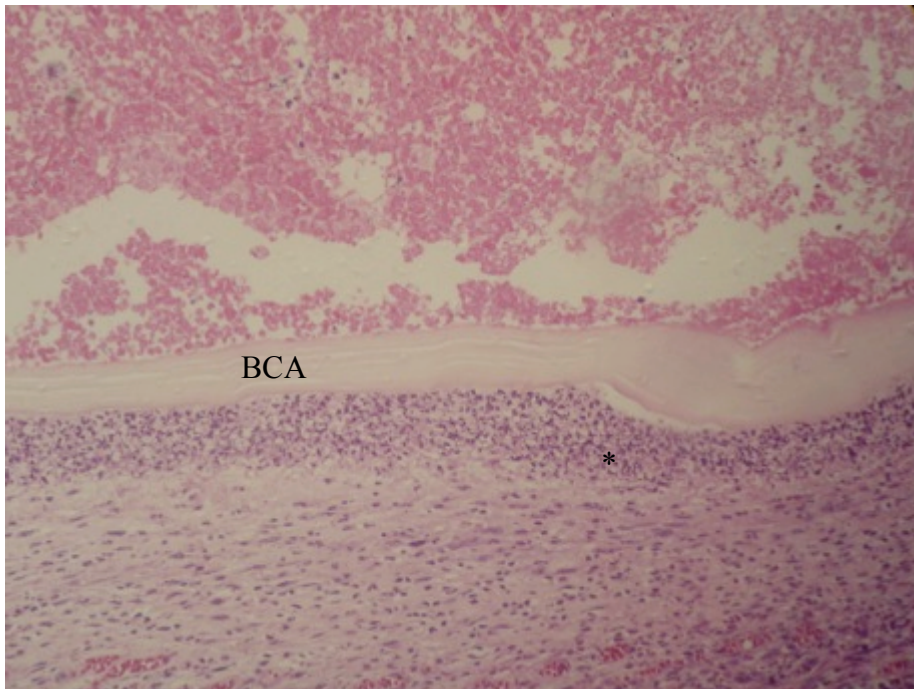


Figura 27: Grupo biopolímero, HE. Observar reação inflamatória exuberante (*). BCA, Biopolímero.

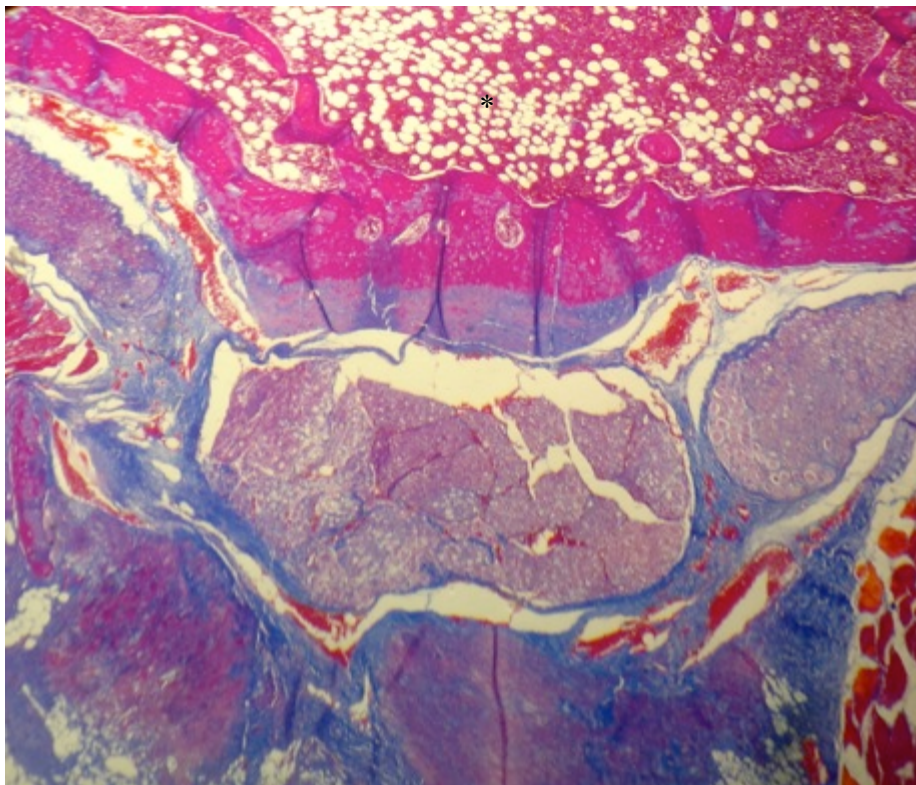


Figura 28: Grupo Colágeno, TM. Observar substituição gordurosa em região do implante (*).

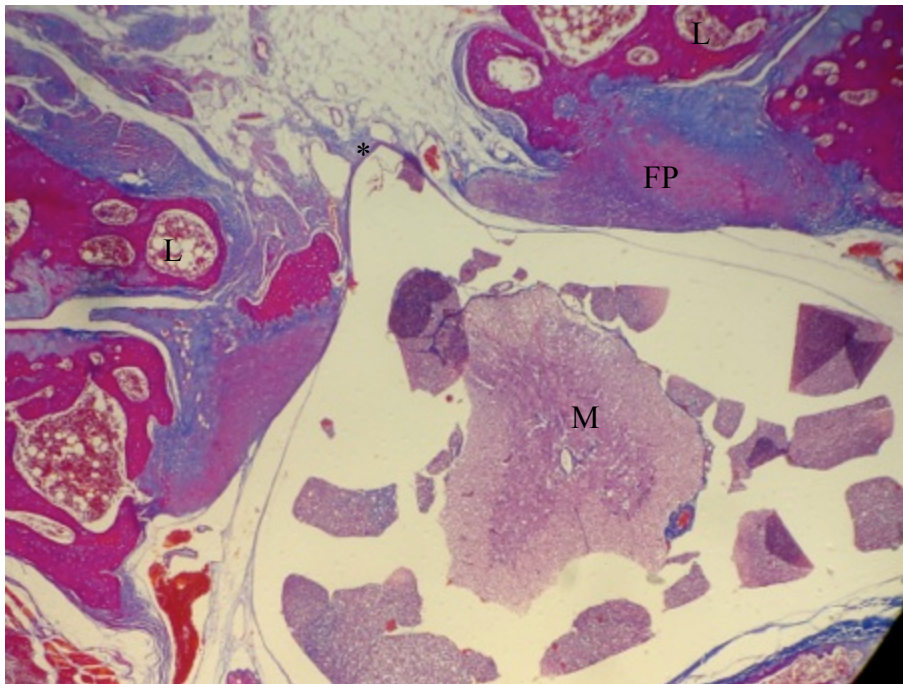


Figura 29: Grupo Colágeno, TM. Observar retração meníngea (*). M, medula espinhal. L, borda de laminectomia. FP, fibrose peridural.

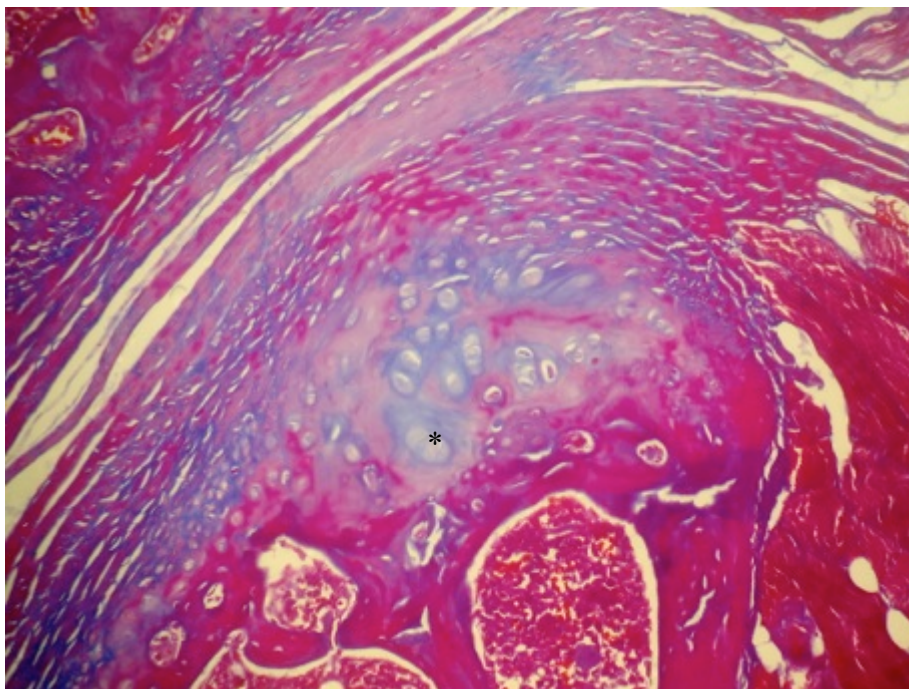


Figura 30: Grupo Colágeno, TM. Reação de absorção (*).

3.9 Análise estatística

As notas atribuídas aos parâmetros reação de corpo estranho, reação de absorção, FP, aderência neural, retração neural e compressão neural foram analisadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

A presença de necrose, abscesso e ingurgitamento venoso foi disposta em tabelas de contingência e analisados pelo teste de Chi-quadrado.

Intervalo de confiança de 95% foi adotado ($p < 0,05$).

3.10 Processamento eletrônico

A editoração eletrônica, bem como o processamento gráfico e estatístico, foram realizados em computador com sistema operacional *MacOS X®*, *Apple Macintosh®*, no qual foram utilizados os pacotes de programas descritos a seguir: para a tabulação dos dados, foi utilizada a planilha eletrônica *Microsoft Excel for Mac 2011®* (*Microsoft Corporation*); para os cálculos estatísticos, o *Graphpad Prism 3.0®* (*Graphpad Software*); para a editoração eletrônica da tese, o *Microsoft Word for Mac 2011®* (*Microsoft Corporation*).

3.11 Normatização das referências bibliográficas

As referências bibliográficas foram manejadas com o programa *EndNote X®* (*Thomson*) obedecendo as normas do Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos.⁹⁰

4.1 Observação clínica pós-operatória

Os animais evoluíram sem intercorrências durante os 90 dias de observação pós-operatória, não foram evidenciadas deiscências ou infecções cirúrgicas superficiais. Comportamento e motricidade permaneceram inalterados em relação ao status pré-operatório.

4.2 Reação de corpo estranho

Não houve diferença entre os grupos. ($p=0,3916$, Kruskal-Wallis).

Tabela 8: Reação de corpo estranho, notas em escala de intensidade.

Reação de Corpo Estranho				
	<i>Controle</i>	<i>Colágeno</i>	<i>Ácido Lático</i>	<i>Biopolímero</i>
	na	1	0	1
	na	0	1	2
	na	0	1	1
	na	0	0	2
	na	0	1	2
	na	0	1	2
	na	0	1	1
	na	1	0	2
Mediana	0	0,25	0,625	1,625
na, não aplicável (ns, $p=0,3916$, Kruskal-Wallis)				

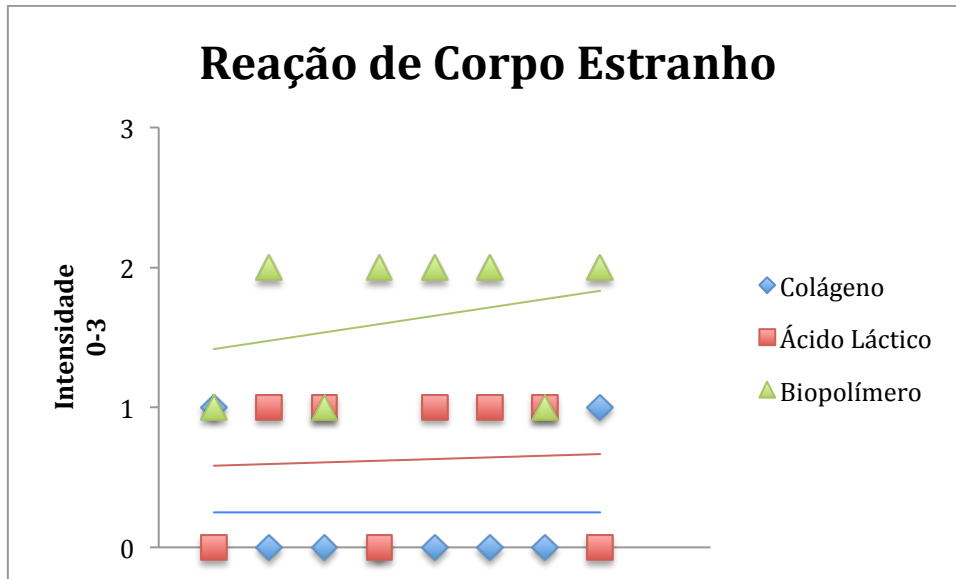


Gráfico 1: Reação de corpo estranho.

4.3 Reação de absorção

Não houve diferença entre os grupos. ($p=0,3916$, Kruskal-Wallis).

Tabela 9: Reação de absorção, notas em escala de intensidade.

Reação de Absorção				
	Controle	Colágeno	Ácido Lático	Biopolímero
	na	3	2	1
	na	2	1	1
	na	2	2	1
	na	3	1	1
	na	3	1	1
	na	3	1	1
	na	3	1	1
	na	3	3	1
Mediana	0	2,75	1,375	1
na, não aplicável (ns, $p=0,3916$, Kruskal-Wallis)				

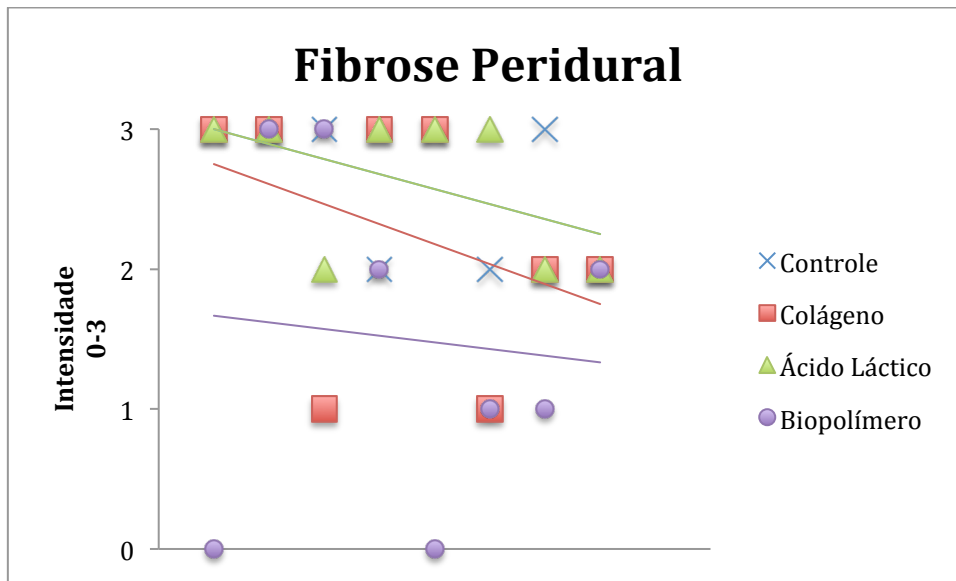


Gráfico 3: Fibrose peridural.

4.5 Aderência neural

Não houve diferença entre os grupos. ($p=0,3916$, Kruskal-Wallis).

Tabela 11: Aderência neural, notas em escala de intensidade.

Aderência neural				
	Controle	Colágeno	Ácido Lático	Biopolímero
	1	1	0	0
	1	3	1	1
	3	0	3	1
	0	0	0	3
	0	0	3	3
	3	1	1	2
	0	1	1	3
	1	1	2	2
Mediana	1,125	0,875	1,375	1,875
(ns, $p=0,3916$, Kruskal-Wallis)				

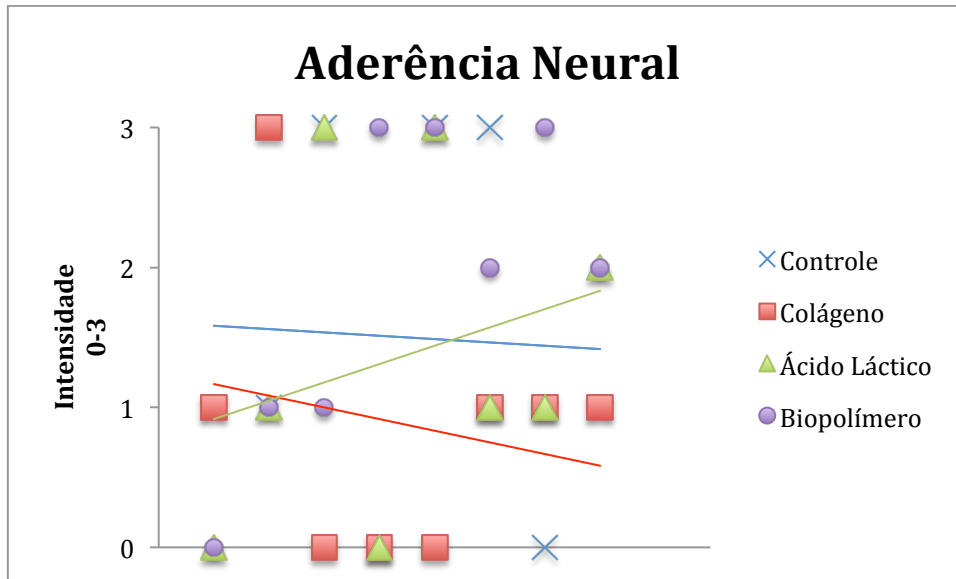


Gráfico 4: Aderência neural.

4.6 Retração neural

Não houve diferença entre os grupos. ($p=0,3916$, Kruskal-Wallis).

Tabela 12: Retração neural, notas em escala de intensidade.

Retração neural				
	Controle	Colágeno	Ácido Lático	Biopolímero
	1	0	0	0
	0	3	1	1
	3	0	3	0
	0	0	0	0
	0	0	3	0
	3	0	0	0
	0	0	0	2
	0	0	0	2
Mediana	0,875	0,375	0,875	0,625
(ns, $p=0,3916$, Kruskal-Wallis)				

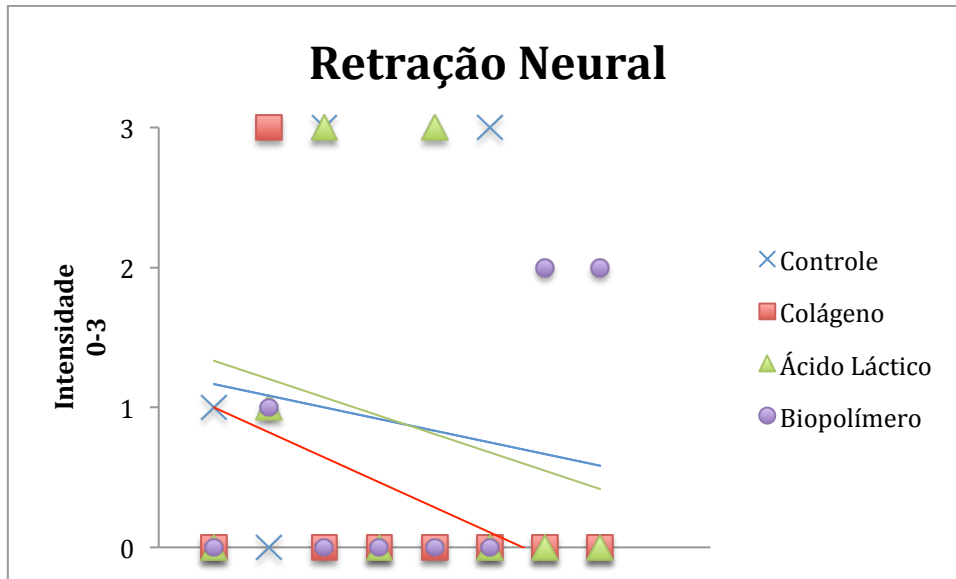


Gráfico 5: Retração neural.

4.7 Compressão neural

Não houve diferença entre os grupos ($p=0,3916$, Kruskal-Wallis), apesar de ser observada apenas no grupo Biopolímero.

Tabela 13: Compressão neural, notas em escala de intensidade.

Compressão neural				
	Controle	Colágeno	Ácido Lático	Biopolímero
	0	0	0	3
	0	0	0	0
	0	0	0	3
	0	0	0	3
	0	0	0	3
	0	0	0	1
	0	0	0	2
	0	0	0	0
Mediana	0	0	0	1,875
(ns, $p=0,3916$, Kruskal-Wallis)				

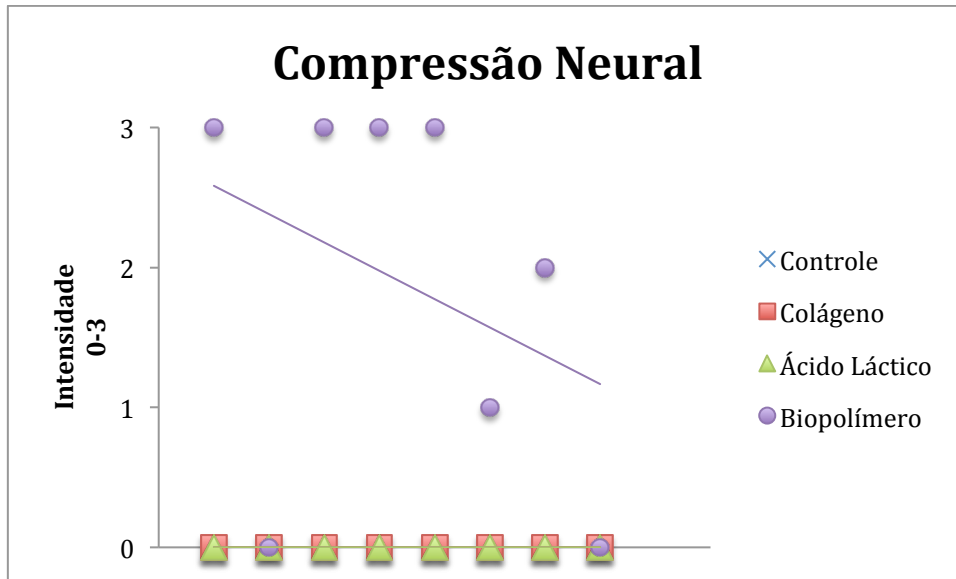


Gráfico 6: Compressão neural.

4.8 Necrose

Em três animais do grupo Biopolímero foi observada a ocorrência de necrose, existindo diferença significativa em comparação aos demais grupos (* $p=0,0192$, χ -quadrado).

Tabela 14: Necrose.

Necrose				
	<i>Controle</i>	<i>Colágeno</i>	<i>Ácido Lático</i>	<i>Biopolímero</i>
Ausente	8	8	8	5
Presente	0	0	0	3
* $p=0,0192$, χ -quadrado				

4.9 Abscesso

Em quatro animais do grupo Biopolímero foi observada a ocorrência de abscesso, existindo diferença significativa em comparação aos demais grupos (**p=0,0033, χ -quadrado).

Tabela 15: Abscesso.

Abscesso				
	<i>Controle</i>	<i>Colágeno</i>	<i>Ácido Láctico</i>	<i>Biopolímero</i>
Ausente	8	8	8	4
Presente	0	0	0	4
**p=0,0033, χ -quadrado				

4.10 Ingurgitamento venoso peridural

Não foi observado ingurgitamento venoso peridural em nenhum caso, não existindo diferença entre os grupos.

Tabela 16: Ingurgitamento venoso peridural.

Ingurgitamento venoso peridural				
	<i>Controle</i>	<i>Colágeno</i>	<i>Ácido Láctico</i>	<i>Biopolímero</i>
Ausente	8	8	8	8
Presente	0	0	0	0
ns, χ -quadrado				

A relevância da contribuição de FP como causa para SPL é objeto de debate contínuo entre os cirurgiões de coluna vertebral em virtude dos múltiplos fatores envolvidos na gênese dos sintomas.⁵ Apesar do diagnóstico de FP ser radiologicamente possível, a correlação clínica dos achados de imagem não está clara colocando em questão o valor diagnóstico e prognóstico desse achado.⁴⁵

O estudo por RM de um largo número de pacientes assintomáticos submetidos a laminectomia poderia elucidar a relação de causalidade entre FP e SPL. Analisando a literatura especificamente sobre essa questão encontram-se dados conflitantes.

Annertz e cols. não demonstraram diferenças entre a presença ou extensão de FP entre pacientes portadores ou não de radiculopatia residual após discectomia lombar. Entretanto o trabalho avaliou apenas oito pacientes assintomáticos usando RM de baixo campo magnético (0,3 Tesla) o que reduz a sensibilidade do método para o diagnóstico de FP.⁴⁷

Ross e cols. em trabalho controlado, prospectivo e multicêntrico envolvendo 197 pacientes submetidos a discectomia lombar, apresentaram associação relevante entre FP diagnosticada por RM e possibilidade de recorrência de sintomas radiculares.⁵¹

Em relação ao modelo animal escolhido torna-se relevante traçar algumas considerações. Para a escolha do *Rattus norvegicus*, linhagem Wistar, como animal de experimentação foram considerados vários fatores como disponibilidade, custo de manutenção, facilidade no manejo, homogeneidade genética, ciclo de vida curto (36 meses) e a existência de vários estudos prévios sobre FP nesse animal. A linhagem Wistar foi desenvolvida em 1906 no *Wistar Institute* por cruzamento consanguíneo consecutivo de ratos albinos. Após 20 gerações de cruzamentos consecutivos, os animais resultantes são denominados isogênicos em virtude de apresentar um índice de homozigose de 99% entre os genes alelos. Esse fator permite a criação de populações estáveis e geneticamente

homogêneas. A ausência de variáveis genéticas torna menor o número amostral mínimo para um experimento, coexistindo apenas as variáveis ambientais ou experimentais.⁹¹

Vários estudos usaram previamente *Rattus norvegicus* como modelo de FP pós-laminectomia, existindo consenso sobre a capacidade de reproduzir o fenômeno biológico e sobre o tempo de espera adotado para o desenvolvimento de cicatriz madura. Apesar de geralmente ser pesquisado a ocorrência de FP de forma quantitativa, pouca atenção tem sido dispensada a outros fenômenos biológicos que podem indicar a biocompatibilidade do material implantado.^{7, 12, 14, 18, 71, 74, 89}

No presente experimento os autores pesquisaram reações histológicas que podem indicar o potencial dos implantes em despertar reação inflamatória aguda ou crônica, além de avaliar a velocidade de degradação dos implantes. A utilização de três materiais com origem e estrutura química distintas (colágeno, ácido láctico e BCA) objetivou estudar a influência da composição do material de barreira nessa reação inflamatória.

Como discutido previamente a importância da FP na gênese dos sintomas encontrados na SPL é ponto de controvérsia, ênfase deveria ser destinada ao diagnóstico diferencial fisiopatogênico da SPL. Os pacientes portadores de SPL encontram-se inseridos em contexto que pode arrolar vários graus de contribuição ou de associação fisiopatológica entre fatores distintos como trauma cirúrgico, técnica cirúrgica, lesão nervosa, instabilidade vertebral, personalidade, ocupação, ganhos secundários e FP.

Evidentemente, nenhum modelo experimental poderá simular a coexistência desses fatores observados em humanos, portanto a análise histológica não deve ser transportada para a prática clínica como verdade absoluta.⁹²

Exemplificando a simultaneidade de fatores etiopatogênicos, a associação entre alterações na drenagem venosa epidural e instabilidade vertebral foi aventada como contribuinte para a gênese de FP.⁵⁰

No presente estudo, não foi possível evidenciar lentificação na drenagem venosa epidural demonstrável pela presença de ingurgitamento venoso. Como explanação para ausência desse achado o emprego de laminectomia limitada com preservação das facetas articulares não gera instabilidade de acordo com modelos biomecânicos como o tradicionalmente estabelecido por Dennis.⁹³

Davis analisou os resultados em série de 984 pacientes seguidos durante 10,8 anos em média. A influência de técnicas cirúrgicas diversas foi minimizada pelo fato de todos serem tratados pelo mesmo cirurgião. A classificação em questionário de independência funcional e econômica⁹⁴ demonstrou resultados satisfatórios em 89% dos casos. Houve associação relevante entre resultados precários, envolvimento em disputas previdenciárias, abuso de drogas e atividade ocupacional com sobrecarga mecânica extenuante.⁹⁵

O agente ideal para prevenir FP deveria apresentar as seguintes características: 1) impedir a adesão do tecido cicatricial à dura-máter; 2) não desenvolver aracnoidite; 3) não evitar a cicatrização de lesões durais; 4) não induzir processo inflamatório e 5) ser substituído por tecido areolar frouxo ao final do processo de cicatrização. A pesquisa de novos materiais para prevenção de FP apresenta relevância pela inexistência desse material ideal.

Entre os implantes já testados o de maior emprego clínico era constituído por gelatina suína em gel sendo denominado comercialmente como ADCON-L®, sigla para controle de adesão lombar em inglês. Apesar de vários estudos experimentais demonstrando redução na ocorrência de FP, a relevância do uso de ADCON-L® foi seriamente questionada após a ausência de resultados benéficos em estudo clínico de 398 pacientes.⁶³

O emprego de ADCON-L® foi associado à ocorrência de hipotensão arterial relevante em alguns casos. O mecanismo proposto seria um efeito vasodilatador e depressor miocárdico resultante da absorção sistêmica do gel, a hipótese foi reforçada por não ser possível demonstrar aumento em marcadores de reação anafilática (triptase mastocitária sérica e metil-

histamina urinária).^{96, 97} Ainda como efeitos adversos do mesmo produto, a perpetuação de lesões durais microscópicas causando fistula liquórica e hipotensão intracraniana foi relatada em nove pacientes.^{69, 70} O produto finalmente sofreu suspensão em sua comercialização pela agência governamental regulatória americana (*FDA US - Food and Drug Administration*) em virtude de contaminação por partículas de alumínio.⁹⁸

O desenvolvimento de novos materiais para emprego cirúrgico em humanos necessita de criteriosa extrapolação dos achados em modelos animais, o material deveria ser testado em humanos antes de sua liberação comercial usando metodologia controlada com resultados quantificados sem a identificação dos grupos estudados, desenho de estudo denominado como aleatório, controlado e “duplo-cego”.

A isenção ética do pesquisador pode ser influenciada pela pressão comercial envolvida no desenvolvimento de novos produtos e no ritmo frenético da “Guerra de Patentes” entre os diversos grupos industriais contribuindo de forma deletéria para o desenvolvimento do conhecimento.

Ioannidis, em relevante ensaio realizou considerações fundamentais sobre a distorção na busca da verdade científica. Partindo da premissa que a veracidade do resultado de uma pesquisa depende do poder do estudo, do viés e do número de outros trabalhos sobre o tema; o autor estabelece situações nas quais a qualidade da “verdade” obtida é questionável. Exemplificando, a chance de um estudo não ilustrar adequadamente a realidade associa-se aos seguintes panoramas: 1) quando os trabalhos prévios no campo de estudo são menores; 2) quando o tamanho dos efeitos observados são menores; 3) quando apesar de existir um grande número de relações em determinado fenômeno, há pré-seleção das relações estudadas; 4) quando há interesses financeiros envolvidos; e 5) quando vários grupos de cientistas estão envolvidos em busca da significância estatística.⁹⁹

Nas últimas décadas ocorreu a disseminação da ideia de acatar resultados estatísticos como verdade matemática, fundamento da linha de raciocínio denominada como “medicina baseada em evidências”. O conceito de interpretação de artigos de pesquisa médicos baseada apenas no valor de p não é apropriado por promover a ilusão de alcançar conclusões produzidas com relativa margem de erro sem considerar informações do universo localizado “fora” do experimento. Em outras palavras, um número não pode exprimir simultaneamente os resultados tardios do experimento e o significado em termos de evidência de resultados isolados.¹⁰⁰

Essa conturbadora possibilidade na qual a maioria dos resultados de pesquisa publicados represente apenas uma acurada mensuração do viés estatístico deve ser considerada durante a análise e/ou planejamento de pesquisas envolvendo potencial emprego clínico.¹⁰¹

A confusa história do produto ADCON-L® que apesar de testado amplamente em animais e humanos acabou por ter sua real eficácia questionada e até mesmo sua comercialização suspensa, ilustra a situação conflitante de “verdade evolutiva” na ciência médica.

A baixa frequência de publicação de estudos negativos descrito como “viés de publicação” retarda a identificação do comportamento biológico real e resulta da preferência dos jornais médicos por trabalhos com resultados estatisticamente significantes e pela reticência dos autores em apresentar dados rotulados como irrelevantes.¹⁰²

Os resultados relatados na presente tese permitem salientar a relevância de discutir o fenômeno FP e a necessidade imperiosa de analisar criteriosamente a estratégia de barreiras mecânicas absorvíveis como método de prevenção.

6 Conclusões

No modelo experimental de laminectomia estudado as membranas absorvíveis empregadas como método de barreira mecânica entre a dura-máter e músculos paravertebrais não apresentaram eficácia em reduzir a ocorrência de fibrose peridural, aderência neural e retração neural.

A membrana de biopolímero de cana-de-açúcar desencadeou fenômenos desfavoráveis (necrose, abscesso e compressão neural) ao seu emprego como prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia.

1. de Girolamo G. Epidemiology and social costs of low back pain and fibromyalgia. *The Clinical journal of pain* 1991;7 Suppl 1:S1-7.
2. Preul MC, Campbell PK, Garlick DS, Spetzler RF. Application of a new hydrogel dural sealant that reduces epidural adhesion formation: evaluation in a large animal laminectomy model. *Journal of neurosurgery* 2010;12(4):381-90.
3. Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg* 1988;69(1):61-71.
4. Ozer AF, Oktenoglu T, Sasani M, et al. Preserving the ligamentum flavum in lumbar discectomy: a new technique that prevents scar tissue formation in the first 6 months postsurgery. *Neurosurgery* 2006;59(1 Suppl 1):ONS126-33; discussion ONS-33.
5. Robertson JT. Role of peridural fibrosis in the failed back: a review. *Eur Spine J* 1996;5 Suppl 1:S2-6.
6. Einhaus SL, Robertson JT, Dohan FC, Jr., Wujek JR, Ahmad S. Reduction of peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy in dogs by a resorbable gel (ADCON-L). *Spine* 1997;22(13):1440-6; discussion 6-7.
7. Topsakal C, Akpolat N, Erol FS, et al. Seprafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg* 2004;101(2):295-302.
8. Dullerud R, Graver V, Haakonsen M, Haaland AK, Loeb M, Magnaes B. Influence of fibrinolytic factors on scar formation after lumbar discectomy. A magnetic resonance imaging follow-up study with clinical correlation performed 7 years after surgery. *Spine* 1998;23(13):1464-9.
9. Rowlingson J. Epidural steroids in treating failed back surgery syndrome. *Anesthesia and analgesia* 1999;88(2):240-2.
10. Dogulu F, Kurt G, Emmez H, et al. Topical mitomycin C-induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. *J Neurosurg* 2003;99(1 Suppl):76-9.
11. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16(9):1525-30.
12. Emmez H, Kardes O, Dogulu F, Kurt G, Memis L, Baykaner MK. Role of antifibrotic cytokine interferon-gamma in the prevention of postlaminectomy peridural fibrosis in rats. *Neurosurgery* 2008;62(6):1351-7; discussion 7-8.
13. Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Spine J* 2008;17(3):451-5.
14. Cekinmez M, Erdogan B, Tufan K, Sarica FB, Ozen O, Caner H. Is topical tissue plasminogen activator application effective on prevention of post-laminectomy epidural fibrosis? An experimental study. *Neurological research* 2009;31(3):322-6.
15. Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Welch WC. Low-dose radiotherapy for the inhibition of peridural fibrosis after reexploratory nerve root decompression for postlaminectomy syndrome. *J Neurosurg* 2003;99(3 Suppl):271-7.
16. Gorgulu A, Simsek O, Cobanoglu S, Imer M, Parsak T. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery. *Neurosurgical review* 2004;27(3):181-4.
17. da Costa RC, Pippi NL, Graca DL, et al. The effects of free fat graft or cellulose membrane implants on laminectomy membrane formation in dogs. *Vet J* 2006;171(3):491-9.
18. Herculano MA, de Tella OI, Jr., Prandini MN, de Seixas Alves MT. [Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using biological sheet in rat model]. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2006;64(2A):259-63.
19. Ivancic GM, Pink PT, Schneider F, Stuecker M, Homann NC, Preidler KW. Prevention of epidural scarring after microdiscectomy: a randomized clinical trial comparing gel and expanded polytetrafluoroethylene membrane. *Eur Spine J* 2006;15(9):1360-6.

20. LaRocca H, MacNab I. The laminectomy membrane. Studies in its evolution, characteristics, effects and prophylaxis in dogs. *J Bone Joint Surg (Br)* 1974;56:545-50.
21. Barberá J, Gonzalez J, Esquerdo J, Broseta J, Barcia-Salorio JL. Prophylaxis of the laminectomy membrane. An experimental study in dogs. *J Neurosurg* 1978;49(3):419-24.
22. Robertson JT, Meric AL, Dohan FC, Jr., Schweitzer JB, Wujek JR, Ahmad S. The reduction of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits by a carbohydrate polymer. *J Neurosurg* 1993;79(1):89-95.
23. Welch WC, Cornwall GB, Toth JM, et al. Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier. *Orthopedics* 2002;25(10 Suppl):s1121-30.
24. Kim KD, Wang JC, Robertson DP, et al. Reduction of leg pain and lower-extremity weakness for 1 year with Oxiplex/SP gel following laminectomy, laminotomy, and discectomy. *Neurosurgical focus* 2004;17(1):ECP1.
25. Klopp LS, Welch WC, Tai JW, Toth JM, Cornwall GB, Turner AS. Use of polylactide resorbable film as a barrier to postoperative peridural adhesion in an ovine dorsal laminectomy model. *Neurosurgical focus* 2004;16(3):E2.
26. Fransen P. Safety of carboxymethylcellulose/polyethylene oxide for the prevention of adhesions in lumbar disc herniation--consecutive case series review. *Annals of surgical innovation and research* 2008;2:2.
27. Alberstone C, Naderi S, Benzel E. History. In: Benzel E, ed. *Spine Surgery Techniques, Complication Avoidance, and Management*. 2 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:1-21.
28. Lang JK, Kolenda H. First appearance and sense of the term "spinal column" in ancient Egypt. *Historical vignette. J Neurosurg* 2002;97(1 Suppl):152-5.
29. Kanter AS, Bradford DS, Okonkwo DO, Rengachary SS, Mummaneni PV. Thoracolumbar spinal deformity: Part I. A historical passage to 1990: historical vignette. *Journal of neurosurgery* 2009;11(6):631-9.
30. Chang A, Lad EM, Lad SP. Hippocrates' influence on the origins of neurosurgery. *Neurosurgical focus* 2007;23(1):E9.
31. Gurunluoglu R, Gurunluoglu A. Paul of Aegina: landmark in surgical progress. *World journal of surgery* 2003;27(1):18-25.
32. Sarrafzadeh AS, Sarafian N, von Gladiss A, Unterberg AW, Lanksch WR. Ibn Sina (Avicenna). Historical note. *Neurosurgical focus* 2001;11(2):E5.
33. Cianchi M. *Leonardo Anatomy*. 1 ed. Prato: Giunti Industrie Grafiche; 1998.
34. Sanan A, Rengachary SS. The history of spinal biomechanics. *Neurosurgery* 1996;39(4):657-68; discussion 68-9.
35. Hayward G. An account of a case of fracture and dislocation of the spine. *New Engl J Med Surg* 1815;4:13.
36. Tyrrel F. Compression of the spinal marrow from displacement of the vertebrae, consequent upon injury. Operation of removing the arch and spinous processes of the twelfth dorsal vertebra. *Lancet* 1827;11:685-8.
37. Smith A. Account of a case in which portions of three dorsal vertebrae were removed for the relief of paralysis from fracture, with partial success. *North Am Med Surg* 1829;8:94-7.
38. Gilmore OJ. 150 years after. A tribute to Joseph Lister. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1977;59(3):199-204.
39. Adams AK. The delayed arrival: from Davy (1800) to Morton (1846). *Journal of the Royal Society of Medicine* 1996;89(2):96P-100P.
40. Tan TC, Black PM. Sir Victor Horsley (1857-1916): pioneer of neurological surgery. *Neurosurgery* 2002;50(3):607-11; discussion 11-2.

41. Dandy WE. Loose cartilage from intervertebral disk simulating tumor of the spinal cord. By Walter E. Dandy, 1929. *Clinical orthopaedics and related research* 1989(238):4-8.
42. Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal cord. *New Engl J Med* 1934;211:210-4.
43. Mixter WJ. Rupture of the Lumbar Intervertebral Disk: an Etiologic Factor for So-Called "Sciatic" Pain. *Annals of surgery* 1937;106(4):777-87.
44. Yasargil M. Microsurgical operation of herniated lumbar disc. *Adv neurosurg* 1977;4:81.
45. Coskun E, Suzer T, Topuz O, Zencir M, Pakdemirli E, Tahta K. Relationships between epidural fibrosis, pain, disability, and psychological factors after lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2000;9(3):218-23.
46. Bundschuh CV, Modic MT, Ross JS, Masaryk TJ, Bohlman H. Epidural fibrosis and recurrent disk herniation in the lumbar spine: MR imaging assessment. *Ajr* 1988;150(4):923-32.
47. Annertz M, Jonsson B, Stromqvist B, Holtas S. No relationship between epidural fibrosis and sciatica in the lumbar postdiscectomy syndrome. A study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in symptomatic and asymptomatic patients. *Spine* 1995;20(4):449-53.
48. North RB, Campbell JN, James CS, et al. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery* 1991;28(5):685-90; discussion 90-1.
49. Markwalder TM, Battaglia M. Failed back surgery syndrome. Part I: Analysis of the clinical presentation and results of testing procedures for instability of the lumbar spine in 171 patients. *Acta neurochirurgica* 1993;123(1-2):46-51.
50. Bezer M, Gokkus K, Kocaoglu B, Guven O. The influence of vertebral instability on peridural circulation and concomitant peridural fibrosis formation. *Eur Spine J* 2006;15(6):959-64.
51. Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery* 1996;38(4):855-61; discussion 61-3.
52. Nygaard OP, Kloster R, Dullerud R, Jacobsen EA, Mellgren SI. No association between peridural scar and outcome after lumbar microdiscectomy. *Acta neurochirurgica* 1997;139(12):1095-100.
53. Ross JS, Obuchowski N, Zepp R. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over a 1-year period. *Ajnr* 1998;19(1):183-6.
54. BenDebba M, Augustus van Alphen H, Long DM. Association between peridural scar and activity-related pain after lumbar discectomy. *Neurological research* 1999;21 Suppl 1:S37-42.
55. Maroon JC, Abla A, Bost J. Association between peridural scar and persistent low back pain after lumbar discectomy. *Neurological research* 1999;21 Suppl 1:S43-6.
56. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17(1):45-56.
57. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66(8):271-3.
58. Hansen FR, Biering-Sorensen F, Schroll M. Minnesota Multiphasic Personality Inventory profiles in persons with or without low back pain. A 20-year follow-up study. *Spine* 1995;20(24):2716-20.
59. Keller JT, Dunsker SB, McWhorter JM, Ongkiko CM, Saunders MC, Mayfield FH. The fate of autogenous grafts to the spinal dura. An experimental study. *J Neurosurg* 1978;49(3):412-8.

60. Jensen TT, Asmussen K, Berg-Hansen EM, et al. First-time operation for lumbar disc herniation with or without free fat transplantation. Prospective triple-blind randomized study with reference to clinical factors and enhanced computed tomographic scan 1 year after operation. *Spine* 1996;21(9):1072-6.
61. Kanamori M, Kawaguchi Y, Ohmori K, Kimura T, Md HT, Matsui H. The fate of autogenous free-fat grafts after posterior lumbar surgery: part 1. A postoperative serial magnetic resonance imaging study. *Spine* 2001;26(20):2258-63.
62. Kanamori M, Kawaguchi Y, Ohmori K, Kimura T, Tsuji H, Matsui H. The fate of autogenous free-fat grafts after posterior lumbar surgery: part 2. Magnetic resonance imaging and histologic studies in repeated surgery cases. *Spine* 2001;26(20):2264-70.
63. Richter HP, Kast E, Tomczak R, Besenfelder W, Gaus W. Results of applying ADCON-L gel after lumbar discectomy: the German ADCON-L study. *J Neurosurg* 2001;95(2 Suppl):179-89.
64. Liu S, Boutrand JP, Tadie M. Use of a collagen-based sealant to prevent in vivo epidural adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):61-7.
65. Liu S, Boutrand JP, Bittoun J, Tadie M. A collagen-based sealant to prevent in vivo reformation of epidural scar adhesions in an adult rat laminectomy model. *J Neurosurg* 2002;97(1 Suppl):69-74.
66. Alkalay RN, Kim DH, Urry DW, Xu J, Parker TM, Glazer PA. Prevention of postlaminectomy epidural fibrosis using bioelastic materials. *Spine* 2003;28(15):1659-65.
67. Welch WC, Thomas KA, Cornwall GB, et al. Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier. *J Neurosurg* 2002;97(4 Suppl):413-22.
68. Ronnberg K, Lind B, Zoega B, et al. Peridural scar and its relation to clinical outcome: a randomised study on surgically treated lumbar disc herniation patients. *Eur Spine J* 2008;17(12):1714-20.
69. Le AX, Rogers DE, Dawson EG, Kropf MA, De Grange DA, Delamarter RB. Unrecognized durotomy after lumbar discectomy: a report of four cases associated with the use of ADCON-L. *Spine* 2001;26(1):115-7; discussion 8.
70. Hieb LD, Stevens DL. Spontaneous postoperative cerebrospinal fluid leaks following application of anti-adhesion barrier gel: case report and review of the literature. *Spine* 2001;26(7):748-51.
71. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N. Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg* 2004;100(1 Suppl Spine):52-5.
72. Erol FS, Kavakli A, Ilhan N, Ozercan IH, Sarsilmaz M. Effects of melatonin and octreotide on peridural fibrosis in an animal model of laminectomy. *Turkish neurosurgery* 2010;20(1):50-6.
73. Denaro V, Di Martino A, Longo UG, et al. Effectiveness of a mucolytic agent as a local adjuvant in revision lumbar spine surgery. *Eur Spine J* 2008;17(12):1752-6.
74. Gerszten PC, Moossy JJ, Bahri S, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery* 1999;44(3):597-602; discussion -3.
75. Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Gerszten K, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery* 2000;46(6):1478-85.
76. Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, et al. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1996;23(5):1189-99.

77. Broker BJ, Rosen D, Amsberry J, et al. Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study. *The Laryngoscope* 1996;106(12 Pt 1):1497-501.
78. Vilar F, Vasconcelos G, Lima R, Lima S, Aguiar J. Um novo material para tratamento da incontinência urinária: estudo em ratas. *Acta Cir Bras* 2005;20(1):319.
79. Petherson-Beedle M, Kennedy J, Melo F, Lloyd L. A cellulosic expolissacaride produced from sugarcane molasses by a *Zoogloae sp.* *Carbohydrate Polymers* 2000;42:375-83.
80. Wujek JR, Ahmad S, Harel A, Maier KH, Roufa D, Silver J. A carbohydrate polymer that effectively prevents epidural fibrosis at laminectomy sites in the rat. *Exp Neurol* 1991;114(2):237-45.
81. Coelho M, Carrazoni P, Monteiro V, Melo F, Mota R, Filho F. Biopolímero produzido a partir da cana-de-açúcar para cicatrização cutânea. *Acta Cir Bras* 2002;17(1):11-3.
82. Lima F, Lima J, Hirakawa P, Medeiros Jr. M, Lima F, Aguiar J. Resposta inflamatória a membranas de biopolímero de cana-de-açúcar e telas de polipropileno implantadas no peritônio parietal de ratos. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 2005;50(1):37-40.
83. Castro C, Aguiar J, Melo F, Silva W, Marques E, Silva D. Citotoxicidade de biopolímero de cana-de-açúcar. *An Fac Med Univ Fed Pernamb* 2004;49(2):119-23.
84. Melo F. Contribuição ao estudo cinético da produção de polissacarídeo extracelular por *Zoogloea sp* em melaço de cana-de-açúcar. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2003.
85. Aguiar J, Marques E, Coelho A, Rossiter R, Melo R. Sugarcane biopolymer patch in femoral artery angioplasty in dogs
. *Acta Cir Bras* 2007;22:77-81.
86. Lima FMT. Membrana de biopolímero de cana-de-açúcar como substituto de duramáter em ratos Wistar. Recife: UFPE; 2008.
87. Jacobs RR, McClain O, Neff J. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine* 1980;5(3):223-9.
88. He Y, Revel M, Loty B. A quantitative model of post-laminectomy scar formation. Effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Spine* 1995;20(5):557-63; discussion 79-80.
89. Hinton JL, Jr., Warejcka DJ, Mei Y, et al. Inhibition of epidural scar formation after lumbar laminectomy in the rat. *Spine* 1995;20(5):564-70; discussion 79-80.
90. ICMJE. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. 2003.
91. Ferreira L, Hochman B, Barbosa M. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras* 2005;20:28-34.
92. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS medicine*;7(3):e1000245.
93. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine* 1983;8(8):817-31.
94. Prolo DJ, Oklund SA, Butcher M. Toward uniformity in evaluating results of lumbar spine operations. A paradigm applied to posterior lumbar interbody fusions. *Spine* 1986;11(6):601-6.
95. Davis RA. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. *J Neurosurg* 1994;80(3):415-21.
96. Kalogrianitis S, Barrett P, Shackelford I. ADCON-L and hypotension during lumbar microdiscectomy. *British journal of anaesthesia* 2001;87(5):770-1.
97. McAuley D, Russell C, Farling P. Adcon -L gel and intraoperative hypotension during lumbar discectomy. *British journal of neurosurgery* 2004;18(2):180-2.
98. FDA. Adcon-L and Adcon-T/N sterile. In. Cincinnati, Ohio; 2001.

99. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS medicine* 2005;2(8):e124.
100. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Annals of internal medicine* 1999;130(12):995-1004.
101. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor. *Annals of internal medicine* 1999;130(12):1005-13.
102. Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod MR. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS biology*;8(3):e1000344.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Ofício nº 163/2009/CEEA

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Recife, 17 de junho de 2009.

Ofício nº 163/09

Da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFPE
Para: **Profº: Joacil Carlos da Silva Júnior**
Departamento de Neuropsiquiatria - CCS
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076. 007168 / 2009 - 12

Os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado “ *Prevenção de fibrose peridural pós-laminectomia utilizando biopolímero de cana-de-açúcar.*”

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais realizados.

Atenciosamente,

Maria Teresa Jansen
Prta. Maria Teresa Jansen
Presidente do CEEA
UFPE

Observação: Trabalho de Doutorado em Neuropsiquiatria;
Orientador: Marcelo Valença
Origem dos animais: Biotério do Departamento de Nutrição;
Animais: Ratos Wistar; Sexo: fêmeas ; Idade: 90 a 120 dias de vida. Número de animais previsto no projeto: 30 animais.