

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCOS RICARDO DE OLIVEIRA JAEGER

**ESTUDO COMPARATIVO CONTROLADO ENTRE A TRANSFERÊNCIA
FASCICULAR E A RAFIA TERMINOLATERAL EM JANELA DE NERVO
AGONISTA NO TROFISMO DO MÚSCULO DENERVADO**

Tese apresentada como requisito para a
obtenção do título de Doutor em Medicina.
Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Braga da Silva

**Co-orientador: James R. Bain, MSc, FRCSC . Faculty of Health Sciences. Department
of Surgery. Mc Master University. Hamilton, ON, Canada**

Porto Alegre
2006

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

J22e Jaeger, Marcos Ricardo de Oliveira
Estudo comparativo controlado entre a transferência fascicular e a rafia terminolateral em janela de nervo agonista no trofismo do músculo denervado / Marcos Ricardo de Oliveira Jaeger; orient. Jefferson Luís Braga da Silva; co-orient. James R. Bain. Porto Alegre: PUCRS, 2006.

139f.: il. gráf. tab.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

1. ATROFIA MUSCULAR. 2. DENERVAÇÃO MUSCULAR. 3. MÚSCULO ESQUELÉTICO/inervação. 4. NEURORRAFIA TERMINOLATERAL. 5. MÚSCULO BICEPS. 6. MODELOS ANIMAIS. 7. RATOS WISTAR. 8. ESTUDO COMPARATIVO. 9. ESTUDOS PROSPECTIVOS. I. Silva, Jefferson Luís Braga da. II. Bain, James R. III. Título.

C.D.D. 612.74
C.D.U. 616.745-089(043.2)
N.L.M. WE 715

Para minha amada esposa Adriana;
para Eduarda e Bruna, nossas filhas;
para os meus pais Geraldo e Shirley, que me ensinaram a caminhar e a acreditar em Deus;
para meus irmãos, Denise, Karin, Daniel, Hellen e Caroline, por sempre acreditarem na
superação através do próprio esforço;
para Jayme e Victoria, com carinho;
para Pedro e Ronei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jefferson Braga da Silva, pelas oportunidades que me proporcionou e pela orientação nesta tese;

À Profa. Dra. Maria Antonieta e à Raquel Mattos, pela valiosa contribuição na preparação dos dados de nossa pesquisa;

Ao Prof. Dr. Ronald Zuker, do Hospital for Sick Children no Canadá, pelo apoio constante;

Ao Prof. Dr. James Bain, da Universidade de MacMaster no Canadá, pela orientação;

Ao Dr. Konstantine Papakonstantine, pela contribuição no início desta pesquisa, no Canadá;

Aos Drs. Victor Orsi, Paulo Favalli, Fabian Peruchi e Gustavo Moschen;

Ao Gilmar, pelo suporte no laboratório de Microcirurgia;

Ao acadêmico Daniel Gehlen, pelo auxílio na elaboração do manuscrito;

Ao Prof. Dr. Mario Wagner e Dra. Daniela Benzano, pela orientação na análise dos resultados.

RESUMO

Introdução: A atrofia do músculo denervado é um problema de difícil solução. O restabelecimento da inervação representa o principal fator de intervenção para a recuperação do trofismo do músculo esquelético. A rafia nervosa terminolateral tem sido apresentada na literatura como uma possível alternativa quando não existe nervo motor doador disponível. Entretanto, a maior parte dos estudos foi desenvolvida apenas em modelos experimentais, tornando imprevisível os resultados da utilização clínica deste tipo de reinervação. Este estudo tem por objetivo demonstrar clinicamente e experimentalmente o impacto da rafia terminolateral em janela de perineuro no restabelecimento da força muscular.

Métodos: A primeira etapa consistiu da realização de estudo experimental com 20 ratos Wistar para avaliarmos a preservação do trofismo muscular após as rafias terminotermiais e término –laterais utilizando nervos sensitivo e motor. Utilizamos o peso úmido e a histologia do músculo gastrocnêmio do rato em um novo modelo de transplante heterotópico para comparação. A segunda etapa correspondeu a um estudo prospectivo controlado e seqüencial em 12 pacientes que apresentavam denervação do músculo bíceps braquial e que necessitavam de tratamento cirúrgico. Utilizamos o escore da força muscular MRC – *Medical Research Council* — para comparar a força muscular decorrente da rafia terminolateral em janela de perineuro e a transferência fascicular em rafia terminolateral de fascículo do nervo ulnar.

Resultados: Na etapa experimental, obtivemos uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P < 0.001$). O grupo controle – nervo motor preservado - não mostrou diferença significativa em relação ao grupo MTT. Em relação a todos os outros, o grupo controle foi diferente. Por sua vez, o grupo MTT não atingiu diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo MTL. Na etapa clínica, O grupo IFC apresentou uma distribuição para o escore MRC estatisticamente superior a do grupo RTL, atingindo as suas medianas valores 3 e 2, respectivamente.

Conclusão: Pelos resultados apresentados, a transferência fascicular através da divisão de nervo motor, quando possível, é a melhor escolha para o tratamento do músculo denervado. A rafia terminolateral que utiliza o nervo motor agonista pode representar uma opção de tratamento quando não houver nervo doador disponível.

Palavras-chave: modelos experimentais, transferências nervosas, inervação, neurorafia terminolateral.

ABSTRACT

Introduction: Muscle atrophy after denervation still poses a problem with difficult solution. Reestablished reinnervation presents the main factor in the preservation of the muscle esqueletic trophism. The end-to-side neurorrhaphy has been reported in the literature as an option when no donor motor nerve is available. However, most of this studies were developed only in experimental models making unpredictable the potential recovery of the motor function. This study aims on develop a new experimental model in which the muscle needs reestablished innervation, and to show, in a series of twelve patients, the impact of the end-to-side perineurial window neurorrhaphy in reestablish the muscle strenght after previous denervation.

Study Methods: We develop a new experimental model in 20 Wistar rats to study the end-to-side and end-to-end neurorrhaphy utilyzing the motor and sensory nerve without neural contamination and without the utilization of nerve grafts. Wet weight of the medial gastrocnemius muscle in a heterotopically transplanted muscle was utilized to compare the groups. The second part of this study was to evaluate the impact of two kinds of motor-to-motor neurorrhaphy: end-to-side perineurial window versus one fascicle end-to-end neurorrhaphy in a controled sequential study of twelve patients. The *Medical Research Council* – MRC score – was utilized to compare the two groups in terms of muscle strenght.

Results: We obtained statistically significant value ($P < 0.001$) among the experimental groups. The control group – motor nerve preserved – did not reach statistically significant difference in relation to the experimental group MTT. In relation to all the others, the Control Group was different. The experimental Group MTT did not reach statistically signifant difference in relation to the experimental group MTL. In the clinical series, the IFC group showed in the MRC score a statistically superior distribution in relation to the experimental group RTL, with median values of 3 and 2, respectively.

Conclusion: Based on the results obtained, we concluded that muscle reinnervation with splitted nerve fascicular transference presents the best option when donor motor nerve is available. End-to-side perineural neurorrhaphy, however, may present a good option with no donor motor nerve sequelae when no other option for fascicle transfer is available.

Keywords: experimental models, nerve transfers, inervation, end-to-side neurorrhaphy, terminolateral neurorrhaphy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 -** Desenho esquemático da abertura na pata do rato através de incisão desde a região inguinal até ao nível do joelho..... 29
- Figura 2 -** A porção medial do músculo gastrocnêmio. O nervo motor tibial pode ser visualizado em direção ao músculo..... 29
- Figura 3 -** Após a secção da inserção da porção medial do gastrocnêmio, identifica-se o ramo motor oriundo do nervo tibial (flecha)..... 30
- Figura 4 -** Desenho esquemático mostrando a abertura de dois retalhos de pele, de forma a expor o nervo safeno superficial (em amarelo), o músculo gastrocnêmio medial (na pinça) logo abaixo do músculo grácil. 30
- Figura 5 -** O nervo safeno, dissecado e isolado desde a região inguinal até o joelho. 31
- Figura 6 -** Desenho esquemático mostrando o músculo gastrocnêmio próximo de ser seccionado junto de sua inserção – tendão. Identifica-se também o ramo motor tibial atrás da porção proximal do músculo..... 31
- Figura 7 -** Camada espessa de tecido adipofascial pode ser facilmente identificada – entre as pinças – ao nível da região abdominal, que pode ajudar a proteger o material aloplástico – Silastic® - contra a extrusão..... 32
- Figura 8 -** Desenho esquemático mostrando o músculo gastrocnêmio seccionado e rebatido proximalmente mantendo-se preso pelo seu pedículo. 32
- Figura 9 -** Desenho esquemático mostrando o detalhe do envelope do músculo e seu pedículo, a fim de impedir a neurotização de vizinhança..... 33
- Figura 10 -** Aspecto do músculo gastrocnêmio envelopado, antes de ser transferido para a região abdominal do rato: a) envelope aberto; b) envelope fechado..... 33
- Figura 11 -** Desenho esquemático mostrando em linha tracejada o local da área de descolamento, onde o envelope contendo o músculo gastrocnêmio é fixado à fáscia abdominal..... 34
- Figura 12 -** Desenho esquemático do detalhe da técnica operatória no grupo controle experimental. O nervo motor é preservado, mas o músculo gastrocnêmio é envelopado assim como nos outros grupos..... 36
- Figura 13 -** Desenho do Grupo MTT de rafia terminoterminal. O nervo tibial é seccionado e a rafia é feita entre o nervo tibial e o ramo motor do gastrocnêmio..... 36
- Figura 14 -** Desenho do Grupo STT de rafia terminoterminal utilizando o nervo sensitivo. 37

Figura 15 -	Desenho do Grupo MTL de rafia terminolateral utilizando o nervo motor conectado através de uma janela epi-perineural de outro nervo motor.	37
Figura 16 -	Desenho do Grupo STL de rafia terminolateral utilizando o nervo sensitivo. A flecha mostra o sentido esperado do estímulo nervoso.	38
Figura 17 -	Aspecto do nervo e do músculo gastrocnêmio do rato após dezesseis semanas de intervenção: a) músculo envelopado; b) rafia terminolateral.	41
Figura 18 -	Desenho representando as técnicas utilizadas de rafia entre o nervo ulnar e o ramo bicipital do nervo musculocutâneo: a) rafia terminoterminal de fascículo do nervo ulnar com o ramo bicipital (grupo IFC) – técnica de Oberlin; b) rafia terminolateral com confecção de janela de perineuro (grupo RTL).	47
Figura 19 -	Aspecto intraoperatório: a) rafia terminoterminal interfascicular; b) rafia terminolateral, com porção de epineuro aberta (flecha);	48
Figura 20 -	Comparação dos grupos de intervenção quanto à atrofia observada no músculo gastrocnêmio (peso úmido do músculo gastrocnêmio operado – peso úmido do músculo contralateral).	51
Figura 21 -	Aspecto microscópico da denervação encontrada após as dezesseis semanas da reinervação com o nervo sensitivo (coloração tricrômica de Gomori X 100).	53
Figura 22 -	Aspecto microscópico da denervação encontrada após as dezesseis semanas da reinervação com o nervo sensitivo (coloração tricrômica de Gomori X 400).	53
Figura 23 -	Aspecto microscópico da atrofia grave nos grupos experimentais submetidos à rafia terminolateral utilizando o nervo sensitivo (HE X 250).	54
Figura 24 -	Aspecto microscópico das fibras musculares bem preservadas após rafia motora terminolateral (HE X 250).	54
Figura 25 -	Aspecto da contração do músculo bíceps – escore funcional M4 - após transferência fascicular em rafia terminoterminal.	56
Figura 26 -	Aspecto da contração do músculo bíceps – escore funcional M4 – sem força para se opôr ao examinador.	57
Figura 27 -	Aspecto da contração do músculo bíceps – escore funcional M2.	57
Figura 28 -	Outro paciente de rafia terminolateral – escore funcional M4.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Escala do <i>Medical Research Council</i> para a avaliação da força muscular.....	26
Tabela 2 -	Pacientes e Métodos.	44
Tabela 3 -	Resultados da preservação do peso úmido do músculo gastrocnêmio após dezesseis semanas.....	52
Tabela 4 -	Resultados da Avaliação Histológica do Nervo e do Músculo Gastrocnêmio dos Ratos Após Dezesseis Semanas.	55
Tabela 5 -	Comparação das Medianas nos Grupos Histológicos.	55
Tabela 6 -	Resultados da contração voluntária (escore MRC) do músculo bíceps previamente denervado submetido à transferência nervosa.	59

LISTA DE ABREVIATURAS

TT	Grupo experimental com rafia terminoterminal.
TL	Grupo experimental com rafia terminolateral.
MRC	Escore da classificação do <i>Medical Research Council</i> .
STL	Rafia utilizando nervo sensitivo acoplado ao nervo motor, em rafia terminolateral.
STT	Rafia utilizando nervo sensitivo acoplado ao nervo motor, em rafia terminoterminal.
MTT	Rafia utilizando nervo motor acoplado a nervo motor, em rafia terminoterminal.
MTL	Rafia utilizando nervo motor acoplado a nervo motor, em rafia terminolateral.
IFC	Grupo clínico com rafia interfascicular.
RTL	Grupo clínico com rafia terminolateral.
FUC	Músculo flexor ulnar do carpo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 Terminologia Adotada.....	15
2.2 Sistema Muscular Esquelético	15
2.3 Anatomia do Músculo Gastrocnêmio do Rato.....	18
2.4 Anatomia do Músculo Bíceps Humano.....	19
2.5 Fenômeno da Regeneração Nervosa: Brotamento Axonal e Brotamento Axonal Lateral	20
2.6 Neurorrafia Terminolateral como Forma de Promover o Crescimento Axonal na Prática Clínica	22
2.7 Nervo Sensitivo ou Nervo Motor?	23
2.8 Os Modelos Experimentais.....	24
2.9 Escores Clínicos de Avaliação da Força Muscular	25
3 OBJETIVOS DO ESTUDO	27
3.1 Gerais.....	27
3.2 Específicos	27
4 MATERIAL E MÉTODO.....	28
4.1 Etapa Experimental	28
4.1.1 Delineamento	28
4.1.2 Tamanho da Amostra.....	38
4.1.3 Procedimentos	38
4.1.4 Técnica operatória	39
4.1.5 Peso úmido do músculo gastrocnêmio	40
4.1.6 Análise histológica do nervo e do músculo	42
4.2 Etapa Clínica.....	42
4.2.1 Delineamento	42
4.2.2 Tamanho da Amostra.....	42
4.2.3 Critérios de Inclusão	43
4.2.4 Critérios de Exclusão	44
4.2.5 Procedimentos	45
4.2.5.1 Técnica operatória	45
4.3 Análise Estatística	49
4.4 Aspectos Éticos	49
5 RESULTADOS	50
5.1 Resultados da Etapa Experimental.....	50
5.1.1 Peso Úmido do Músculo Gastrocnêmio	50
5.1.1 Análise Histológica do Nervo e do Músculo Gastrocnêmio Após Dezesesseis Semanas.....	52
5.2 Resultados da Etapa Clínica	56
6 DISCUSSÃO	60

7 CONCLUSÃO.....	72
8 REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS.....	86

1 INTRODUÇÃO

Com freqüência, após lesões nervosas com conseqüente denervação muscular, não existe uma fonte confiável de nervo motor doador sem que haja seqüela funcional em seu território. Em lesões do plexo braquial em que há paralisia muscular, o procedimento de Oberlin tem sido amplamente utilizado na reparação da função de contração do músculo bíceps braquial. Este método consiste na transferência de parte dos fascículos do nervo ulnar para o ramo bicipital do nervo musculocutâneo. Nesta situação, uma rafia terminoterminal interfascicular é utilizada bem próximo à placa motora do músculo (Oberlin et al, 1994; Tung et al, 2003), consistindo em um tipo de transferência nervosa onde os nervos doador e receptor são seccionados.

A transferência fascicular de parte do nervo ulnar preservado é um método de tratamento amplamente adotado nas paralisias altas do plexo braquial. A retirada de parte dos fascículos do nervo ulnar para a reanimação do músculo bíceps não acarreta perda funcional no território do nervo ulnar no membro superior. Entretanto, transferências nervosas nem sempre são possíveis em outras paralisias. Quando o nervo não pode ser dividido e não existe outro nervo doador próximo, o problema é de difícil solução. É o caso da atrofia lingual irreversível conseqüente à secção de parte dos fascículos do nervo hipoglosso para a reanimação do músculo transplantado para a reanimação facial (Terzis et al, 1992).

Mas o que fazer quando não existe nervo motor doador disponível? Um número crescente de trabalhos demonstra que a rafia terminolateral poderia proporcionar o brotamento axonal e reinervar os músculos denervados (Dautel et al, 1992; Viterbo et al, 1992; Lundborg et al, 1994; Viterbo et al, 1994; Noah et al, 1997; Tarasidis et al, 1997; Zhao et al, 1997; Zhang et al, 1997; Franciosi et al, 1998; Chen et al, 1998; Mennen, 1998; Tarasidis et al, 1998; Zhang et al, 1998; Oswald, 2005; Zhang 2006). Entretanto, a maior parte desses trabalhos foi realizada apenas em animais de laboratório, tornando imprevisível os resultados da aplicação clínica deste tipo de rafia nervosa (Mackinnon et al, 1985; Chen et al, 1998; Tham et al, 1998; Liu et al, 1999; Noah et al, 1999; Bertelli et al, 2003; Sherif et al, 2004; Zhang et al, 2006).

Diversos autores relatam que não só a atrofia muscular pode ser interrompida, mas também a contração muscular pode ser restaurada, através da rafia terminolateral (Lundborg et al, 1994; Zuker, 1995; Ross e Zuker, 1995; Kalliainen e Kuzon, 1997; Shah et al, 1997; Liu et al, 1999). De fato, verificou-se que há retardo da atrofia muscular com a utilização de fibras

nervosas de nervos motores e até mesmo sensitivos, apesar de haver um número diferente de fibras musculares quando se utiliza o nervo sensitivo (Dautel et al, 1992). Até mesmo através de análise eletrofisiológica do músculo reinervado por rafia terminolateral, verificou-se que não havia alteração significativa de força isométrica ou mesmo de força específica entre os grupos de rafia terminolateral e terminoterminal (Kalliainen e Kuzon, 1999). A remoção de apenas o perineuro, sem a secção fascicular, garantiria a preservação do nervo doador representando ao mesmo tempo o estímulo necessário para a regeneração nervosa através da janela no perineuro.

Admitindo-se que a atrofia pode ser interrompida e o músculo pode receber estímulo à contração, restava-nos saber se este estímulo seria suficiente e ordenado de forma que o músculo esquelético paralisado pudesse se beneficiar da rafia terminolateral com janela de perineuro. Segundo Lutz et al (2000), somente a utilização de um nervo agonista poderia estimular a contração de forma ordenada eficiente. O objetivo deste trabalho foi o de demonstrar, clínica e experimentalmente, o impacto na recuperação da força muscular do músculo bíceps, através da utilização da rafia terminolateral em janela de epineuro. Inicialmente, desenvolvemos um novo modelo experimental. Depois, utilizamos as paralisias altas de plexo braquial, com conseqüente perda da movimentação do bíceps braquial, para fins de avaliação clínica. Doze pacientes em uma amostra homogênea foram tratados de forma seqüencial através da reinervação cirúrgica, divididos em dois grupos: rafia terminolateral e rafia terminolateral.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Terminologia Adotada

Neste trabalho, o radical rafia assumiu o *status* de item lexical, sendo empregado para designar a conexão entre dois nervos. Rafia terminolateral refere-se ao tipo de conexão entre dois nervos, sensitivos ou motores, em que um deles foi seccionado – coto de nervo – e o outro não sofreu qualquer secção de fascículos, sendo este último acoplado ao primeiro através de contato em sua parede lateral – gerando a forma perpendicular – com ou sem abertura das camadas epineural – mais externa – e perineural – mais interna, entre os fascículos nervosos. No presente estudo, utilizamos este termo somente quando o nervo é conectado através da abertura de uma janela de perineuro. Uma outra forma de conexão terminolateral do nervo, sem a remoção do perineuro e do epineuro, também é encontrada na literatura, e igualmente é chamada de rafia terminolateral.

O termo não se aplica quando são seccionados fascículos do nervo – neste caso chamado de rafia terminoterminal interfascicular, onde o nervo aparece de forma oblíqua ou perpendicular ao outro. Também as rafias com janela de perineuro mútuas entre dois nervos, na forma de acoplagem laterolateral, geram confusão na literatura, mas representam uma outra forma de rafia onde nenhum dos dois nervos –doador e receptor – sofreu secção fascicular.

O expressão nervo agonista aparece várias vezes no texto. À semelhança do termo agonista para a ação muscular, a denominação é utilizada para descrever a força muscular e o estímulo nervoso que promove uma ação no mesmo sentido de movimento, flexão ou extensão, por exemplo. Quando o estímulo gera um efeito oposto, como no caso de uma extensão que se contrapõe a uma extensão, chamamos de antagonismo muscular, ou nervoso.

2.2 Sistema Muscular Esquelético

O sistema muscular é formado por todos os músculos do corpo que são compostos de musculatura esquelética, músculo cardíaco – confinado ao coração – e músculo liso –

encontrado principalmente nas paredes dos vasos sanguíneos, nos ductos e tubos dos órgãos e nos músculos eretores dos pêlos (Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

A propriedade fundamental de todo tecido muscular é a contratilidade. O sistema muscular esquelético está intimamente relacionado ao movimento de ossos e articulações (Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

A unidade celular do músculo esquelético é a fibra muscular, que é uma célula longa, multinucleada e cilíndrica. Devido à disposição irregular dos filamentos das fibras musculares, ao microscópio elas exibem aspecto estriado, sendo às vezes chamadas de músculo estriado. O tecido muscular esquelético é também denominado de músculo voluntário, porque os músculos que apresentam este tecido são inervados por fibras nervosas através das quais o controle voluntário pode ser exercido. Entretanto, todos estes músculos também se contraem de forma reflexa; isto é, involuntariamente. Todavia, mesmo quando se contraem de forma reflexa, os músculos esqueléticos estão sob o controle direto do sistema nervoso. A ativação da contração muscular é iniciada pelos impulsos que começam no sistema nervoso central. Este estímulo segue então através dos axônios dos neurônios motores e é transmitido para o músculo em junções neuromusculares especializadas. Impulsos aferentes são gerados dentro do músculo e dos tendões por alterações no comprimento, tensão e velocidade de movimento, sendo redirecionados ao sistema nervoso central. Através dos arcos reflexos estabelecidos por este mecanismo, os movimentos voluntários são monitorados e, ao mesmo tempo, outros músculos que cancelam ou evitam movimentos desejados são ativados reflexamente (Moore e Dalley, 2001; Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

Cada fibra muscular é inervada por ramos terminais de um axônio. A coleção de fibras musculares supridas pelos ramos terminais de um axônio derivado de um neurônio motor localizado na medula espinhal ou no cérebro é denominada unidade motora. O tamanho de uma unidade motora é determinado pelo número das fibras musculares inervadas por um único neurônio motor (Luff et al, 1988; Fisher et al, 1989; Rafuse et al, 1992; Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

Comumente, os músculos esqueléticos cruzam uma ou mais articulações. Para produzir o movimento desejado, o movimento em algumas das articulações pode ter de ser evitado. Uma combinação de músculos e movimentos musculares poderá ser recrutada a fim de desencadear uma ação. Os músculos responsáveis pelo início ou manutenção da ação são conhecidos como movimentadores primários. Os músculos que se opõem ao movimento, ou iniciam um movimento inverso, são chamados de antagonistas. É o caso de músculos

extensores e flexores digitais, por exemplo. Enquanto os antagonistas permanecem inativos, os movimentadores primários realizam seu trabalho. Outras funções importantes dos grupamentos musculares são as de estabilização e fixação e a de sinergismo, esta última responsável por eliminar movimentos indesejáveis auxiliando os movimentadores primários ao exercerem uma ação (Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

Os músculos esqueléticos são supridos por ramos de nervos que invariavelmente contém fibras nervosas que estimulam o músculo a se contrair, bem como por fibras sensitivas que transportam informações sobre o músculo para o sistema nervoso central. A inervação de um músculo não acontece ao acaso. O padrão de distribuição de um nervo dentro de um músculo, portanto, depende parcialmente do formato do músculo. Dentro de um músculo fusiforme, os principais ramos nervosos percorrem longitudinalmente os feixes musculares, a fim de alcançar todos eles. A fibra nervosa, em conjunto com a substância do músculo, forma uma estrutura conhecida como junção neuromuscular, na qual os impulsos liberados pelo nervo são transformados em um mecanismo de disparo que induz a contração da fibra muscular. A acetilcolina, liberada pela fibra nervosa, é parte essencial deste mecanismo. Fibras nervosas que suprem a musculatura esquelética são conhecidas como fibras colinérgicas (Falempim et al, 1989; Lewin e McMahon, 1991, Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

Quando um nervo para um músculo é interrompido, este cessa sua contração e as fibras musculares que o compõem começam a degenerar. Este é um processo lento, no qual as fibras musculares gradualmente se tornam menores e eventualmente são substituídas por tecido conjuntivo. A estimulação do músculo é capaz de diminuir a velocidade de degeneração de um músculo denervado. Costuma-se aceitar que o processo de degeneração de um músculo é reversível durante os doze primeiros meses: se as fibras nervosas conseguirem alcançar as fibras musculares durante este período, o músculo tende a voltar a funcionar e a acabar recuperando a maior parte de sua estrutura e força anterior. Entretanto, um músculo permanentemente denervado terminará se transformando em uma massa fibrosa na qual nenhuma fibra muscular é evidente (Hynes e Bain, 1997).

No passado, costumava-se declarar que a musculatura esquelética não se regenerava. Tal crença, errônea, se originou em estudos de lesões musculares nas quais o tecido cicatricial formado era muito grande e limitava seriamente qualquer possibilidade de proliferação de células que não fossem fibroblastos. Modernamente, sabe-se que a presença de células satélite – células reserva –, dentro do músculo, revela seu potencial para a regeneração, originando novos mioblastos que posteriormente se fundem para formar fibras musculares (Rosse e Gaddum-Rosse, 2004).

2.3 Anatomia do Músculo Gastrocnêmio do Rato

O músculo gastrocnêmio do rato pertence à loja posterior crural da perna do animal, onde também situam-se o músculo sóleo - as duas porções do músculo gastrocnêmio e o músculo sóleo são chamados de músculo tríceps sural-e o músculo plantar. O gastrocnêmio é um músculo duplo composto de duas cabeças facilmente identificáveis, uma medial e uma lateral. A cabeça medial se origina do epicôndilo medial do fêmur e da fabela medial. A cabeça lateral se origina no epicôndilo lateral e na fabela lateral. Seus tendões se misturam com o tendão do músculo plantar. O músculo sóleo se une ao gastrocnêmio ao nível da tuberosidade do calcâneo (Greene, 1995).

A irrigação para a cabeça medial do músculo gastrocnêmio é realizada pela artéria sural interna. A inervação acontece por conta de um nervo único – o nervo tibial -a exemplo do que acontece com o nervo musculocutâneo no músculo bíceps, que emite um ramo separado para cada cabeça do músculo. O nervo tibial – poplíteo interno – do rato permanece envolto por tecido conectivo na coxa junto com o nervo comum peroneiro, mas, depois de dissecado, pode ser separado até sua origem. Percorre obliquamente a coxa em direção ao joelho, atrás dos vasos poplíteos. O nervo tibial do rato cruza a superfície medial entre os vasos musculares superiores e atinge um plano profundo entre as duas cabeças do músculo gastrocnêmio, onde emite três ramos: o primeiro, que percorre em conjunto com os vasos surais externos, se dirige à cabeça lateral do músculo gastrocnêmio e o sóleo. O segundo, junto com os vasos surais internos, se dirige à cabeça medial do músculo gastrocnêmio enquanto o terceiro, em conjunto com os vasos tibiais posteriores, é distribuído para o flexor longo do hálux, tibial posterior e flexor longo dos dedos (Greene, 1995).

O músculo gastrocnêmio já foi testado em modelos experimentais anteriores, até mesmo em um modelo de transplante muscular (Tonken et al, 1993; Hynes e Bain, 1997; Zhang et al, 1998; Dautel et al, 1991). Este músculo tem a vantagem de tamanho, massa, características funcionais e inervação e vascularização típicas. A crítica a este modelo experimental surge exatamente de sua repercussão funcional no membro quando de sua retirada, dado a sua importante massa muscular – ventre medial – em relação ao ventre lateral (Black et al, 1988; Tonken et al, 1993). Durante a fase de estudo de dezesseis semanas, o rato necessitaria recuperar-se a ponto de conseguir alimentar-se e crescer, compensando a seqüela

decorrente da perda deste músculo da marcha.

O músculo gastrocnêmio humano possui formato semelhante ao do músculo gastrocnêmio do rato: apresenta dois ventres musculares, um medial e outro lateral, possuindo cada um com seu próprio pedículo vascular dominante, ramos surais da artéria poplítea. Cada ventre muscular funciona como uma unidade separada: a remoção de apenas uma unidade preserva a função de flexão plantar do pé, complementada por ação do músculo sóleo. A inervação também fica por conta do nervo tibial que, no ser humano, apresenta uma divisão mais proximal, um para cada ventre muscular dentro da fossa poplítea adjacente aos pedículos vasculares (Mathes e Nahai, 1981).

2.4 Anatomia do Músculo Bíceps Humano

O músculo gastrocnêmio na perna e o músculo bíceps no braço pertencem à loja flexora muscular. Na loja flexora do braço na espécie humana, encontramos apenas três músculos flexores que estão no compartimento anterior e são todos supridos por um único nervo, o musculocutâneo, oriundo de raízes segmentares de C5 e C6 do plexo braquial (Rosse e Gaddum-Rosse, 2004). Cada músculo recebe um ramo separado oriundo do nervo musculocutâneo, sendo o primeiro para o músculo coracobraquial, o segundo para as porções do músculo bíceps braquial e o terceiro para o músculo braquial.

A loja posterior do braço é a responsável pela extensão. Nesta região encontramos o músculo tríceps braquial, que é suprido por inervação antagonista proporcionada pelo nervo radial. O anconeu, na face posterior do cotovelo, é parcialmente fundido com o tríceps braquial e é essencialmente uma continuação deste músculo, distalmente.

O músculo flexor do bíceps tem seu nome derivado de bi=duas e caput=cabeça. Os dois ventres do músculo se unem medial, distalmente ao meio do braço. Suas funções são de supinação do antebraço e flexão do cotovelo. O principal músculo flexor do cotovelo é o braquial, que apresenta, entretanto, um volume muito menor do que o do bíceps.

As origens dos ventres musculares do músculo bíceps são a ponta do processo coracóide e o tubérculo supraglenoidal da escápula. Sua inserção ocorre na tuberosidade do rádio e na fáscia do antebraço via aponeurose do músculo bíceps braquial. O nervo musculocutâneo que o movimenta, oriundo de fibras radiculares de C5 e C6, emite um ramo para o músculo aproximadamente a meio-caminho desde a axila até o epicôndilo da ulna. A

denervação do músculo bíceps decorrente das lesões do plexo braquial acarreta perda irreparável para o membro, uma vez que toda unidade muscular fica paralisada, assim como os músculos braquial – também flexor – e coracobraquial – flexor e adutor do cotovelo (Moore e Dalley, 2001).

2.5 Fenômeno da Regeneração Nervosa: Brotamento Axonal e Brotamento Axonal Lateral

O brotamento axonal é um fenômeno que ocorre a fim de compensar a perda de motoneurônios em doenças como poliomielite e esclerose lateral amiotrófica e no trauma decorrente de lesões nervosas parciais, quando o músculo torna-se parcialmente denervado devido à destruição de alguns dos motoneurônios (Halstead e Wiechers, 1988; Rafuse et al, 1992; Rafuse et al, 1996; Gordon e Patullo, 2003).

O brotamento axonal modifica a relação do próprio axônio com a placa motora muscular e o número de fibras musculares sob atuação do motoneurônio. Ocorre um alargamento da unidade motora decorrente da lesão do motoneurônio com conseqüente paralisia da placa motora após a reinervação. Isso poderia explicar por que a reinervação de apenas uma placa motora poderia produzir uma resposta maior, em uma extensão maior, do músculo antes paralisado. De fato, nas doenças degenerativas, somente quando estiverem presentes menos de 20% das unidades motoras – isto é, um motoneurônio e seu conjunto de fibras musculares inervadas – é que a fraqueza muscular se torna evidente clinicamente (Luff et al, 1988; Rafuse et al, 1992; Rafuse e Gordon, 1996; Tham et al, 2003). Essa condição de alargamento da placa motora é muito importante na fisiologia do órgão muscular, visto que este processo resolveria de início o problema de falta de motoneurônios decorrente dos traumatismos (Brown e Ironton, 1978; Rafuse et al, 1992).

No brotamento axonal, minúsculos e delicados processos nervosos, “brotos”, crescem para fora dos axônios intactos ao nível das placas motoras originando brotos que se formam antes ou mesmo além dela e ainda nódulos de Ranvier que vão originar brotos nodais. Um único axônio pode originar mais de um tipo de broto, ou vários brotos de mesmo tipo (Brown et al, 1978; Terzis et al, 1990).

Estudos eletrofisiológicos revelaram que os motoneurônios têm a capacidade de aumentar o número de fibras musculares em suas unidades motoras de três a oito vezes

(Thompson et al, 1977; Brown e Ironston, 1978; Fisher et al, 1989; Jansen et al, 1990; Rafuse et al, 1992; Gordon e Patullo, 1993; Tam e Gordon, 2001). Estes achados indicam que todos os motoneurônios dentro de um *pool* respondem pela lesão parcial nervosa utilizando-se do brotamento axonal, sendo a unidade motora aumentada em função do tamanho do axônio motor - princípio de Henneman - (Henneman e Mendell, 1981).

A formação de brotamento axonal colateral está frequentemente presente durante o processo ontogênico normal bem como durante a regeneração do nervo periférico maduro (Edds , 1953; Gorio et al, 1983; Kinnman et al, 1986, Son e Thompson, 1995; David et al, 1995; Noah et al, 1997; vanVliet et al, 1996; Matsumoto et al, 1999; Samal et al, 2006). De fato, o fenômeno de brotamento lateral parece ser o mecanismo pelo qual há regeneração a partir da rafia terminolateral. Os cotos proximais dos axônios emitem muitos brotos a fim de alcançar os tubos endoneurais distais ao nível da lesão nervosa (Friede et al, 1980; McQuarrie et al, 1985; Samal et al, 2006).

Geralmente, os brotos de axônio são emitidos ao nível dos nódulos de Ranvier (Hopkins, 1981; Ide, 1990). De forma muito clara, o axônio, intacto, é capaz de emitir brotos laterais depois da rafia terminolateral (Viterbo et al, 1992; Viterbo et al, 1994; Lundborg et al, 1994, Zhang et al, 1999; Kubek e al, 2004; Samal et al, 2006).

O estímulo para o brotamento colateral pode originar-se do desequilíbrio de fatores inibitórios e estimulatórios do crescimento axonal ao longo de fibras musculares intactas, que consiste em uma barreira mecânica e molecular da bainha de mielina e da matriz extracelular endoneural (Ide e Kato, 1990; David et al, 1995; Schafer et al, 1996; Pot et al, 2002; Samal et al, 2006). Além do mais, as células de Schwann reagem à agressão, de forma que elas próprias passam a promover o crescimento axonal (Son e Thompson, 1995; Matsumoto et al, 1999). Os fatores neurotróficos – *insulin-growth factor*, *fibroblast growth factor*, fatores derivados das células de Schwann - também tem-se mostrado capazes não só de preservar o motoneurônio como também de estimular a formação de brotos axonais (Heumann et al, 1987; Alvarez et al, 1992; Isacson et al, 1992; Sahenk et al, 1994; Tiangco, 2001; Hayashi et al, 2004; Samal et al, 2006). A estimulação do brotamento axonal é mais expressiva quando desencadeada a partir da utilização artificial de fatores de crescimento do que quando provocada pela simples secção nervosa (Diamond et al, 1992; Isacson et al, 1992; Samal et al, 2006).

Depois de iniciado o brotamento lateral a partir do nervo doador, estes brotos, por sua vez, vão reinervar um alvo denervado que é diferente de seu alvo inicial. Reorganização do córtex motor central e vias piramidais sucedem ao fenômeno de desvio do trajeto a partir da

rafia terminolateral. O último evento é a recuperação funcional do músculo, que tem sido evidente após a confecção de uma rafia nervosa terminolateral (Tarasis et al, 1997; Arasis e Mackinnon, 1997; Zhang et al, 1998; McCallister et al, 1999; Zhang et al, 2006; Bontioti et al, 2006).

2.6 Neurorrafia Terminolateral como Forma de Promover o Crescimento Axonal na Prática Clínica

Em 1902, Ballance e colaboradores (Ballance, 1903) relataram a utilidade da neurorrafia terminolateral para a reconstrução do nervo facial. Um ano mais tarde, Harris e Low publicaram um trabalho sobre a utilização da técnica para a reconstrução do plexo braquial (Harris e Low, 1903). Naquele tempo, o procedimento invariavelmente resultava em alguma perda de função do nervo doador, possivelmente devido ao uso de instrumentos muito rudimentares. Quando Viterbo reintroduziu o conceito em 1992 (Viterbo et al, 1992), ele executou a coaptação do nervo peroneiro seccionado coaptado na face lateral do nervo tibial sem remoção da bainha epineural. Lundborg et al (1994) utilizou a rafia terminolateral com um nervo sensitivo e um motor, valendo-se de uma janela perineural. Noah et al (1997) também usou um enxerto de nervo, com a preocupação de evitar a lesão proximal no nervo doador.

A técnica que potencialmente maximizasse o brotamento lateral do nervo doador sem, entretanto, aumentar a lesão do nervo doador proporcionaria os melhores resultados (Walker et al, 2004). Um defeito perineural parcial, ou “janela perineural”, é uma forma conhecida de desmielinização focal (Spencer et al, 1975; Hayashi et al, 2004; Walker et al, 2004). Recentemente, estudos mostraram que o dano induzido pela janela perineural é maior do que se pensava anteriormente e mais, que uma janela maior estaria relacionada com um aumento da regeneração no local da rafia. Isto significa que um trauma cirúrgico focal no nervo doador resultaria em uma regeneração nervosa mais eficiente (Zhang et al, 1995; Zhang et al, 1999; Matsumoto et al, 1999; Zhang et al, 2001; Zhang et al, 2002; Yan et al, 2002; Walker et al, 2004).

Diferentes métodos de confecção da rafia terminolateral têm sido propostos: perineuro e epineuro intactos, janela epineural com perineuro intacto e janela epi e perineural (Viterbo et al, 1992; Viterbo et al, 1995; Bertelli e Gizoni, 1996; Noah et al, 1997; Viterbo et al, 1998;

Bertelli e Gizoni, 2003; Matsumoto et al, 1999; Zhang et al, 1999). Noah et al (1997) realizou um estudo comparativo entre as rafia com janela término-lateral e observou que nos casos de janela perineural havia maior número de fascículos do que quando o perineuro se mantinha intacto. Apesar disto, em estudo recente utilizando um modelo animal do músculo grácil, o músculo obteve reinervação a partir da remoção de apenas o perineuro (Oswald et al, 2005).

Lundborg et al (1994), Bertelli e Gizoni (1996) e Oswald et al (2005) questionaram se o brotamento axonal seria capaz de romper a camada de tecido conectivo do nervo periférico. Em conjunto, estas camadas compostas respectivamente de células concêntricas com membrana basal e tecido conjuntivo frouxo formariam uma barreira impedindo o brotamento axonal (Olsson e Kristensson, 1973). O perineuro normalmente protege sob pressão positiva o conteúdo do nervo (Terzis et al, 1990). A ruptura da barreira do perineuro com seu conseqüente efeito hidráulico resulta em aumento da regeneração mesmo na ausência de neurotrofinas derivadas do coto nervoso distal (Walker et al, 2004). O tamanho da janela no perineuro também tem importância: uma janela perineural de 5mm mostrou um maior número de fibras nervosas ao nível da zona de rafia em relação a uma abertura menor, de 1mm. Cabe também lembrar que existem diferenças entre o nervo periférico humano e o nervo periférico dos modelos animais. A capacidade de regeneração também é diferente entre as espécies (Kristensson et al, 1971; Olsson e Kristensson, 1973; Walker et al, 2004).

2.7 Nervos Sensitivo ou Nervos Motoros?

Vários autores verificaram que há retardo da atrofia muscular com a utilização de fibras nervosas tanto de nervos motores como de nervos sensitivos (Dautel et al, 1992; Zhang et al, 1997; Hynes e Bain, 1997; De-Doncker et al, 2000; Papakonstantinou et al, 2002; Oswald et al, 2005), apesar de que parece haver um número diferente de fibras musculares em cada caso (Dautel et al, 1992; Zhang et al, 1997). A reinervação com o nervo motor, entretanto, mostrou-se capaz de executar um papel maior na restauração da função muscular do músculo transplantado e no retardo da atrofia do retalho (Terzis et al, 1992; Guelincx et al, 1992; Doi et al, 1993). Clinicamente, o desenvolvimento de sensação nos retalhos musculares reinervados por fibras nervosas sensitivas já foi descrito após a rafia terminolateral (Chang e Buncke, 1986; Oswald et al, 2005).

Nervos motores carregam fibras aferentes (Schaafisma et al, 1991), enquanto nervos

sensitivos secretam acetilcolina, que é o principal hormônio da contração muscular (Falempim et al, 1989; De-Doncker et al, 2000). De que forma poderíamos utilizar um nervo motor ou sensitivo a fim de promover a melhora do trofismo muscular sem que houvesse perda funcional no nervo doador? A rafia terminolateral poderia significar a resposta. No caso do nervo sensitivo, seria preciso uma mudança na fisiologia do corno posterior da medula, onde a interpretação da via aferente sofreria mudança, de forma que o nervo passasse a alimentar o músculo inervado. O nervo sensitivo se modifica quando se conecta ao músculo (Lewin e McMahan, 1991). Na verdade, ficou demonstrado que ocorre uma reorganização somatotópica no corno posterior quando o periférico sensitivo é seccionado (Lewin e McMahan, 1993). É o que parece ocorrer com o procedimento de *baby-sitting* descrito por Hynes e Bain (Hynes e Bain, 1997; Kalantarian et al, 1998; Bain et al, 2001; Papakonstantinou et al, 2002). O nervo sensitivo, conectado de forma terminoterminal com o nervo motor receptor, foi capaz de manter “alimentado” o músculo alvo por alguns meses, até que um nervo motor se tornasse disponível - *sensory protection*.

2.8 Os Modelos Experimentais

Existe uma gama de modelos experimentais para a avaliação do trofismo muscular e da reinervação terminolateral (Mackinnon et al, 1985; Noah et al, 1997; Tarasidis et al, 1997; Zhao et al, 1997; Yuksel et al, 1999; Liu et al, 1999; Zhang et al, 2002; Kubek et al, 2004) . Os modelos animais que têm estudado a rafia terminolateral poderiam ser divididos conforme o foco. Alguns objetivam avaliar o que acontece na junção nervosa - são modelos que se prestariam para investigar, por exemplo, a transferência de um nervo sensitivo para outro, a fim de restaurar a sensibilidade cutânea - o órgão-alvo é a pele. Outros buscam avaliar o órgão alvo muscular. Há, ainda, modelos que avaliam tanto a junção nervosa quanto o órgão alvo (Tatlitede et al, 2006). A seguir, descrevemos alguns destes modelos encontrados na literatura.

Viterbo et al, em 1992, reintroduziu a rafia terminolateral utilizando o nervo peroneiro seccionado coaptado na face lateral do nervo tibial, sem remoção da bainha epineural. Lundborg et al (1994) utilizou a rafia terminolateral com um nervo sensitivo e um motor. Em seu modelo, foi empregado como doador o nervo ciático não lesado exceto pela confecção de uma janela perineural. O nervo ciático contralateral serviu como uma ponte, ou enxerto, que

foi conectado na face lateral do nervo ciático sob estudo sem conexão distal. Este modelo evitou lesão proximal, mas sofreu por apresentar um enxerto de nervo sem destino final. Ainda com a preocupação de evitar a lesão proximal no nervo doador, Noah et al (1997), Shah et al (1997) e Zhao et al (1997) utilizaram modelos experimentais com enxerto de nervo, a fim de evitar a contaminação neural afastando o coto distal do coto proximal. A utilização de enxertos de nervo não impedem a neurotização muscular direta (Gorio et al, 1983; Brunelli, 1989) e não reproduzem experimentalmente a melhor utilização clínica deste tipo de rafia, que deveria ser o mais próximo possível da placa motora.

Na maior parte dos modelos experimentais descritos (Viterbo et al, 1992; Al-Qattan, 2001; Rowan et al, 2000; Zhang et al, 2002; Hayashi et al, 2004), um ramo cutâneo do nervo dividido é suturado terminolateral com o outro ramo. Outros pesquisadores têm utilizado enxertos de nervo a fim de distanciar os axônios em regeneração do coto proximal do nervo (Noah et al, 1997; Al-Qattan e Thunyan, 1998; Rovak et al, 2000; Goheen-Robillard et al, 2002; Hayashi et al, 2004).

2.9 Escores Clínicos de Avaliação da Força Muscular

Os testes manuais que aferem a força muscular são frequentemente empregados na avaliação de pacientes com disfunção neuromuscular (Halstead e Wiechers, 1988; Bertelli e Gizoni, 2003). Esse tipo de teste foi descrito por Wright em 1912 (Florence et al, 1992). Esta técnica foi revisada e melhorada, resultando em vários outros métodos que se utiliza hoje (Suppes e Zinnes, 1963; Brooke et al, 1983; Mendell et al, 1984; Maxley et al, 1987; Brooke et al, 1987; Mendell et al, 1989; Miller, 1989; Grigs et al, 1990; Grigs et al, 1991; Fenichel et al, 1991). Apesar de cada método apresentar diferentes escalas e símbolos para representar os escores de graduação, todos parecem se basear em princípios semelhantes, com fatores definindo os critérios para vários graus de força muscular. Estes fatores incluem a força contra a gravidade, a extensão do arco de movimento contra a gravidade e a quantidade de força aplicada pelo examinador em oposição ao grupamento muscular que está sendo testado. As diferenças entre os métodos incluem posicionamento, estabilização, aplicação de força e extensão das subdivisões entre as categorias maiores da escala.

Os métodos de teste e graduação descritos por Kendall e McCreary e Daniels e Worthington são os mais adotados nos Estados Unidos. Na área médica, muitos profissionais

em nosso meio empregam a escala proposta pelo Medical Research Council - escore MRC, que atribui notas de 0 até 4, estando tanto o examinador quanto o paciente em pé e sob ação da gravidade (Griggs et al, 1991) (Tabela 1).

Na escala modificada do Medical Research Council, há maior número de categorias, sendo designada de zero até cinco, mas apresentando a variação de “-” ou “+”, para subdividir os grupos 3,4 e 5.

Tabela 1 - Escala do *Medical Research Council* para a avaliação da força muscular.

Força máxima adequada para resistir à força oposta do examinador	
4	Força para resistir, mas sem capacidade de superar o examinador.
3	Força para superar a gravidade.
2	Força para movimentar as articulações, mas sem capacidade de superar a gravidade.
1	Capacidade de contrair o músculo, mas sem força funcional.
0	Sem nenhuma função motora.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Gerais

Desenvolver um novo modelo experimental que permita reproduzir os efeitos da reinervação muscular na preservação da massa muscular do músculo estriado esquelético.

Avaliar o impacto da rafia terminolateral em janela de perineuro e da rafia terminoterminal na preservação da massa muscular no restabelecimento da força de contração muscular.

3.2 Específicos

Avaliar o peso úmido e o aspecto histológico do nervo e do músculo gastrocnêmio do rato após a rafia terminoterminal e terminolateral.

Avaliar o impacto da inervação sensitiva e motora terminolateral com preservação do destino do nervo doador.

Determinar o impacto clínico da rafia nervosa terminolateral em janela comparado ao da rafia terminoterminal aplicando o escore funcional – força muscular.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Etapa Experimental

4.1.1 Delineamento

Trata-se de um estudo prospectivo em 20 ratos Wistar destinados exclusivamente à pesquisa. Os animais medindo 200- 300g foram divididos em cinco grupos iguais. A pesquisa estendeu-se de abril à dezembro de 2004. O protocolo de estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FAMED-PUCRS. As regras para a utilização de animais de experimentação, conforme a legislação brasileira, foram respeitadas em todas as etapas do procedimento. Os ratos, provenientes do biotério da FAPESP, passaram por um período de aclimação e condicionamento no Laboratório de Microcirurgia e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os procedimentos operatórios foram realizados em sala preparada para tal, sob a luz da microscopia. A anestesia foi obtida através da injeção intraperitoneal de uma solução de clorpromazina e quetamina. Os parâmetros anatômicos utilizados neste estudo foram extraídos do livro *Anatomia do Rato* de Greene (Greene, 1995), ou nomeados como a estrutura equivalente da anatomia humana.

O grupo-controle foi o grupo I da amostra, no qual o nervo motor seria mantido intacto, sendo, no entanto o músculo gastrocnêmio dissecado, envelopado e transferido à região abdominal assim como nos outros grupos. O nervo motor do gastrocnêmio foi seccionado e o músculo transposto à região abdominal nos outros quatro grupos. Dezesesseis semanas depois houve a segunda intervenção cirúrgica a fim de coletar o músculo gastrocnêmio medial e o nervo ao nível da rafia nervosa. O músculo gastrocnêmio contralateral também foi retirado nesse dia, para fins de comparação (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10, 11).



Figura 1 - Desenho esquemático da abertura na pata do rato através de incisão desde a região inguinal até ao nível do joelho.

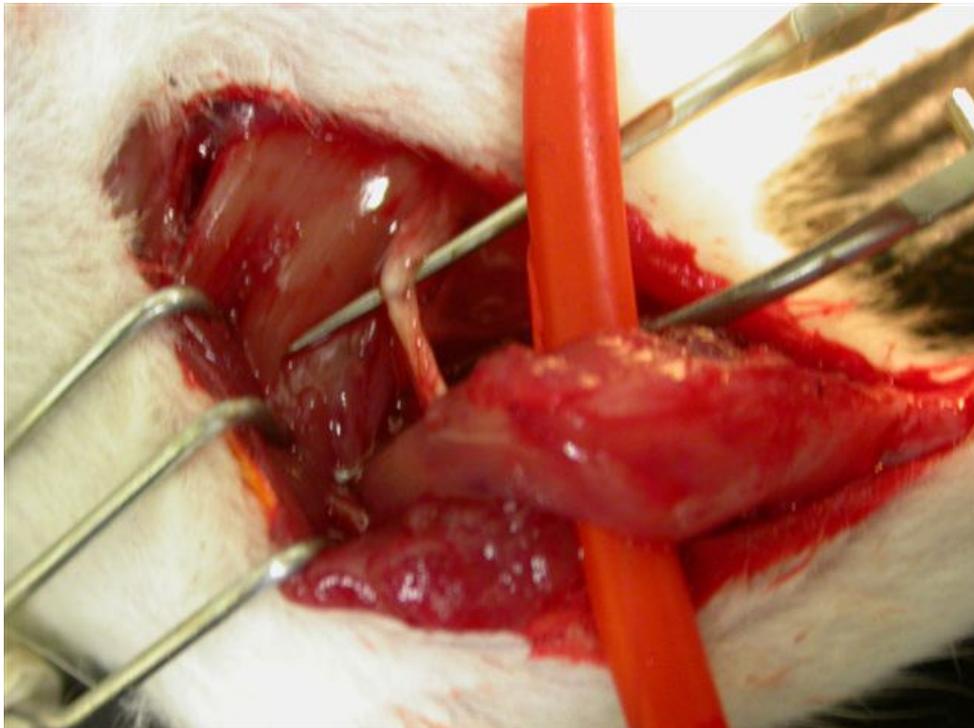


Figura 2 - A porção medial do músculo gastrocnêmio. O nervo motor tibial pode ser visualizado em direção ao músculo.

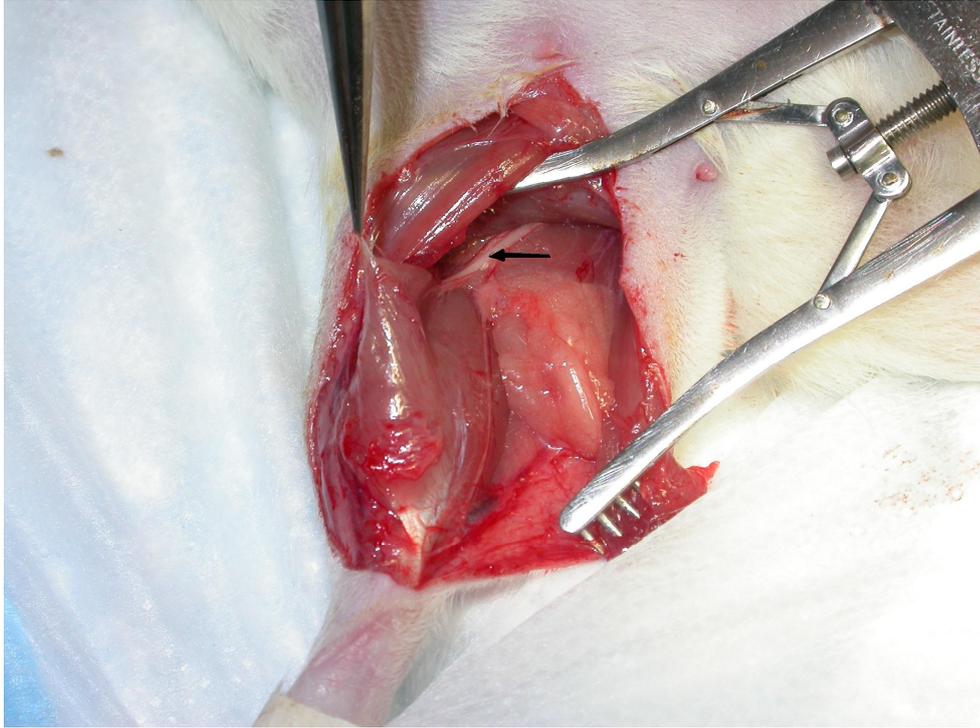


Figura 3 - Após a secção da inserção da porção medial do gastrocnêmio, identifica-se o ramo motor oriundo do nervo tibial (flecha).

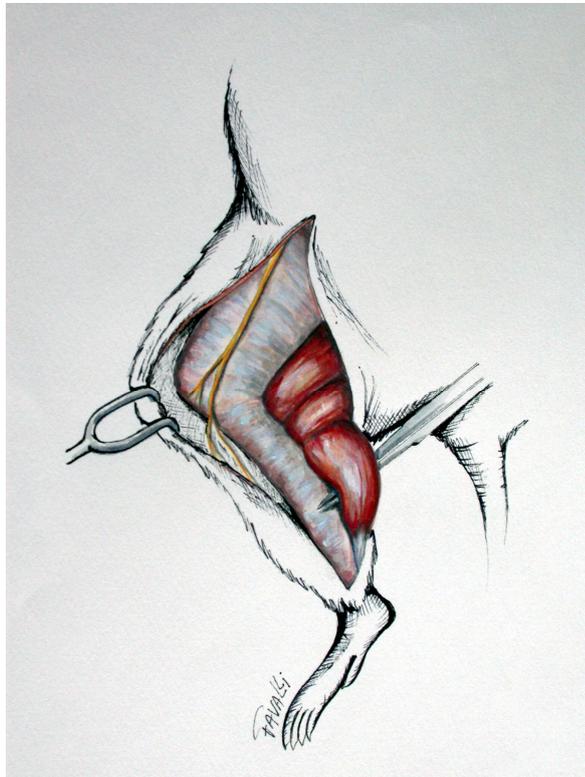


Figura 4 - Desenho esquemático mostrando a abertura de dois retalhos de pele, de forma a expor o nervo safeno superficial (em amarelo), o músculo gastrocnêmio medial (na pinça) logo abaixo do músculo grácil.

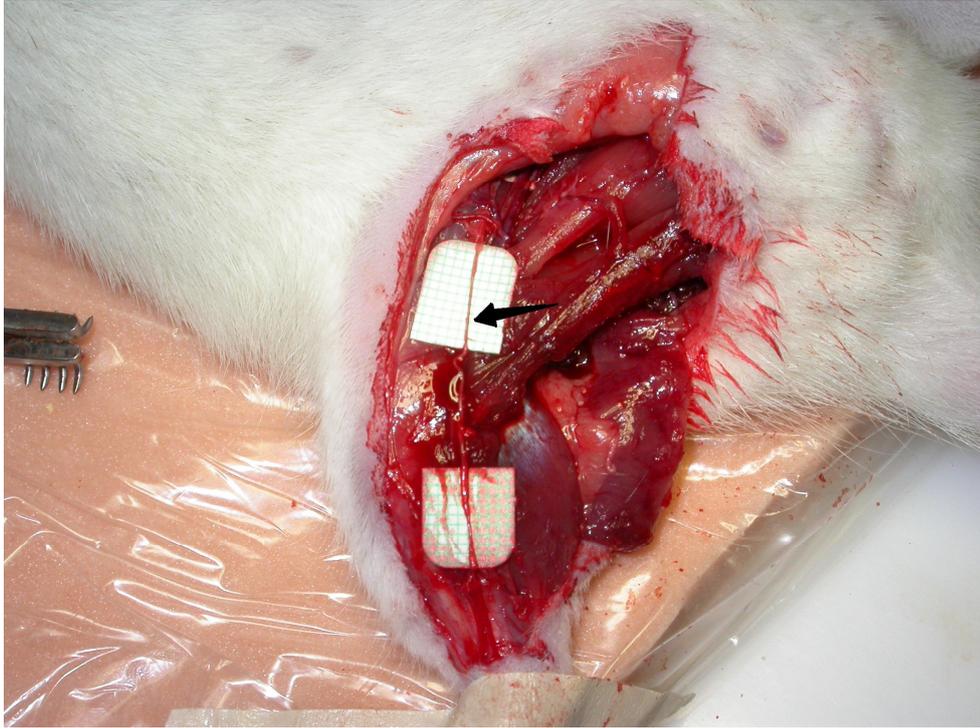


Figura 5 - O nervo safeno, dissecado e isolado desde a região inguinal até o joelho.



Figura 6 - Desenho esquemático mostrando o músculo gastrocnêmio próximo de ser seccionado junto de sua inserção – tendão. Identifica-se também o ramo motor tibial atrás da porção proximal do músculo.

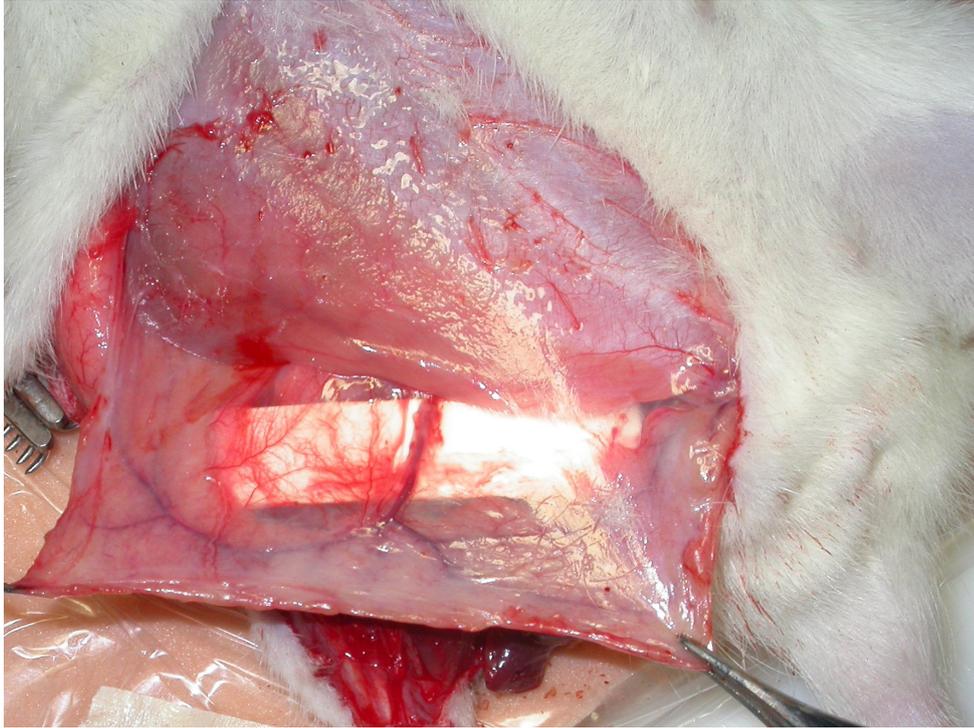


Figura 7 - Camada espessa de tecido adipofascial pode ser facilmente identificada – entre as pinças – ao nível da região abdominal, que pode ajudar a proteger o material aloplástico – Silastic® - contra a extrusão.



Figura 8 - Desenho esquemático mostrando o músculo gastrocnêmio seccionado e rebatido proximalmente mantendo-se preso pelo seu pedículo.



Figura 9 - Desenho esquemático mostrando o detalhe do envelope do músculo e seu pedículo, a fim de impedir a neurotização de vizinhança.



Figura 10 - Aspecto do músculo gastrocnêmio envolpado, antes de ser transferido para a região abdominal do rato: a) envelope aberto; b) envelope fechado.

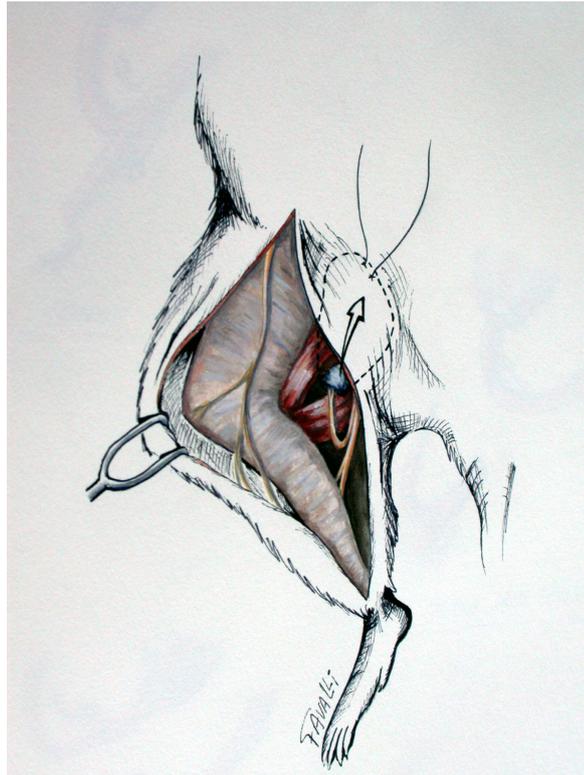


Figura 11 - Desenho esquemático mostrando em linha tracejada o local da área de descolamento, onde o envelope contendo o músculo gastrocnêmio é fixado à fáscia abdominal.

Os grupos experimentais do modelo animal ficaram assim organizados:

Grupo I: controle com nervo motor preservado. O músculo gastrocnêmio medial foi dissecado, transposto à região abdominal através do músculo grácil, sem secção do pedículo vascular, onde foi envelopado por uma fina lâmina de Silastic® (Figura12)

Grupo II (MTT): O músculo gastrocnêmio medial foi dissecado, transposto à região abdominal através do músculo grácil, sem secção do pedículo vascular, onde foi envelopado por uma fina lâmina de Silastic®. Neste grupo, o ramo tibial motor do músculo foi seccionado próximo da placa motora e suturado com o próprio nervo tibial – sutura terminoterminal (Figura 13).

Grupo III (STT): O músculo gastrocnêmio medial foi dissecado, transposto à região abdominal através do músculo grácil, sem secção do pedículo vascular, onde foi envelopado

por uma fina lâmina de Silastic®. Neste grupo, o ramo motor do gastrocnêmio foi suturado terminoterminalmente com o nervo sensitivo safeno (Figura 14).

Grupo IV (MTL): O músculo gastrocnêmio medial foi dissecado, transposto à região abdominal através do músculo grácil, sem secção do pedículo vascular, onde foi envelopado por uma fina lâmina de Silastic®. O ramo motor na emergência do nervo tibial foi seccionado e trazido mais proximal onde sofreu rafia nervosa através de uma janela de perineuro lateral (Figura 15).

Grupo V (STL): O músculo gastrocnêmio medial foi dissecado, transposto à região abdominal através do músculo grácil, sem secção do pedículo vascular, onde foi envelopado por uma fina lâmina de Silastic®. Neste último grupo, o nervo safeno sensitivo foi dissecado em toda sua extensão. O nervo motor tibial do gastrocnêmio foi seccionado e trazido de encontro ao nervo safeno, onde em uma janela terminolateral sofreu rafia (Figura 16).

É importante observar que, nos grupos que sofreram a rafia terminolateral, o nervo doador motor ou sensitivo manteve sua destinação para seu alvo inicial na pele ou em direção à musculatura inervada.



Figura 12 - Desenho esquemático do detalhe da técnica operatória no grupo controle experimental. O nervo motor é preservado, mas o músculo gastrocnêmio é envolvido assim como nos outros grupos.



Figura 13 - Desenho do Grupo MTT de rafia terminoterminal. O nervo tibial é seccionado e a rafia é feita entre o nervo tibial e o ramo motor do gastrocnêmio.



Figura 14 - Desenho do Grupo STT de rafia terminoterminal utilizando o nervo sensitivo.



Figura 15 - Desenho do Grupo MTL de rafia terminolateral utilizando o nervo motor conectado através de uma janela epi-perineural de outro nervo motor.

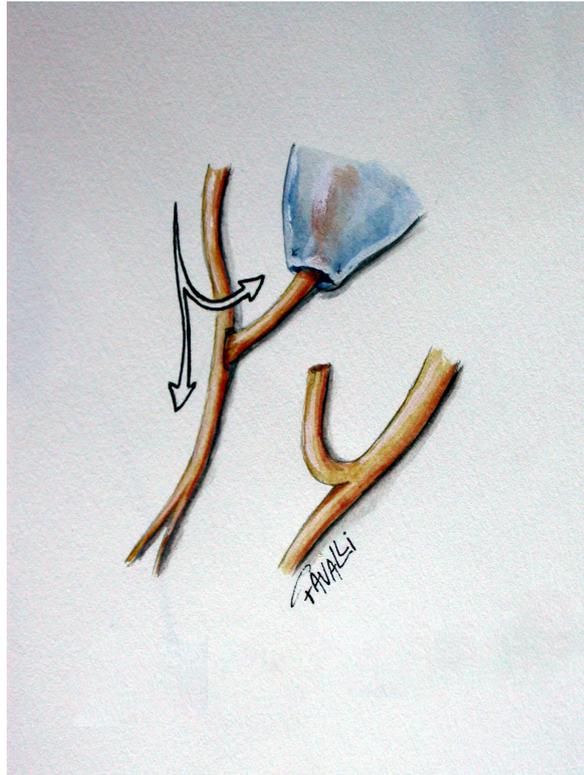


Figura 16 - Desenho do Grupo STL de rafia terminolateral utilizando o nervo sensitivo. A flecha mostra o sentido esperado do estímulo nervoso.

4.1.2 Tamanho da Amostra

Para detectar uma diferença de 3 desvios padrões nos escores na parte laboratorial, considerando-se um poder estatístico de 90% e um nível de significância = 5% ficou estimado que precisaríamos quatro ratos por grupo laboratorial.

4.1.3 Procedimentos

Os animais de experimentação passaram por um período de aclimação e condicionamento antes da operação. Os animais receberam água e ração ad libitum e foram tratados conforme a legislação estabelecida. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Microcirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, tendo sido executados em duas etapas: a primeira, a operação da transposição muscular com

tratamento do pedículo nervoso, e a segunda, rigorosamente dezesseis semanas mais tarde, para fins de coleta do músculo e do pedículo transposto, abertura do envelope de Silastic® , coleta do músculo contralateral, pesagem do músculo – peso úmido muscular, e armazenamento dos espécimes para posterior estudo histológico. Após a operação, foram alojados em gaiolas individuais por todo o período de pós-operatório, depois das quais retornaram à mesa de operação para a parte final do experimento laboratorial, que consistia da retirada dos músculos transpostos, seu pedículo vículo-nervoso e o músculo gastrocnêmio contralateral.

4.1.4 Técnica operatória

Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião (o autor). Sob anestesia geral, os animais foram posicionados em decúbito dorsal, quando era realizada a abordagem por incisão oblíqua da coxa, desde a virilha até o joelho, com pequena quebra de linha a esse nível. Iniciava-se realizando a dissecação do retalho cutâneo medial, com cuidados para não lesar a vasculatura que corre paralelo a pele, o que poderia gerar sangramento transoperatório. Elevando-se o retalho cutâneo medial, já se percebiam a porção medial do músculo gastrocnêmio e a porção inferior do músculo grácil. Aproveitava-se então para proceder à realização do tubo subcutâneo, junto ao ângulo superior da incisão (ligamento inguinal) que serviria como um local sob a pele para acomodar o músculo gastrocnêmio quando fosse transferido para a região abdominal. O passo seguinte consistiu na identificação do nervo safeno (sensitivo), que corre paralelo aos vasos femorais. Este nervo deve ser dissecado desde sua porção junto à origem do ramo cutâneo da artéria femoral. O nervo safeno, no rato, se ramifica em ramos terminais já acima do nível do joelho, o que dificulta a sua dissecação. A próxima etapa consistiu na dissecação e isolamento do músculo gastrocnêmio, distal para proximal. Iniciava-se identificando o tendão (inserção) do músculo gastrocnêmio e, à medida que se procedia a separação da porção medial do músculo gastrocnêmio de sua porção lateral, ficava clara a transição para a porção mais baixa do músculo grácil. A porção medial do músculo gastrocnêmio era isolada, sendo seu pedículo dissecado proximalmente até sua origem ao nível dos vasos femorais (aproximadamente 1 a 1,6mm de diâmetro). Rebatendo o músculo gastrocnêmio, se podia perceber o nervo tibial (motor). Etapa importante da cirurgia consistiu na separação das duas porções do músculo grácil, uma vez que o músculo gastrocnêmio medial seria trazido para a região abdominal e seu pedículo

(nervo motor) seria trabalhado a esse nível. Na etapa a seguir procedia-se a separação dos dois ventres do gastrocnêmio. O ventre medial (maior) era rebatido superiormente e coagulação de pequenos vasos poderia ser requerida a esse nível. Após a hemostasia, a porção medial era transposta entre os ventres do músculo grácil e seu pedículo poderia ser facilmente identificado. O nervo motor do gastrocnêmio era seccionado próximo a sua placa motora – 3mm da entrada no músculo – enquanto o músculo era transposto à região abdominal. O nervo safeno podia ser então dissecado e isolado. A fim de prevenir a contaminação neural na região abdominal, o músculo e seu pedículo vásculo-nervoso foram envelopados com uma lâmina de 0,1mm de espessura de Silastic® . Dentro do envelope de material aloplástico - Silastic® -, o músculo era fixado à fáscia abdominal de forma a manter a tensão muscular. Nesta região abdominal, uma espessa camada de tecido adiposo poderia ser facilmente identificada e pode ser utilizada de forma a proteger o material aloplástico contra extrusão. O músculo foi então firmemente preso à fáscia abdominal e sempre com a mesma tensão em todos os grupos. Sob microscopia, o nervo motor do gastrocnêmio recebeu os diversos tipos de tratamento. Muito cuidado era tomado a fim de preservar a estrutura do nervo doador, em especial do fino nervo safeno sensitivo, que apresentava aproximadamente metade do diâmetro do nervo motor receptor. Com o nervo sensitivo dissecado em comprimento suficiente para a rafia terminolateral, uma pequena secção do músculo grácil anticus (aproximadamente 4mm) era requerida para evitar o acotovelamento do nervo. O nervo safeno sensitivo era seccionado na altura do joelho e trazido junto ao nervo tibial no caso de rafia terminoterminal. Em todos os espécimes em que foi utilizada a rafia terminolateral, confeccionou-se uma janela de 3mm no perineuro.

4.1.5 Peso úmido do músculo gastrocnêmio

No dia da segunda intervenção, dezesseis semanas após o procedimento de transposição muscular, os músculos gastrocnêmios mediais transpostos, bem como seus pedículos nervosos e os músculos gastrocnêmios contralaterais, foram retirados. Todos os músculos foram pesados e denominados conforme a região do rato e o procedimento realizado. Foram imersos em soro fisiológico inicialmente – peso úmido – para a pesagem em balança digital ultrasensível. Após a pesagem, foram imersos em solução de formalina tamponada a 10%, para posterior estudo histológico (Figura 17a e 17b).

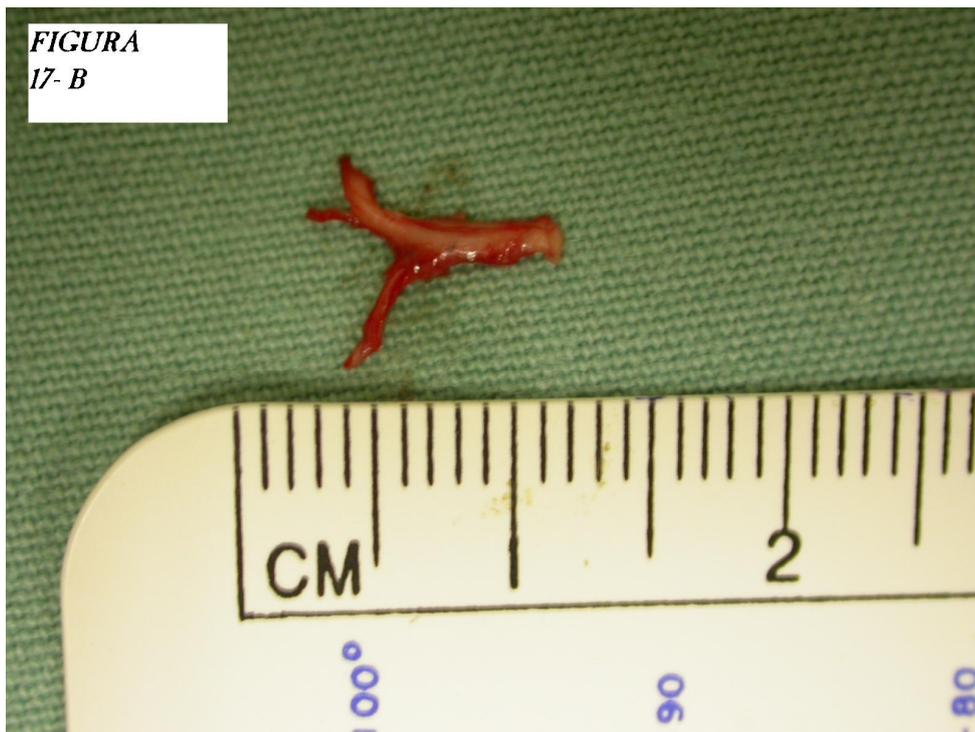
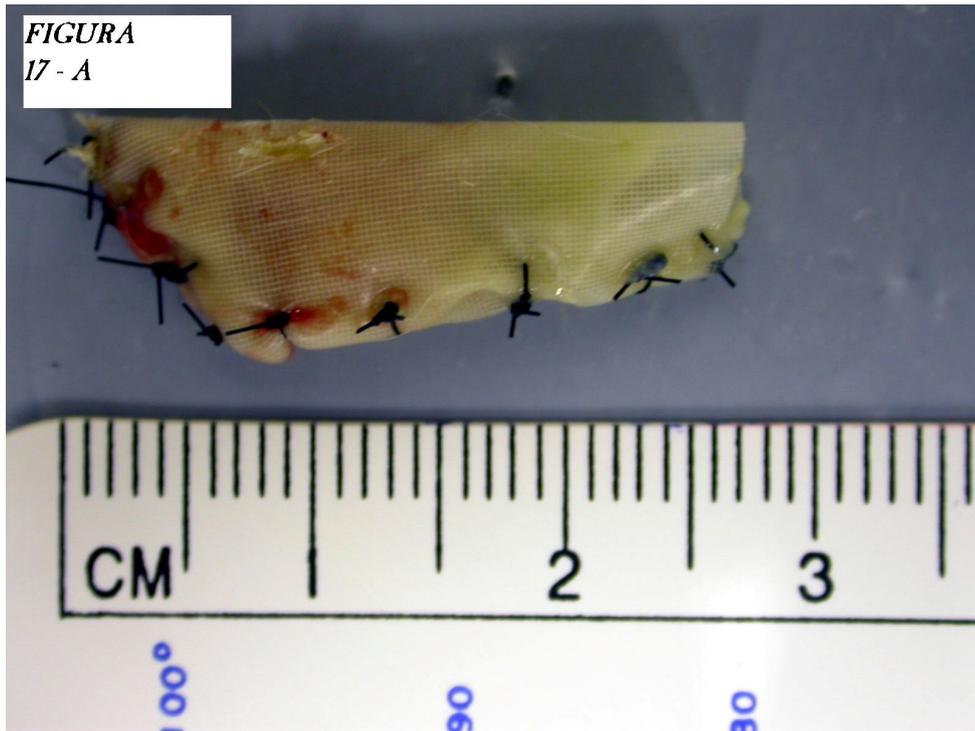


Figura 17 - Aspecto do nervo e do músculo gastrocnêmio do rato após dezesseis semanas de intervenção: a) músculo envelopado; b) rafia terminolateral.

4.1.6 Análise histológica do nervo e do músculo

O material de estudo removido foi submetido a análise histológica em etapa posterior à pesagem do músculo. Os espécimens foram fixados em solução de formalina tamponada - pH 7,3, desidratados em série alcoólica de concentração crescente, sendo posteriormente incluídos em blocos de parafina.

Os blocos de parafina foram seccionados em micrótomo, em espessura de 4 μm e aderidos em lâminas para microscopia.

Os cortes foram corados pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE) e coloração tricrômica de Gomori. Cada lâmina corada foi examinada em microscópio óptico quando foi realizada a captura da imagem com câmera Leica mod DC 300 F.

4.2 Etapa Clínica

4.2.1 Delineamento

Foi conduzido um estudo prospectivo controlado seqüencial em doze voluntários encaminhados ao Departamento de Cirurgia da Mão e Microcirurgia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul para o tratamento de paralisia do plexo braquial, no período de outubro de 2003 a março de 2005.

4.2.2 Tamanho da Amostra

A amostra consistiu de doze pacientes do sexo masculino (Tabela 2), todos inicialmente avaliados no ambulatório e então encaminhados ao Centro Cirúrgico para o reparo da lesão do plexo braquial. A idade média foi de 33,3 anos (entre 18- 44 anos). A lesão envolveu a extremidade superior dominante em cinco pacientes e a não dominante em sete. O mecanismo da lesão foi acidente de moto em dez pacientes, acidente de carro em um e

atropelamento em outro. Sete pacientes receberam o diagnóstico de lesão de plexo braquial ao nível de C5-C6 (tronco superior), enquanto outros cinco tiveram o diagnóstico de paralisia completa do plexo braquial. Destes, a recuperação da porção equivalente ao tronco inferior permitiu a utilização do nervo ulnar para a recuperação da função bicepital. Outras lesões presentes foram traumatismo craniano, fraturas de base de crânio, fraturas claviculares e trauma tóraco-abdominal. Dez dos doze pacientes relataram que estavam trabalhando no momento do acidente. O tempo desde o acidente até a realização do procedimento cirúrgico variou de 94 dias a 180 dias.

Em todos os pacientes havia preservação do nervo ulnar (tronco inferior). Nos casos em que realizamos a transferência de fascículos do nervo ulnar – operação de Oberlin – constatamos, através de estimulação elétrica direta, que estávamos utilizando fascículo redundante dirigido ao flexor ulnar do carpo – FUC. A preservação da função do nervo ulnar foi testada intra-operatoriamente pela contração do FUC após a secção fascicular. No pré e no pós-operatório, realizamos o teste de força com goniômetro e a sensibilidade ulnar foi por meio do teste de monofilamentos de Semmes-Weinstein.

Para fins de cálculo do impacto clínico da rafia nervosa terminoterminal e terminolateral no ramo bicepital do nervo musculocutâneo, utilizamos o tamanho de resposta clínica medido pela classificação do *Medical Research Council* (MRC).

Calculou-se o tamanho da amostra para detectar uma diferença de 2,5 desvios padrões. Para detectar uma diferença nos escores de desfecho que atingisse uma magnitude muito grande (tamanho de efeito = 2,5), considerando-se um poder estatístico de 90% ($\beta=0,1$) e um nível de significância $\alpha=0,05$, ficou estimado que seriam necessários cinco pacientes por grupo clínico.

4.2.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- paralisia bicepital por três meses sem recuperação clínica com eletromiografia evidenciando paralisia de tronco superior e/ou médio;
- preservação do tronco inferior e do nervo ulnar;
- idade entre 18 e 44 anos;

- ausência de outras lesões que impedissem o tratamento cirúrgico.

4.2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que apresentavam cirurgias prévias ou trauma aberto no plexo braquial afetado, história de trauma ou cirurgia prévia na face medial do antebraço, pacientes que não vinham realizando a fisioterapia durante os meses iniciais de tratamento e doenças sistêmicas que afetam a regeneração nervosa.

Tabela 2 - Pacientes e Métodos.

Paciente	Idade	Sexo	Nível da lesão (EMG) e lado acometido	Causa	Nervo doador	Intervalo entre acidente e operação
IFC	35	Masculino	Tronco superior/ direito	Acidente de moto	Ulnar fascicular	125
IFC	38	Masculino	Tronco superior/ direito	Acidente de moto	Ulnar fascicular	94
IFC	44	Masculino	Tronco superior/ esquerdo	Acidente de moto	Ulnar fascicular	154
IFC	18	Masculino	Tronco Superior / esquerdo	Acidente de moto	Ulnar fascicular	184
IFC	22	Masculino	Paralisia completa / esquerdo	Acidente de moto	Ulnar fascicular	98
IFC	34	Masculino	Tronco superior/ esquerdo	Acidente de moto	Ulnar fascicular	155
IFC	27	Masculino	Tronco superior/ direito	Acidente de moto	Ulnar fascicular	130
RTL	38	Masculino	Paralisia completa/ direito	Acidente de moto	Ulnar	110
RTL	40	Masculino	Paralisia completa/ direito	Acidente de carro	Ulnar	94
RTL	43	Masculino	Tronco superior/ esquerdo	Acidente de moto	Ulnar	120
RTL	39	Masculino	Paralisia completa/ esquerdo	Atropelamento	Ulnar	180
RTL	22	Masculino	Paralisia completa/ direito	Acidente de moto	Ulnar	140

Legenda: IFC: rafia interfascicular do nervo ulnar com o ramo bicipital do nervo musculocutâneo; RTL: rafia terminolateral com remoção do perineuro. Idade: expressa em anos completos; Intervalo entre acidente e operação: expresso em dias. EMG: eletromiografia.

4.2.5 Procedimentos

Na etapa clínica, os doze pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram prospectivamente acompanhados e tratados de forma seqüencial. As operações foram realizadas após a constatação clínica e eletromiográfica de ausência completa de contração do músculo bíceps braquial após pelo menos três meses do traumatismo: M0 pela classificação do *Medical Research Council* (Tabela 1). A eletromiografia pré-operatória foi realizada em todos pacientes e, na época da operação, mostrava comprometimento axonal do plexo braquial atingindo o tronco superior, com desinervação em atividade e sem sinais de reinervação e ausência de potenciais de atividade voluntária. Nos casos em que se observava também lesão das fibras radiculares de C7 e tronco inferior – C8, T1, na época da operação já havia ocorrido recuperação do nervo ulnar. Os pacientes operados foram acompanhados por 16 meses, quando então reavaliamos o grau de força muscular proporcionada pelo procedimento realizado. Novamente foi atribuída uma nota utilizando-se o escore MRC, sendo o zero o pior escore que significaria ausência completa de contração muscular, e quatro o maior escore que pudesse ser obtido.

4.2.5.1 Técnica operatória

A transferência nervosa foi realizada quando não havia evidência clínica ou eletromiográfica de função muscular do bíceps braquial três meses após a lesão (Tung et al, 2003). O paciente era posicionado em decúbito dorsal com o membro superior abduzido e sob anestesia condutiva de plexo braquial. O ponto de localização do nervo ulnar ao nível do terço médio do braço na face medial era demarcado de forma a permitir a identificação do ramo bicipital do nervo musculocutâneo através da mesma incisão.

Após a visualização do nervo ulnar, em sete pacientes executamos a dissecação intraneural do nervo ulnar com identificação de aproximadamente cinco fascículos – neurólise interna interfascicular com identificação dos ramos para o flexor ulnar do carpo com auxílio de eletroestimulador. O passo a seguir era a secção de um fascículo e sua transferência para o ramo motor bicipital (Sungpet, 2000), através de rafia direta com pontos separados de Mononylon® 10-0 (grupo IFC). Em cinco pacientes utilizamos a rafia terminolateral do ramo

bicipital do nervo musculocutâneo com a face lateral do nervo ulnar, através de uma janela de perineuro de 5mm de extensão (Tham, 1998), suturada com pontos separados de Mononylon® 10-0 (grupo RTL). Não houve necessidade de maior dissecção do nervo ulnar e neurólise interna.

O manejo pós-operatório incluiu imobilização do ombro em adução e rotação interna por três semanas a fim de propiciar a regeneração nervosa. O protocolo de fisioterapia pós-operatória compreendeu exercícios de mobilização passiva/ ativa do cotovelo, ombro e articulações do punho e dos dedos. Quando a reinervação muscular começava a se tornar evidente, a reeducação motora e exercícios de fortalecimento muscular eram iniciados (Figuras 18 e 19).



Figura 18 - Desenho representando as técnicas utilizadas de rafia entre o nervo ulnar e o ramo bicipital do nervo musculocutâneo: a) rafia terminoterminal de fascículo do nervo ulnar com o ramo bicipital (grupo IFC) – técnica de Oberlin; b) rafia terminolateral com confecção de janela de perineuro (grupo RTL).

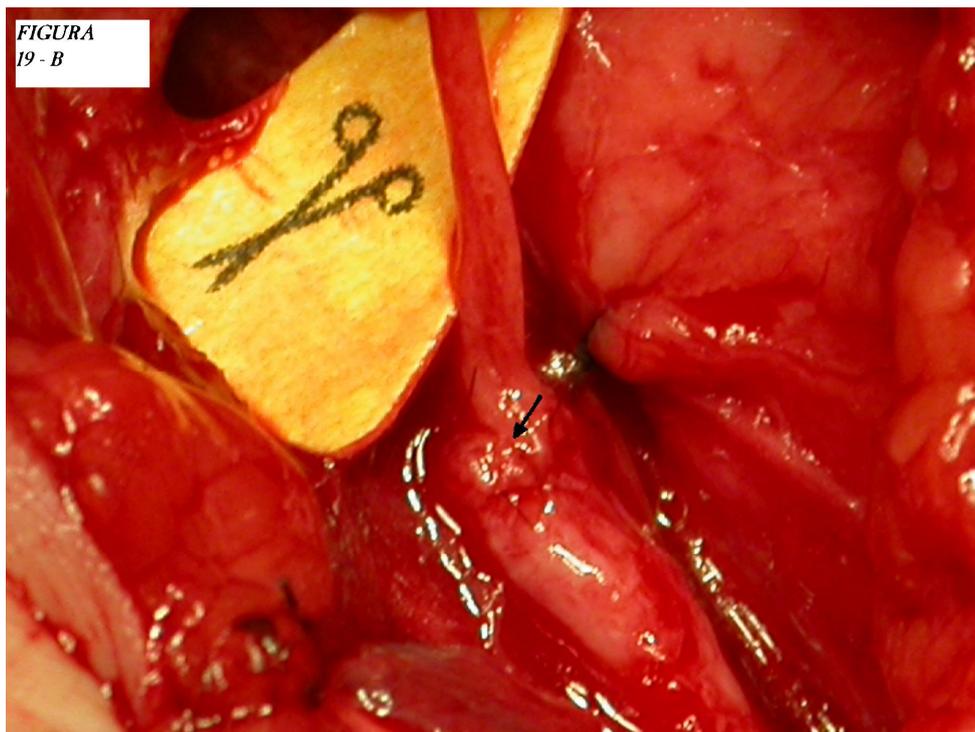
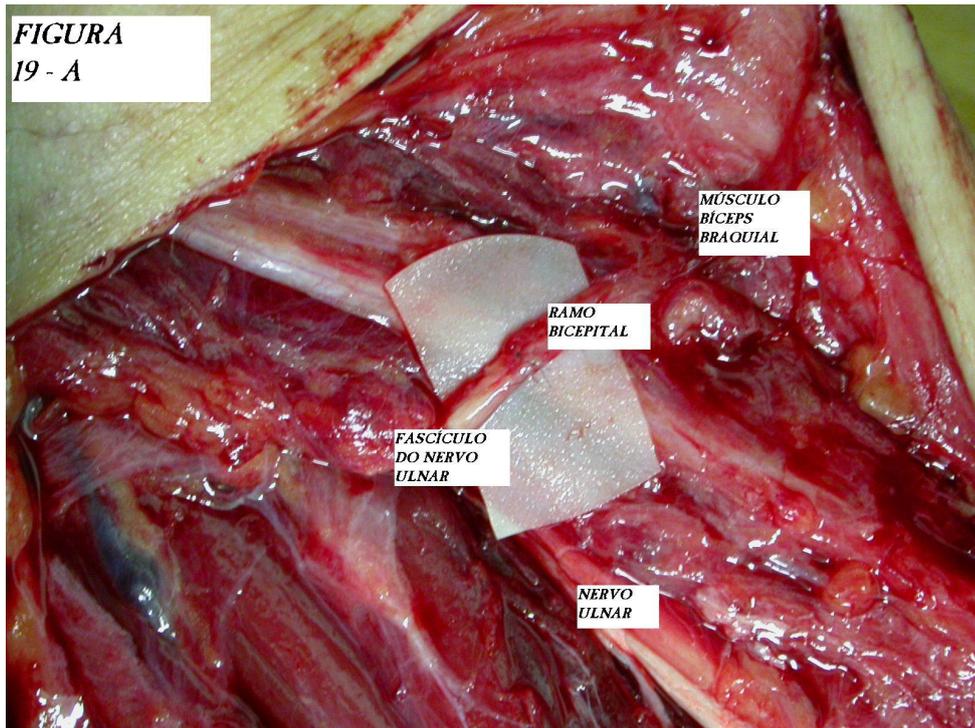


Figura 19 - Aspecto intraoperatório: a) rafia terminoterminal interfascicular; b) rafia terminolateral, com porção de epineuro aberta (flecha);

4.3 Análise Estatística

Para fins de cálculo do tamanho da atrofia no modelo experimental, utilizamos as variáveis do peso úmido do músculo gastrocnêmio comparado ao músculo gastrocnêmio contralateral e a quantidade de atrofia – diâmetro da fibra muscular – medidos pela histologia. A atrofia muscular medida através do peso foi obtida subtraindo-se do peso úmido do músculo gastrocnêmio operado o peso do músculo gastrocnêmio contralateral. Os dados foram descritos por média e desvio padrão sendo os grupos experimentais laboratoriais comparados por análise de variância (ANOVA), seguido do teste de post-hoc de Duncan.

Os escores MRC foram comparados pelo teste U de Mann-Whitney, sendo descritos por mediana e valores mínimo e máximo.

O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 14.0.

4.4 Aspectos Éticos

Todos os procedimentos em animais de experimentação foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os procedimentos foram realizados de acordo com os aspectos regidos pela Lei no. 6638/1979 (Brasil), que estabelece as normas para a execução de procedimentos em animais de experimentação.

Todas as operações em seres humanos foram consecutivas. A necessidade de tratamento cirúrgico foi óbvia em todos os casos, e os procedimentos foram explicados a cada paciente, que concordaram na realização do tratamento, assinando um termo de consentimento.

O estudo somente teve início após ter sido aprovado pelo Comitê de Ética da FAMED-PUCRS.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados da Etapa Experimental

A utilização de músculo gastrocnêmio do rato permitiu visualizar de forma clara a atrofia presente em cada um dos cinco grupos, uma vez que, após dezesseis semanas, boa parte da massa muscular estava presente mesmo nos grupos que sofreram maior denervação.

Com relação à região da junção nervosa, não observamos interrupção ou ruptura da rafia nervosa quando examinamos ao microscópio espécimes com três dias de pós-operatório. Também confirmamos pela microscopia que o invólucro de material aloplástico que protegia o músculo contra a “contaminação neural” se manteve intacto após as dezesseis semanas.

A coaptação dos dois nervos se manteve intacta em todos os casos, e um alinhamento preciso do perineuro de ambos na região da coaptação em “T” era perceptível. Evidências de brotamento lateral na junção em “T” estava presente em todos os espécimes, exceto naqueles em que o nervo motor – ramo motor do gastrocnêmio – estava conectado de forma terminolateral com a parede lateral do nervo safeno sensitivo.

5.1.1 *Peso Úmido do Músculo Gastrocnêmio*

Obtivemos nível de significância de $P < 0,001$ para a variação do peso úmido muscular. O grupo controle – nervo motor preservado, não atingiu diferença significativa em relação ao grupo MTT. Em relação aos demais, o grupo controle foi diferente. Por sua vez, o grupo MTT não atingiu diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo MTL (Figura 20).

O grupo MTL foi diferente do grupo STT que, por sua vez, foi diferente do Grupo STL, este último o de pior resultado (Tabela 3).

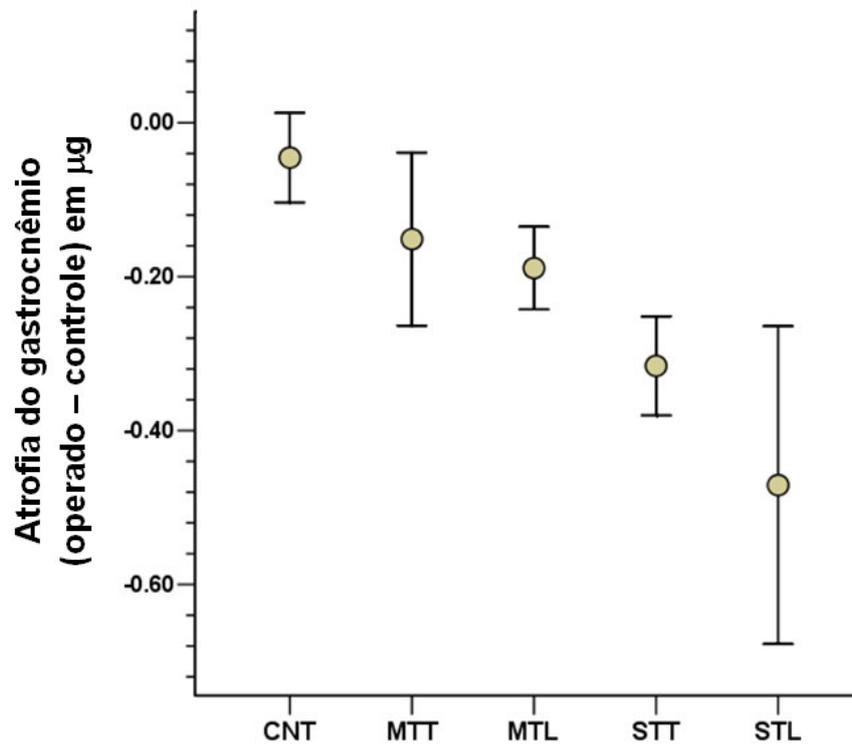


Figura 20 – Comparação dos grupos de intervenção quanto à atrofia observada no músculo gastrocnêmio (peso úmido do músculo gastrocnêmio operado – peso úmido do músculo contralateral).

CNT: grupo controle; MTT: rafia terminoterminal do nervo motor; MTL: rafia terminolateral do nervo motor com o nervo motor; STT: rafia terminoterminal do nervo sensitivo com o nervo motor; STL: rafia terminolateral do nervo sensitivo com o nervo motor.

Tabela 3 - Resultados da preservação do peso úmido do músculo gastrocnêmio após dezesseis semanas.

Rato/peso (g)	Gastrocnêmio (µg)	Gastrocnêmio contralateral(µg)	Nervo
R1m/450g	0,6071	0,6718	Motor mantido
R2m/450g	0,5651	0,6520	Motor mantido
R3m/460g	0,6879	0,7081	Motor mantido
R4m/380g	0,5860	0,5958	Motor mantido
R5mn/450	0,1076	0,6645	STL
R6mn/300	0,1163	0,4002	STL
R7mn/500	0,1223	0,6045	STL
R8mn/480	0,1341	0,6947	STL
R9mn/500	0,2222	0,5877	STT
R10mn/490	0,3341	0,6645	STT
R11mn/380	0,3080	0,5820	STT
R12mn/450	0,3108	0,6045	STT
R13mn/385	0,4532	0,5947	MTT
R14mn/400	0,4263	0,6376	MTT
R15mn/450	0,4864	0,6833	MTT
R16mn/480	0,4948	0,5502	MTT
R17mn/450	0,4344	0,6122	MTL
R18mn/450	0,4542	0,6887	MTL
R19mn/450	0,4649	0,6188	MTL
R20mn/460	0,4847	0,6743	MTL

Legenda: R1-4m: rato controle com nervo motor preservado; R5-20mn: rato tratado com diferentes rafia nervosas; STL: Rafia terminolateral utilizando nervo sensitivo; STT: rafia terminoterminal utilizando nervo sensitivo; MTT rafia terminoterminal utilizando nervo motor; MTL: rafia terminolateral utilizando nervo motor.

5.1.1 Análise Histológica do Nervo e do Músculo Gastrocnêmio Após Dezesseis Semanas

Após a secção, os músculos corados com hematoxilina e eosina e mostraram atrofia difusa com infiltração gordurosa no grupo denervado, misturada com áreas de poucas fibras hipertróficas e finas. Fibras musculares bem preservadas com regeneração e presença da bainha de mielina foram encontradas nos grupos reinervados com o nervo motor.

Não observamos lesão do nervo doador nos grupos III e IV – grupos de rafia terminolateral. Entretanto, diferenças morfológicas puderam ser percebidas especialmente na quantidade de axônios regenerados e na densidade do endoneuro.

Os resultados da histologia do nervo e do músculo foram examinados pelo mesmo examinador cegado, que não tinha conhecimento dos diversos grupos experimentais.

Houve atrofia em todos os músculos transplantados, inclusive nos controles.

Nos grupos com o nervo sensitivo, houve a maior atrofia, mais intensa no grupo TL

(Figuras 21, 22, 23 e 24).

No grupo TT motor ocorreu a maior preservação da massa muscular (Tabelas 3 e 4).

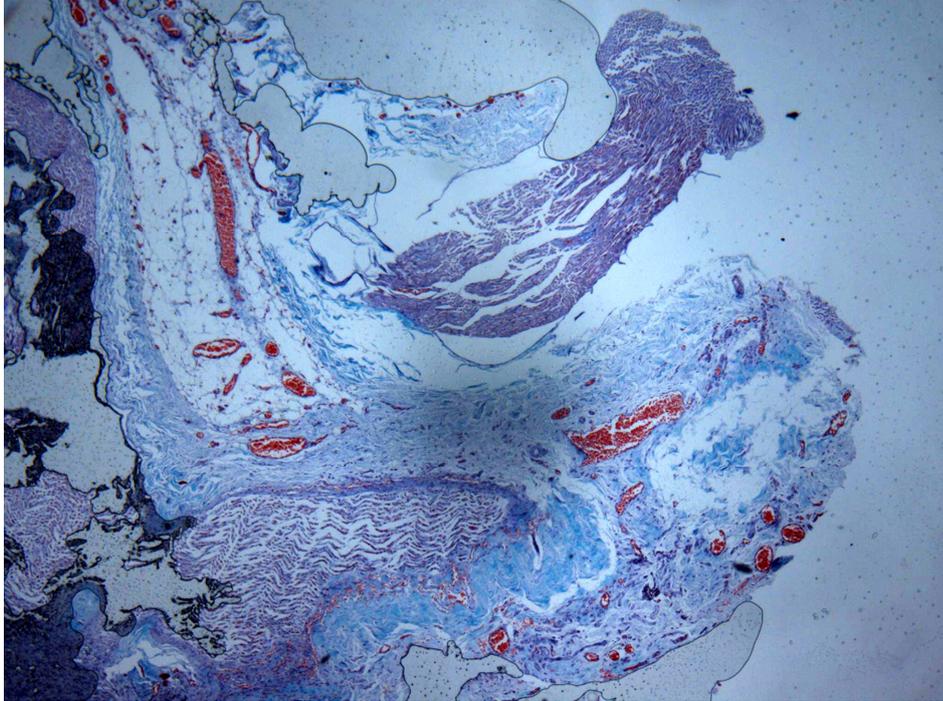


Figura 21 - Aspecto microscópico da denervação encontrada após as dezesseis semanas da reinervação com o nervo sensitivo (coloração tricrômica de Gomori X 100).

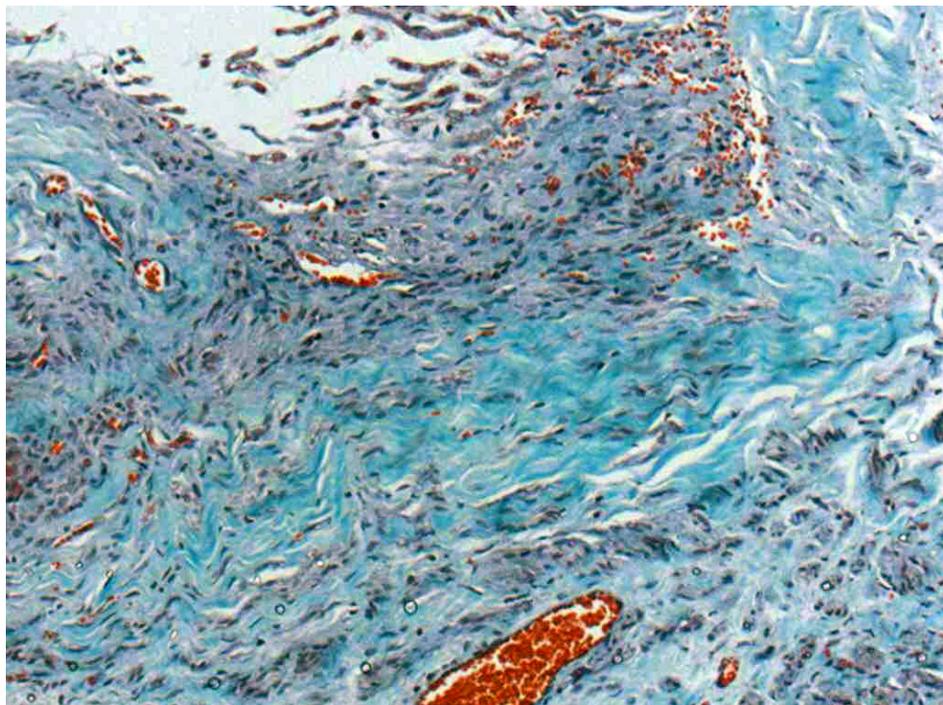


Figura 22 - Aspecto microscópico da denervação encontrada após as dezesseis semanas da reinervação com o nervo sensitivo (coloração tricrômica de Gomori X 400).

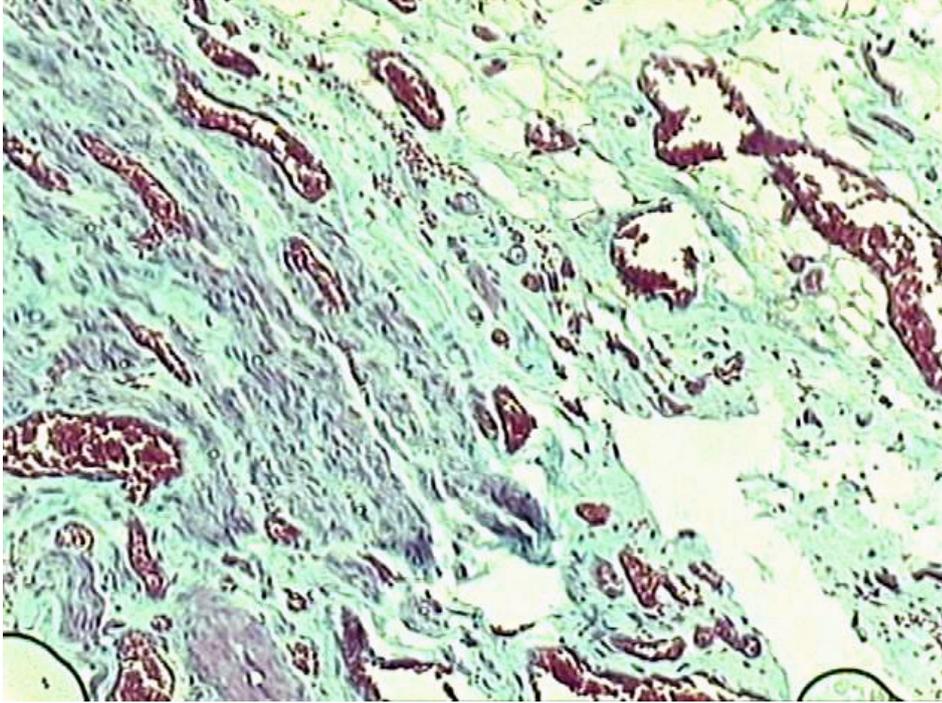


Figura 23 - Aspecto microscópico da atrofia grave nos grupos experimentais submetidos à rafia terminolateral utilizando o nervo sensitivo (HE X 250).

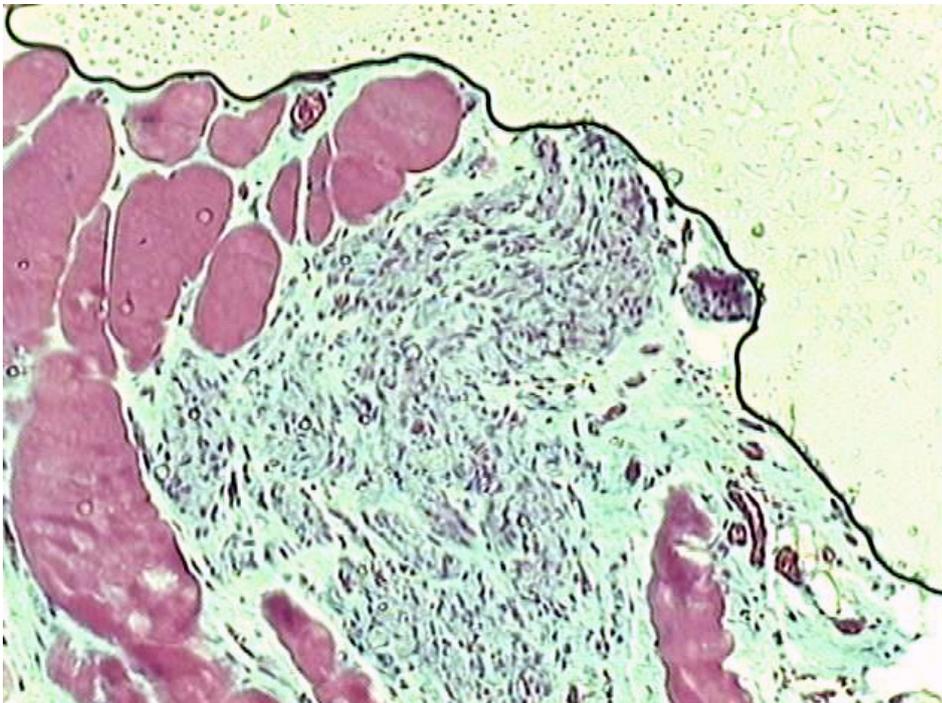


Figura 24 - Aspecto microscópico das fibras musculares bem preservadas após rafia motora terminolateral (HE X 250).

Tabela 4 - Resultados da Avaliação Histológica do Nervo e do Músculo Gastrocnêmio dos Ratos Após Dezesesseis Semanas.

<i>Lâmina (músculo)</i>	<i>Atrofia</i>	<i>Contaminação neural</i>	MÚSCULO	NERVO	<i>Crescimento axonal</i>	<i>Lâmina (nervo)</i>
MMM	+	<i>ausente</i>	1	1	_____	NMM
MMM	+	<i>ausente</i>	2	2	_____	NMM
MMM	+	<i>ausente</i>	3	3	_____	NMM
MMM	+	<i>ausente</i>	4	4	_____	NMM
MSTL	+++++	<i>ausente</i>	5	5	<i>presente</i>	NSTL
MSTL	+++++	<i>ausente</i>	6	6	<i>presente</i>	NSTL
MSTL	+++++	<i>ausente</i>	7	7	<i>presente</i>	NSTL
MSTL	+++++	<i>ausente</i>	8	8	<i>presente</i>	NSTL
MSTT	++++	<i>ausente</i>	9	9	<i>presente</i>	NSTT
MSTT	++++	<i>ausente</i>	10	10	<i>presente</i>	NSTT
MSTT	++++	<i>ausente</i>	11	11	<i>presente</i>	NSTT
MSTT	++++	<i>ausente</i>	12	12	<i>presente</i>	NSTT
MMTT	++	<i>ausente</i>	13	13	<i>presente</i>	NMTT
MMTT	++	<i>ausente</i>	14	14	<i>presente</i>	NMTT
MMTT	+++	<i>ausente</i>	15	15	<i>presente</i>	NMTT
MMTT	+++	<i>ausente</i>	16	16	<i>presente</i>	NMTT
MMTL	+++	<i>ausente</i>	17	17	<i>presente</i>	NMTL
MMTL	+++	<i>ausente</i>	18	18	<i>presente</i>	NMTL
MMTL	+++	<i>ausente</i>	19	19	<i>presente</i>	NMTL
MMTL	+++	<i>ausente</i>	20	20	<i>presente</i>	NMTL

M+nome do grupo: músculo estudado. N+ nome do grupo: nervo estudado. Atrofia: expressa em cruzes (1-5 cruzes). Contaminação neural: quando ocorreu neurotização por contigüidade. Crescimento axonal: quando ocorreu brotamento do axônio através da rafia terminoterminal e terminolateral.

Tabela 5 - Comparação das Medianas nos Grupos Histológicos.

Grupos	Mediana (min-max)
MMM	1 (1a1)
MSTL	5 (5 a 5)
MSTT	4 (4 a 4)
MMTT	2,5 (2 a 3)
MMTL	3 (3 a 3)

P=0,001 (teste de Kruskal Wallis). Min= mínimo; max= máximo. No teste de comparações multiplas foi detectada diferença de distribuição entre todos os grupos, com exceção dos grupos MMTT e MMTL que são iguais.

5.2 Resultados da Etapa Clínica

Evidências de reinervação do bíceps foram clinicamente percebidas após cinco meses de pós-operatório. O grau de força muscular foi medido e acompanhado durante os meses subsequentes. O tempo de seguimento foi de 14 meses.

O grupo IFC apresentou uma mediana para o escore MRC estatisticamente superior ao grupo RTL, atingindo os valores três (MÍN=3; MÁX= 4) e 2 (MÍN=1; MÁX= 4), respectivamente (P= 0,001).

Não observamos redução da sensibilidade da mão – teste de Semmes- Weinstein, ou diminuição da pinça e da força – teste do dinamômetro - depois da operação nos dois grupos operados. Na verdade, percebeu-se até um aumento na força muscular (Figuras 25, 26, 27 e 28).

A eletromiografia realizada em dois pacientes, um de cada grupo, mostrou recuperação de potenciais voluntários à estimulação nervosa para o bíceps (Tabela 5).

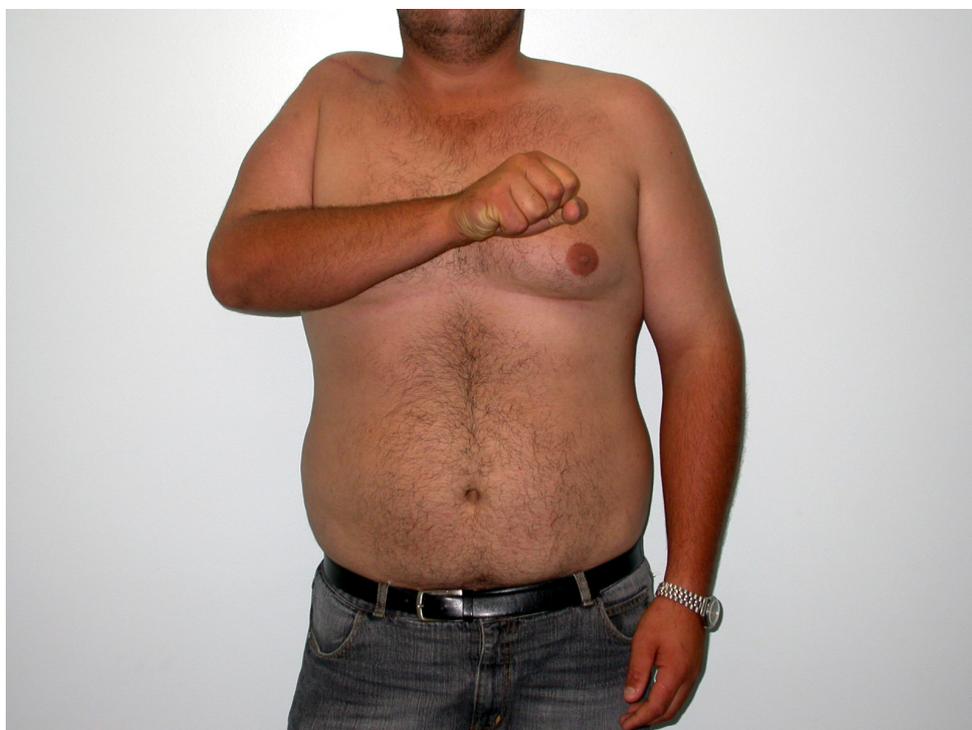


Figura 25 - Aspecto da contração do músculo bíceps – escore funcional M4 - após transferência fascicular em rafia terminoterminal.



Figura 26 - Aspecto da contração do músculo bíceps – score funcional M4 – sem força para se opôr ao examinador.



Figura 27 - Aspecto da contração do músculo bíceps – score funcional M2.



Figura 28 - Outro paciente de rafia terminolateral – escore funcional M4.

Tabela 6 - Resultados da contração voluntária (escore MRC) do músculo bíceps previamente denervado submetido à transferência nervosa.

Paciente	Tempo para iniciar contração	Nível da lesão/lado acometido	Tempo de Seguimento	MRC escore (P=0,001)	EMG	Seqüela nervo ulnar
IFC	7	Tronco superior/direito	16	4		Ausente
IFC	5	Tronco superior/direito	16	4		Ausente
IFC	8	Tronco superior e nervo radial/esquerdo	16	3	Retorno da Função	Ausente
IFC	6	Tronco superior/direito	16	3		Ausente
IFC	7	Tronco superior/esquerdo	16	3		Ausente
IFC	8	Tronco superior/esquerdo	16	3		Ausente
IFC	5	Tronco superior/direito	16	3	Retorno da Função	Ausente
RTL	12	Tronco superior/esquerdo	16	1		Ausente
RTL	6	Tronco superior e médio/direito	16	2		Ausente
RTL	8	Tronco superior/médio esquerdo	16	2		Ausente
RTL	15	Tronco superior/esquerdo	16	1		Ausente
RTL	12	Tronco superior e nervo radial/direito	16	2		Ausente

Legenda: resultados na contração muscular (MRC escore); Grupo IFC; mediana=3. Grupo RTL; mediana=2. IFC: transferência fascicular – método de Oberlin; RTL: rafia terminolateral; tempo para iniciar contração: em meses; tempo de seguimento: em meses. Escore MRC: escore do *Medical Research Council*. EMG: eletromiografia.

6 DISCUSSÃO

A atrofia constitui um problema de difícil solução em músculos que foram expostos a um período de denervação. Recentemente, resurgiu o interesse pela rafia terminolateral com o objetivo da preservação da massa muscular e até mesmo da reanimação do músculo paralisado. Existe regeneração axonal na junção terminolateral em modelo animal de rato (Viterbo et al, 1994). A rafia terminolateral poderia ser a resposta quando não houvesse nervo doador. Foi observado que a atrofia poderia ser retardada através do restabelecimento da reinervação motora e até mesmo sensitiva (Dautel et al, 1992).

Voltemos-nos primeiro ao nervo sensitivo. O interesse da inervação sensitiva dentro de retalhos musculares aumentou quando estudos de inervação muscular mostraram que um nervo motor continha de 30 a 55 % de fibras sensitivas (Boyd e Smith, 1984; Schaafisma, 1991; Oswald et al, 2005). De outra forma, os nervos cutâneos sensitivos contém fibras simpáticas que inervam as glândulas sudoríparas e ramos eferentes que se dirigem aos músculos piloerectores. Fibras nervosas sensitivas inervam principalmente os órgãos de Golgi e formam uma rede de ramificações em um arranjo estrelado dentro do músculo, alcançando inclusive as terminações nervosas (Falempim et al, 1989; Schaffisma et al, 1991; Zhang et al, 1997). Estudos também mostraram que fibras sensitivas secretam acetilcolina (Falempim et al, 1989). Existem evidências histológicas de que um novo tipo de terminação nervosa se forma em regiões aneurais do músculo. O brotamento axonal é predominantemente mais sensitivo do que motor (Oswald et al, 2005). O músculo denervado fica especialmente sensível à acetilcolina e pode se comportar de forma neurotóxica (Brunelli, 1989; Lewin e McMahon, 1991).

O nervo sensitivo se modifica ao conectar-se ao músculo. Foi observado que algumas das propriedades dos ramos cutâneos surais aferentes tornavam-se mais adaptadas ao músculo gastrocnêmio, e isso foi verificado através da velocidade de condução axonal, que era maior do que a velocidade das fibras surais aferentes que vão à superfície da pele. Estas alterações não poderiam ser explicadas por axoniotomia ou mudanças nos inibidores mediados de fibras tipo A. Levantou-se a hipótese de que tais efeitos poderiam ser devidos a fatores tróficos que se originaram em sítios específicos para diferentes alvos periféricos (Falempim et al, 1989).

A reorganização somatotópica do corno posterior da medula também se modifica depois da ruptura sensorial ao nível periférico. Ficou constatado que fibras aferentes para o gastrocnêmio alteram sua conectividade central, de forma que uma representação

somatotópica ordenada ficava preservada. Esta adaptação do corno posterior da medula poderia ser mediada por mecanismos dependentes de atividade (Hynes e Bain, 1997).

A utilização do nervo sensitivo já se mostrou benéfica após a denervação. Quando o nervo motor foi conectado terminoterminal com o nervo sensitivo - proteção sensitiva (Hynes e Bain, 1997), o nervo sensitivo proporcionaria um ambiente trófico a fim de minimizar a atrofia muscular até que um nervo motor doador se tornasse disponível. Apesar da aparente incapacidade de formar junções neuromusculares excitáveis, os nervos sensitivos apresentavam potente efeito trófico nas fibras musculares denervadas (Hynes e Bain, 1997; De-Doncker et al, 2000; Papakonstantinou et al, 2002).

O papel da inervação sensitiva na preservação da massa muscular e suas propriedades ainda estão sob investigação. A simples estimulação de receptores mecânicos ao nível da pele pode impedir a diminuição do peso muscular (De-Doncker et al, 2000). Dautel et al (1992) observou que o crescimento axonal estava presente em transplantes musculares inervados tanto por fibras sensitivas como por fibras motoras. Em transplantes musculares ortotópicos com inervação sensitiva, o autor verificou que a atrofia foi retardada de forma significativa. Entretanto, a histologia estava qualitativamente diferente, com uma notável redução na contagem de fibras musculares nos retalhos reinervados com o nervo sensitivo comparados aos reinervados com o nervo motor. Até que ponto a preservação do peso muscular poderia repercutir na força e contratilidade muscular?

Zhang et al (1997) percebeu o efeito da reinervação sensitiva em músculos transplantados para uma outra região anatômica. O efeito trófico devido à reinervação sensitiva foi muito inferior à reinervação motora, mas estava presente, mesmo quando o músculo era transferido para outro sítio. Estes achados poderiam ser resultado de uma interferência dos tecidos da região, uma contaminação neural. Em vários outros modelos experimentais, o músculo se manteve no local de origem – transplante ortotópico, passando a ser progressivamente reinervado pela vizinhança. Por que o músculo transferido para outro local diferente de seu sítio anatômico original apresentaria resultados diferentes após reinervação, mesmo quando o pedículo vascular era preservado?

O nervo sensitivo, mais facilmente dispensável que o nervo motor, poderia propiciar a reinervação quando um nervo motor não estivesse disponível. Apesar de que em muitos modelos experimentais não foram adotadas medidas específicas visando impedir a contaminação neural, ainda assim havia o relato de que pelo menos parte da musculatura sob ação do nervo sensitivo ficaria preservada. Precisávamos confirmar se o nervo sensitivo poderia ser utilizado para a preservação da massa muscular. Decidimos incluir o nervo

aferente em nosso modelo experimental de músculo denervado.

No passado, muitos modelos experimentais já foram utilizados a fim de investigar os efeitos da denervação e da reinervação no órgão-alvo/ nervo. Para que esta propriedade pudesse ser aplicada clinicamente, idealmente o nervo doador não poderia ser rompido em sua integridade, sendo ainda apto a reinervar sua região inicial – alvo. A rafia terminolateral poderia representar a solução nestes casos. Um nervo sensitivo da região poderia ser utilizado sem ruptura de sua continuidade em direção à pele. A maneira como o nervo é levado ao encontro do outro, o doador, seria crucial.

Muitos autores utilizaram a neurorafia terminolateral visando o restabelecimento funcional, que certamente será sempre melhor sempre que dois nervos motores são utilizados ao invés de um nervo sensitivo. Tarasidis et al (1998) mostrou que a regeneração sensitiva ocorre sempre que houver rafia utilizando nervo sensitivo, em contraste com a regeneração motora. O nervo sensitivo em rafia terminolateral poderia propiciar tanto a manutenção da sensibilidade cutânea (Chang e Buncke, 1986; Tarasidis et al, 1997; Chen et al, 2000) como a preservação da estrutura muscular.

Em nosso modelo experimental em ratos Wistar, utilizamos o nervo sensitivo safeno, sem a necessidade de enxerto e ruptura de sua continuidade em direção à pele. Nossa idéia inicial era a de utilizar o nervo sensitivo, sabidamente secretor de acetilcolina, a fim de manter o trofismo muscular (Gutmann et al, 1945; Dellon et al, 1987). Dentro do próprio modelo experimental, criamos uma situação única na literatura, em que o nervo sensitivo manteria seu destino final, mas, ainda assim emprestaria seu conteúdo para o nervo motor do gastrocnêmio. O estímulo trófico poderia surgir então de uma modificação na própria fisiologia do nervo, conforme Schaafisma et al (1991), quando ocorreria uma mudança dentro do corno posterior da medula, de forma que este nervo poderia passar a ter características diferentes de sua fisiologia original. Observamos, entretanto, que nestes casos o grau de atrofia foi muito grande, apresentando peso e aspecto muscular de um músculo denervado, de forma que a utilização em escala clínica desta modalidade de rafia para fins de preservação do músculo não teria sentido (Tarasidis et al, 1997).

Mas como poderíamos explicar estes resultados nas rafias terminolaterais utilizando o nervo safeno sensitivo puro em nosso modelo experimental?

Pensamos que a possível reorganização somatotópica não seja tão importante, ou tão rápida, a ponto de preservar o músculo. Uma outra explicação razoável é a de que conseguimos de forma eficaz impedir a neurotização por contigüidade através do envelopamento do músculo e seu pedículo. Neste caso, os resultados anteriores da literatura

utilizando o nervo sensitivo representariam apenas “artefatos”. Caso o mesmo nervo fosse utilizado em situações clínicas reais, os resultados seriam ainda piores, a exemplo das diferenças que encontramos entre os resultados experimentais e clínicos com a utilização do nervo motor em rafia terminolateral.

Agora passemos ao nervo motor. Ambas as reineruações, motora ou sensitiva, mostraram-se capazes de reduzir a atrofia pós-denervação no músculo esquelético do rato. A maior parte do tempo, o fenômeno de preservação da massa muscular foi menos proeminente quando o músculo era transferido para um local diferente, sugerindo que a transferência poderia alterar a resposta muscular (Zhang et al, 1997). Estudos prévios com neurotização foram criticados pela possível contaminação neural oriunda dos tecidos da vizinhança. Os resultados positivos da rafia terminolateral poderiam ser devidos a uma inervação pela vizinhança ou a mera regeneração espontânea a partir de nervos intactos. Desenvolvemos um novo modelo de transplante a fim de acessar os efeitos da inervação terminolateral em um músculo transferido para outro sítio, com reduzidas chances de contaminação neural e no qual o nervo doador, motor ou sensitivo, mantivesse seu destino em direção ao órgão-alvo.

Kennedy et al (1899) e Sherren (1906) postularam que uma incisão no nervo doador seria essencial para promover um contato terminoterminal entre dois nervos, deixando intocável somente o epineuro no lado oposto da neurorrafia. A remoção apenas do epineuro do nervo doador mostrou não afetar a estrutura e a função do nervo doador (vanVliet, 1996; Arasis e Mackinnon, 1997; Liu et al, 1999). A remoção de ambos perineuro e epineuro estimula o brotamento axonal (Tiangco, 2001). A remoção apenas do perineuro, em janela, é capaz de preservar a função e estrutura do nervo doador, ainda mantendo o estímulo necessário ao brotamento axonal (Tham et al, 1998; Tiangco, 2001). Alguns autores recomendam a remoção do epineuro (Viterbo et al, 1994; Tham et al, 1998; Liu et al, 1999); outros, a do perineuro (Noah et al, 1997; Chen et al, 1998), mas todos enfatizam a importância de evitar a lesão do nervo doador. Nós preferimos utilizar a sutura perineural a exemplo de Al-Qattan (1998) e Kubek et al (2004).

Krivolutskaia et al (1987) relatou a escarificação para a neurorrafia terminolateral. Viterbo demonstrou que a neurorrafia terminolateral seria efetiva, mesmo sem a remoção da barreira de epi e perineuro, em ratos (Viterbo et al, 1998). Lundborg et al (1994) obteve resultados similares aos de Viterbo. Muitos outros autores tem buscado a rafia terminolateral como uma opção de transferência nervosa sem lesão do nervo doador (Bertelli e Gizoni, 1996; Matsumoto et al, 1999; Hayashi et al, 2004). Bertelli e Gizoni (1996) utilizou cola de fibrina para coaptar os nervos seccionados e não encontrou regeneração nervosa. Matsumoto

demonstrou regeneração nervosa em uma distância de 1mm (Matsumoto et al, 1999; Hayashi et al, 2004) enquanto que Lundborg et al (1994) observou que é necessário um nervo coaptado ao outro para haver estímulo para o brotamento axonal colateral.

Hayashi et al (2004) empregou enxerto de nervo nas rafias terminolaterais, sem abertura de perineuro. Houve documentado regeneração nervosa mesmo sem abertura da barreira epi e perineuro em ratos, e os testes eletrofisiológicos mostravam passagem de estímulo provavelmente a partir da junção terminolateral, mas houve uma diferença significativa em favor do grupo terminolateral em que houve abertura de uma janela de perineuro em relação ao diâmetro dos axônios. Hayashi também verificou que, no grupo em que foi utilizada a rafia terminolateral com janela perineural, o diâmetro axonal tinha maior diâmetro do que no grupo com rafia terminolateral sem a confecção da janela.

O fato comprovado de que ocorre crescimento axonal dentro do enxerto de nervo, mesmo sem a remoção da camada de tecido fibroconectivo do nervo doador, é muito contestado por outros autores (Noah et al, 1997; Al-Qattan, 1998; Lutz et al, 2000). Recomenda-se a remoção de todo tecido conectivo entre os dois nervos (Fiolle e Delmas, 1921; Mackinnon et al, 1988; Birch et al, 1990), bem como a confecção de uma janela de perineuro, descrito por Noah et al (1997) como um caminho para permitir a “pequena invasão parasítica do enxerto pelos axônios de origem indeterminada”.

Muitos modelos animais já foram testados. O que utilizava neurorrafias terminolaterais, valendo-se do nervo peroneiro que funcionava como enxerto e do nervo tibial posterior funcionando como nervo doador, foi muito criticado devido à mielinização focal e devido a uma janela perineural muito grande. Muitos mecanismos poderiam interferir na avaliação dos resultados, o que cria obstáculos para a aplicação clínica a partir dos achados experimentais (Goheen-Robillard et al, 2002). É importante que os modelos que estudem as rafias terminolaterais não promovam lesão importante no nervo doador, gerando mínima morbidade na região doadora de forma que seu destino inicial junto a seus órgãos-alvo, sensitivos ou motores, seja preservado. No presente modelo experimental, nervos motores e sensitivos foram preservados em direção aos órgãos-alvo. No membro superior – etapa clínica, a utilização de fascículos do nervo ulnar não afetou de forma perceptível clinicamente através dos testes do dinamômetro e de Semmes-Weinstein. Tínhamos convicção de que apenas a abertura de o perineuro no mesmo lado dos fascículos redundantes do flexor ulnar do carpo, em nosso presente estudo, não afetaria a estrutura do nervo ulnar nem tampouco sua função sensitiva ou motora.

A possibilidade de coaptação direta, sem o uso de enxertos de nervo como condutos,

evita o crescimento axonal entre dois pontos. O objetivo da utilização de enxertos de nervo em muitos modelos experimentais era o de diminuir as chances de contaminação neural, afastando os cotos em regeneração dos órgãos-alvo, talvez até imaginando uma situação clínica onde seria necessária uma ponte de nervo para conectar o estímulo do doador com o nervo receptor. Se for verdade que o estímulo gerado pela junção terminolateral se situaria em torno de 70% do estímulo de uma junção motora terminoterminal (Lutz et al, 2000), seria muito melhor que este estímulo ficasse sempre bem próximo da placa motora. Goheen-Robilliard et al (2002) demonstrou que a utilização de enxertos longos de nervo impedem a recuperação da função motora.

O músculo reinervado em local diferente de seu sitio de origem tem possivelmente menos interferência dos tecidos de vizinhança, ou contaminação neural. Com frequência na literatura, o músculo estudado é mantido no mesmo local de origem – transplante ortotópico, e com músculos de menor massa muscular que o músculo gastrocnêmio do rato. No presente modelo, o músculo gastrocnêmio medial utilizado na etapa experimental manteve massa muscular facilmente comparável após dezesseis semanas. Nossa idéia era criar um modelo experimental que permitisse avaliar a ação da rafia após o músculo sofrer da atrofia muscular do desuso, como ocorre após uma paralisia muscular pós-denervação. O músculo privado do estímulo do nervo motor atrofiou de forma significativa em todos os grupos experimentais.

Existem muitas críticas aos modelos animais já utilizados pelo fato de que poderia ter ocorrido uma invasão do músculo por axônios a partir do ponto de retirada do músculo. O modelo animal que estude as variáveis de reinervação terminolateral sensitiva e motora deveria incluir medidas eficientes para reduzir o risco de contaminação neural (Noah et al, 1997). Utilizamos uma fina lâmina de material aloplástico (Silastic, Silimed®), que impediu o músculo e a junção nervosa de receber reinervação ectópica. O resultado de importante atrofia no grupo de rafia terminolateral com o nervo safeno – grupo STL - serviu para demonstrar – diferença altamente significativa – que não houve contaminação neural na região do pedículo vâsculo-nervoso ou no próprio músculo por neurotização da vizinhança.

O nervo a ser utilizado no modelo experimental de transferência nervosa e de vital importância. Recentemente, Zhang et al (2006) publicou que os resultados usando nervos de mesma função são melhores do que os de função contrária. De forma intuitiva, quando elaboramos nosso modelo experimental, utilizamos o próprio nervo motor original – nervo tibial. Lutz et al (2000) já tinha observado que os resultados funcionais eram inferiores nos casos em que o nervo radial antagonista era utilizado em acoplagem terminolateral com o nervo ulnar. É possível que a alteração imposta pela transferência de um nervo diferente não

se traduza em resposta muscular efetiva para a contração, de forma que recomenda-se que nervos semelhantes sejam utilizados para funções semelhantes.

Também é importante que o contato entre os dois nervos seja na medida correta, a fim de prevenir o escape de axônios a partir do ponto de coaptação ao nível do local de abertura da janela perineural. Franciosi et al (1998) demonstrou que a incisão imposta para a rafia na parede lateral do nervo – terminolateral – deve ser completamente fechada.

Spencer et al (1975) descreveu uma série de modificações transitórias associadas com desmielinização focal com a criação da janela perineural. Cogitou-se que este fenômeno seria devido a uma diferença de pressão entre o espaço endoneural e o ambiente extrafascicular. A análise do sítio de coaptação com microscopia ótica mostrou uma zona de desmielinização bem próxima à região da rafia terminolateral. Células fagocíticas e proliferativas – presumivelmente as células de Schwann – ficavam evidentes e provavelmente representam o processo reparador criado ao nível da janela perineural (Tham et al, 1998; Giovanoli et al, 2000; Rovak et al, 2000).

O crescimento axonal costuma ocorrer dentro de um enxerto de nervo a partir de 30 dias de pós-operatório (Lundborg et al, 1994; Noah et al, 1997) e foi suscedido pela manutenção do peso úmido do músculo-alvo. A lesão por si própria pode funcionar como um estímulo para a regeneração exagerada. O brotamento lateral representa a forma como a partir da abertura da janela no perineuro o estímulo nervoso atinge o músculo, como parte da regeneração nervosa atingindo implicações na placa motora a partir da conexão no nervo doador. A observação do brotamento axonal tem servido de controle para muitos estudos experimentais (Spencer et al, 1975; Noah et al, 1996; vanVliet et al, 1996; Arasidis et al, 1997). Entretanto, apesar de o fenômeno de brotamento axonal, ou neste caso melhor chamado de brotamento axonal colateral, representar o provável mecanismo pelo qual a rafia terminolateral repercute no músculo, até o momento ainda não está totalmente esclarecido como o fenômeno ocorre. Acredita-se que o brotamento colateral tende a ocorrer de forma a direcionar a regeneração nervosa nos casos de uma nova junção nervosa (Edds, 1953; Hopkins et al, 1981; Lundborg et al, 1994). Muito pouco ainda se sabe sobre o brotamento axonal que se verifica a partir da porção proximal mas não terminal de um nervo intacto e como este fenômeno interfere no músculo sob seu destino (Falempim et al, 1989; Schaffisma et al, 1991; Alvarez et al, 1992; Zhang et al, 1997). Acredita-se que o estímulo para o brotamento colateral se origine de axônios lesados adjacentes a um nervo intacto, devido em parte à liberação de fatores neurotróficos que promovam o brotamento lateral ao nível do sítio de coaptação (MacCallister et al, 1999; Zhang et al, 2002). Pode haver um lapso de tempo até

que a regeneração se inicie após a rafia terminolateral em comparação à terminoterminal. Isto pode explicar o menor número de axônios nos modelos com rafia terminolateral. Já foram realizadas pesquisas sobre níveis de acetilcolinesterase (Tarasidis et al, 1997; Cao et al, 1999), análise de marcha e microscopia eletrônica (Yuksel et al, 1999), estudos eletrofisiológicos (Viterbo et al, 1994; Rovak et al, 2000), técnicas fluorescentes com marcadores (Zhang et al, 1999), imunohistoquímica para moléculas de adesão a células neurais (NCAM) para identificar populações de fibras musculares denervadas (Kalliainen e Kuzon, 1999), dosagem de acetilcolinesterase (Cao et al, 1999) e medidas de peso úmido (Zhang et al, 2000). Ainda não está claro se um único axônio pode realmente reinervar dois alvos efetivamente e, caso ele possa, como encontrar formas de melhorar a regeneração axonal após a rafia terminolateral.

Partimos para a etapa clínica. Transferências nervosas são comumente utilizadas na reconstrução das lesões do plexo braquial quando ocorre avulsão de raízes ou quando a lesão nervosa é muito proximal (Narakas et al, 1985; Allieu e Cenac, 1988; Kawai et al, 1988; Mackinnon et al, 1988; Narakas et al, 1988; Dubuisson e Kline, 1992; Oberlin et al, 1994; Chuang, 1995; Ruch et al, 1995; Birch et al, 1996; Loy et al, 1997; Leechavengvongs et al, 1998; Terzis et al, 2000; Nath et al, 2000; Amr e Moharram, 2000; Merrel et al, 2001; Hattori et al, 2001; Novak et al, 2002; Tung et al, 2003; Bertelli e Gizoni, 2004; Amr e Moharram, 2005). Muitas técnicas têm apontado para nervos doadores disponíveis, mas a escolha apropriada depende do nível da lesão e da disponibilidade de nervos motores doadores (Allieu e Cenac, 1988; Kawai et al, 1988; Mackinnon et al, 1999; Nath et al, 2000; Merrel et al, 2001; Novak et al, 2002). Em 1994, Oberlin relatou a transferência de fascículo redundante do flexor ulnar do carpo – FUC - oriundo do nervo ulnar para o ramo bicipital do nervo musculocutâneo a fim de restaurar a flexão do cotovelo. A transferência ocorre sem lesão do território reinervado pelo fascículo do nervo doador (Oberlin, 1994 et al; Loy et al, 1997, Leechavengvongs et al, 1998; Sungpet et al, 2000). Suas vantagens incluem dissecação distal, longe da zona de lesão proximal, e a possibilidade de uma fonte de nervo bem próxima da placa motora alvo, o que permite recuperação da placa em tempo rápido. Entretanto, o número de fascículos que pode ser transferido é limitado, por causa do risco de diminuir a função do nervo ulnar. Loy et al (1997) concluiu que o nervo ulnar apresenta um padrão misto de fibras motoras e sensitivas ao nível do braço, e esta pode ser a razão pela qual alguns pacientes podem necessitar de procedimentos adicionais como a flexorplastia de Steindler.

Na prática clínica, com frequência não existe fonte dispensável de nervo motor para a transferência fascicular (Yoleri et al, 2000). A inervação terminolateral poderia ser a resposta.

Quando Viterbo et al (1992) demonstrou que havia regeneração axonal ao nível da junção terminolateral e reintroduziu o conceito deste tipo de rafia, esquecido desde o início do século (Viterbo et al, 1993), ele estava dando início a uma série de estudos, cada vez mais promissores, com o objetivo de aplicar clinicamente as rafias terminolaterais. Colorações imunoistoquímicas e achados de traçado retrógrado nervoso confirmaram a regeneração do nervo distal à rafia. Muitos investigadores mostraram que fibras motoras também cresciam, enquanto que outros mostravam que apenas fibras sensitivas oriundas do nervo doador apareciam no nervo acoplado. A forma como o nervo é acoplado parece ser de vital importância.

Apesar de os resultados experimentais sugerirem a equivalência de preservação muscular através da utilização das rafias terminotermiais e terminolaterais, esses achados não se reproduzem clinicamente. A rafia terminotermial interfascicular apresenta resultados superiores. Entretanto, a rafia terminolateral ainda pode representar uma opção em casos selecionados em que a retirada de fascículos do nervo doador motor poderá acarretar perda funcional no território doador.

Existem muitas diferenças entre os modelos experimentais e os modelos clínicos para o estudo da reinervação muscular: A proporção entre o nervo do rato e o músculo a ser reinervado, a quantidade de unidades funcionais – placas motoras -, características físicas do próprio músculo como o tipo de fibra muscular predominante o que favoreceria um determinado grupo, já que é sabido que determinados tipos de fibras musculares tendem a apresentar contração mais vigorosa. Não obstante, também o modelo experimental apresenta dificuldade de representar uma situação real de denervação muscular, considerando o tempo variável em que o músculo será reinervado em uma situação clínica real. Conforme estudos anteriores, um significativo aumento no número de axônios regenerados estava presente nos reparos imediatos se comparados aos reparos tardios (Giovanoli et al, 2000).

Kubek et al (2004), Samal et al (2006) e Zhang et al (2006) demonstraram experimentalmente a reinervação a partir da rafia terminolateral usando os nervos ulnar e musculocutâneo. Franciosi et al (1998) publicou uma série de quatro pacientes tratados para paralisia bicipital onde foi obtido o escore funcional M4, através da rafia terminotermial em janela de epineuro (Franciosi et al, 1998). Grande ênfase foi dada à rafia hermética da sutura epineural, que previniria o escape axonal. Bertelli et al (2003) não encontrou recuperação da força muscular após a utilização da rafia terminolateral, enquanto que Zhang et al (2006) utilizou um modelo de rafia terminolateral em coelhos e confirmou a regeneração axonal. Planejamos a etapa clínica reunindo os dados favoráveis de diversos pesquisadores (Zhao et

al, 1997; Tham et al, 1998; Al-Qattan, 1998; Kubek et al, 2004; Walker et al, 2004), e optamos por confeccionar uma janela perineural para quebrar a interface de tecido conectivo que dificulta o brotamento axonal, e que esta janela perineural tivesse 5mm de abertura, o que representaria uma medida segura a fim de promover o crescimento axonal (Walker et al, 2004). Realizamos a rafia sem a utilização de condutos, a fim de deixar o nervo regenerado bem próximo da placa motora, razão pela qual a utilização de condutos não funcionou em modelos testados (Al-Qattan, 1998). Também utilizamos um nervo agonista – de mesma função – ao invés de um nervo antagonista, este último sem a capacidade de estimular a contração muscular efetiva (Lutz et al, 2000). Dellon et al (1996) desafiava a utilização real deste tipo de rafia. Os resultados de Viterbo (Viterbo et al, 1992; Viterbo et al, 1994; Viterbo et al, 1995), Lundborg et al (1994), Bertelli e Gizoni (1996), Tarasidis et al (1997) e Terzis et al (1997) demonstravam que a rafia poderia ser utilizada clinicamente.

Al-Qattan (1998) observou que é necessário a lesão do nervo doador através da abertura do epi e do perineuro, visto que as suturas perineurais produziram mais lesão do nervo doador, como visto etapa importante na indução do processo regenerativo que leva ao brotamento axonal. A regeneração axonal seguindo-se à rafia terminolateral é estruturalmente similar à regeneração que ocorre após a rafia terminoterminal. Na etapa clínica, utilizamos a rafia motora terminolateral em pacientes com atrofia progressiva do bíceps braquial devido à paralisia das raízes nervosas de C5 e C6. Alguns destes pacientes se apresentavam inicialmente com lesão completa do plexo braquial (C5 – T1), mas recuperaram a função do tronco inferior, de forma que pudemos considerar a transferência fascicular de Oberlin. Caso a recuperação do tronco inferior não fosse completa, não poderíamos executar a transferência do nervo ulnar, quando de rotina utilizamos a transferência do nervo acessório (XI par) e intercostais, muitas vezes com resultados limitados ou em número insuficiente para reinervar o ombro, o cotovelo – função bicipital de flexão, e os movimentos da mão, bem como a sensibilidade protetiva da face ulnar.

Comparativamente ao grupo RTL no qual o nervo doador ulnar foi incisado, o grupo IFC sofreu apenas uma abertura de janela do perineuro, mas sem dissecação interfascicular para a separação dos fascículos nervosos que seriam utilizados para a transferência. Os resultados funcionais avaliados pelo escore MRC foram, entretanto, inferiores se comparados aos que encontramos no modelo experimental quando cotejamos os mesmos tipos de rafia. No presente estudo, assim como em outros na literatura, os achados da etapa experimental foram animadores. Entretanto, estes achados reproduzem o problema atual da utilização da rafia terminolateral: a limitação de resultados quando da utilização clínica real.

Tal diferença poderia ser devida ao tempo em que o músculo bíceps ficou privado de estímulo motor em razão do tempo denervado. Quanto menor o período de denervação, melhores os resultados funcionais após a reinervação. Quanto mais tempo o músculo é privado de estímulo motor maior o grau de atrofia muscular. É possível que o tempo de reinervação após a rafia terminolateral seja maior, o que termine por acarretar dano irreversível à placa motora. Cabe também lembrar o que disse Dautel et al (1992) sobre a histologia muscular após a rafia nervosa terminolateral e terminoterminal: a morfologia do músculo fica diferente. Estes achados corroboram a idéia recente de que a quantidade de reinervação muscular após a rafia terminolateral depende principalmente da quantidade de brotamento lateral através da janela de perineuro.

Mackinnon et al (1985) descreveu que muitos dos resultados experimentais em modelos animais podem apresentar resultados superiores, porque o rato apresenta uma superlativa regeneração, apresentando também uma resposta superior em termos de crescimento axonal através da janela de perineuro. A utilização de modelos adequados de reinervação muscular tende a minimizar estas diferenças. Nosso modelo demonstrou que existe impacto na preservação do trofismo muscular através da utilização do nervo motor, de forma terminoterminal ou terminolateral, o que se reproduziu clinicamente.

A rafia terminoterminal interfascicular apresentou os melhores resultados expressos através do peso úmido e análise histológica em nosso modelo experimental e no escore MRC na etapa clínica. Representa a melhor escolha para a reinervação muscular. Isso se aplica de forma clara às lesões de plexo braquial alto uma vez que os fascículos “emprestados” para a reanimação do músculo bíceps não acarretam perda funcional perceptível nos testes clínicos através da operação descrita por Oberlin et al (1992). Não há seqüela funcional na zona doadora nestes pacientes. Entretanto, existem situações onde também o tronco inferior está parcialmente lesado, de forma que a rafia terminoterminal poderia colocar em risco o nervo ulnar doador caso ele estivesse se recuperando. Também nas paralisias faciais, quando não existe nervo doador disponível, ou em outros músculos transplantados – retalhos livres musculares, a rafia terminolateral com janela de perineuro poderá representar uma alternativa segura apresentando, contudo, limitação quanto à quantidade de movimento obtida após a reinervação.

O momento de execução da rafia nervosa ou transferência fascicular é de importância fundamental. De acordo com Ruch et al (1995), o tratamento cirúrgico precoce oferece resultados mais satisfatórios uma vez que o tempo denervado é menor. Adotamos os critérios utilizados por Mackinnon et al (2002), aguardando três meses até melhora clínica ou

eletromiográfica do músculo bíceps. Indicamos a abordagem operatória após este período.

A forma de realização da rafia terminolateral também apresenta destaque. Três são os fatores biológicos que parecem propiciar o melhor impacto na atividade do músculo esquelético: 1) a indução de brotamento colateral no nervo doador através de uma lesão controlada no nervo doador de forma que haja indução de crescimento; 2) a habilidade dos axônios colaterais de ultrapassarem tecidos conectivos e a lâmina basal, a fim de reinervar o nervo receptor, que pode ser influenciada pelo tipo de rafia utilizada; e 3) a plasticidade funcional e comportamental de ajustamento de um motoneurônio que, por fim, vai adotar uma nova unidade motora (Zhang et al, 2002). Estas variáveis se traduzem, do ponto de vista técnico, em execução da rafia terminolateral da seguinte forma:

O nervo motor utilizado deve ser agonista, ou seja, flexor caso o receptor seja flexor. Estudos experimentais demonstraram falha na contração quando um nervo antagonista é utilizado, mesmo que a massa muscular estivesse aparentemente preservada (Lutz et al, 2000; Sherif et al, 2004);

Não recomendamos utilizar o nervo sensitivo a fim de promover a contração muscular. A inervação sensitiva terminolateral para o músculo esquelético não demonstra evidências que justifiquem seu uso na prática clínica. Em modelos laboratoriais, a massa muscular foi preservada em parte, mas em muitos poderá ter havido contaminação neural; em nosso modelo, o aspecto histológico era o de um músculo denervado.

As rafias nervosas devem ser realizadas bem próximas à zona da placa motora, ou seja, próximas do músculo. Isto favorece a recuperação mais rápida e deixa o nervo doador são mais próximo do nervo receptor;

Deve-se evitar a utilização de enxertos de nervo. O uso de enxertos de nervo em uma transferência nervosa afeta negativamente o resultado, principalmente porque aumenta a distância para o brotamento axonal;

A rafia nervosa terminolateral deve ser realizada sem tensão, de forma que quando o músculo começar a se movimentar, não haja ruptura. O sítio de abertura da janela de perineuro deve ser cuidadosamente fechado, impedindo o escape axonal.

7 CONCLUSÃO

O modelo experimental utilizado do músculo gastrocnêmio medial do rato reproduziu no transplante heterotópico muitos achados anteriores de preservação da massa muscular. Entretanto, a utilização sensitivo não demonstrou resultados favoráveis, provavelmente pelo isolamento contra os tecidos da vizinhança em nosso modelo através da utilização da lâmina de Silastic®.

A atrofia expressa pelo peso úmido e histologia foi menor no grupo controle demonstrando que a preservação da massa muscular é maior com a preservação da integridade do nervo doador e também que nosso modelo experimental de transplante heterotópico era confiável.

A perda da massa muscular foi maior no grupo STL que utilizou o nervo safeno, demonstrando que a utilização do nervo sensitivo para a preservação das propriedades do músculo esquelético não se justifica.

A perda da massa muscular nos grupos MTL e MTT com rafia terminolateral e terminoterminal do nervo motor foi semelhante, o que nos possibilitou considerar que a rafia terminolateral motora poderia ser utilizada no tratamento clínico.

O grupo IFC clínico exibiu os melhores escores MRC para o músculo bíceps reinervado. O procedimento de transferência nervosa de fascículo do nervo ulnar com rafia interfascicular proporciona uma fonte confiável de axônio motor doador para a reanimação do músculo estriado esquelético exposto a denervação. O procedimento propiciou a reanimação em tempo oportuno uma vez que o ponto da rafia se encontrava próximo do ponto de entrada na placa motora. Nenhuma seqüela foi percebida na zona doadora.

O grupo RTL clínico apresentou escores MRC inferiores. Provavelmente, este fenômeno seja devido à quantidade limitada de axônios para a recuperação satisfatória. Contudo, esta modalidade de rafia nervosa poderá representar uma alternativa de tratamento em casos selecionados em que não houver fascículos disponíveis para a transferência nervosa.

8 REFERÊNCIAS

Allieu Y, Cenac P. Neurotization via the spinal accessory nerve in complete paralysis due to multiple avulsion injuries of the brachial plexus. *Clin Orthop*. 1988;237:67-74.

Al-Qattan MM. Terminolateral neurorraphy : review of experimental and clinical studies. *J Reconstr Microsurg*. 2001;17:99-106.

Al-Qattan MM, Thunyan AA. Variables affecting axonal regeneration following end-to-side neurorraphy. *Br J Plast Surg*. 1998;51:238-42.

Alvarez J, Moreno RD, Llanos C. Axonal sprouting induced in the sciatic nerve by amyloid precursor protein (APP) and other anti-proteases. *Neuroscience. Letter* 1992;144:130-2.

Amr SM. Traumatic brachial plexus palsy: a report of 30 cases. *Med J Cairo Univ*. 2000;68:715-30.

Amr S, Moharram AN. Repair of brachial plexus lesions by end-to-side side-to-side grafting neurorraphy: experience based on 11 cases. *Microsurgery*. 2005;25: 126-46.

Arasis G, Mackinnon SE. End-to-side neurorraphy resulting in limited sensory regeneration in a rat model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:506-12.

Bain JR, Veltri KL, Chamberlain D, Fahnestock M. Improved functional recovery of denervated skeletal muscle after temporary sensory nerve innervation. *Neuroscience* 2001;103:503-10.

Balance CA, Balance HA, Stewart P. Remarks on the operative treatment of chronic palsy of peripheral origin. *Br Med J*. 1903;2:1009-13.

Bertelli JA, dos Santos AR, Calixto JB. Is axonal sprouting able to traverse the conjuntival layers of the peripheral nerve? A behavioral, motor and sensory study of end-to-side nerve anastomosis. *J Reconstr Microsurg*. 1996; 12: 559- 63.

Bertelli JA, Gizoni MF. Reconstruction of C5- C6 brachial pleus avulsion injury by multiple transfers: XI to suprascapular, ulnar fascicles to biceps branch, and triceps long or lateral head branch to axillary nerve. *Hand Surg*. 2004; 29A: 131- 9.

Bertelli JA, Mira JC. Behavioral evaluating methods in the objective clinical assessment of motor function after experimental brachial plexus reconstruction in the rat. *J Neurosci Meth.* 2003; 46: 203-8.

Birch R, Bonney G, Marshall RW. A surgical approach to the cervicothoracic spine. *J Bone Joint Surg (Br).* 1990; 72: 904- 7.

Birch R. Brachial plexus injuries. *J Bone Joint Surg (Br).* 1996; 78: 986- 92.

Black KS, Hewitt CW, Aniel M et al. Neuromuscular capabilities in long-term composite tissue allografts. *Transpl Proc.* 1988; 20: 269- 71.

Bontiotti E, Kanje M, Dahlin LB. End-to-side nerve repair: attachment of a distal, compared with a proximal and distal, nerve segment. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006; 40: 129- 35.

Boyd IA, Smith RS. The muscle spindle. In: Dick PJ, Thomas PK, Lambert EH, et al, editors. *Peripheral neuropathy.* 2nd.ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p.171-8.

Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC. Clinical investigation of Duchenne dystrophy II; determination of power of therapeutic trials based on natural history. *Muscle Nerve.* 1983; 6: 91-103.

Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC. Clinical investigation of Duchenne dystrophy: interesting results in a trial of prednisone. *Arch Neurol.* 1987; 44: 812- 817.

Brown MC, Ironton R. Sprouting and regression of neuromuscular synapses in partially denervated mammalian muscles. *J Physiol.* 1978; 278: 325- 48.

Brunelli G. Direct muscular neurotisations. *Ann Chir Main* 1989; 8: 324- 38.

Cao X, Tamai M, Kizaki K, Akahane M, Ono H, Ohgushi H et al. Choline acetylcholinesterase activity in collateral sprouting of peripheral nerve after surgical intervention: experimental study in rats. *J Reconstr Microsurg.* 1999; 15: 443-8.

Chang KN, Buncke HJ. Sensory reinnervation in reconstruction of the foot. *Foot Ankle Int.* 1986; 7: 124- 32.

Chang KN, DeArmond SJ, Buncke HJ Jr. Sensory reinnervation in microsurgical reconstruction of the heel. *Plast Reconstr Surg.* 1986; 78: 652-64.

Chen S, Cheng B, Li Y. Maintenance of foot sensory function by end-to-side neurotaphy. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2000; 16: 149-50.

Chen YG, Brushart TM. The effect of denervated muscle and Schwann cells on axon collateral sprouting. *Hand Surg.* 1998; 23^A: 1025-33.

Chuang DC. Neurotization procedures for brachial plexus injuries. *Hand Clin.* 1995;11: 633-45.

Dautel G, Braga da Silva J, Floquet J, Merle M. Experimental study of the trophic effects of reinnervation of pedicled muscle flaps. *Chirurg.* 1992;118:122-30.

Dautel G, Braga da Silva J, Merle M. Pedicled or free flap transfer of the gracilis muscle in rats. *J Reconstr Microsurg.* 1991;7:23-5.

Dautel G, Lineaweaver WC, Campagna-Pinto D. Preservation of transplanted muscle mass by motor and sensory reinnervation. In: Freilinger G, Deutinger M (eds). *Transactions of the Third Vienna Symposium*, Vienna: Blackwell MZV 1992. p. 96-100.

David S, Braun PE, Jackson DL, Kottis V, Kerracher L. Laminin overrides the inhibitory effects of peripheral nervous system and central nervous system myelin-derived inhibitors of neurite growth. *J Neurosci Res.* 1995; 42:564- 602.

De-Doncker, Picquet F, Falempin M. Effects of cutaneous receptor stimulation on muscular atrophy developed in hindlimb unloading condition. *Journ of Appl Phys.* 2000; 89 (6): 2344-51.

Dellon AL. Muscle sense, or nonsense. *Ann Plast Surg.* 26: 444- 8.

Diamond J, Colmes M, Coughlin M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting axons in the skin of the adult rat. *J Neurosci Res.* 1992; 42: 594- 602.

Doi K, Sakai K, Ihara K, Abe Y, Kawai S, Kurafuji Y. Reinnervated free muscle transplantation for extremity reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91: 872-83.

Dubuisson A, Kline DG. Indications for peripheral nerve and brachial plexus surgery. *Neurol Clin.* 1992; 10: 935- 51.

Edds MV. Collateral nerve regeneration. *Quart Rev Biology.* 1953; 28: 260- 80.

Falempim M, Ternaux JP, Palouzier B, Chamoin MC. Presence of cholinergic neurons in the vagal afferent system: involvement in a heterogenous reinnervation. *J Auton Nerv Syst.* 1989; 28: 243- 46.

Fenichel GM, Brooke MH, Griggs RC. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy, VII: double-blind controlled trial of penicillamine and vitamin E. *Muscle Nerve.* 1988; 11: 1164- 68.

Fiole J, Delmas J. The surgical exposure of the deep seated blood vessels. London: W. Heinemann; 1921. p. 61- 7.

Fisher TJ, Vrbova G, Wijetunge A. Partial denervation of the rat soleus muscle at two different developmental stages. *Neuroscience.* 1989; 28: 755- 63.

Florence J, Pandya S, King W, Robison J, Baty J, Miller JP et al. Intrarater reliability of Manual Muscle Test (Medical Research Council Scale) grades in Duchenne's Muscular Dystrophy. *Phys Therap.* 1992; 72: 115-26.

Franciosi LF, Modestii C, Mueller SF. Neurotization of the biceps muscle by end-to-side neurotaphy between ulnar and musculocutaneous nerves. A series of five cases. *Chir Main.* 1998; 17: 362- 67.

Friede RL, Bischhausen R. The fine structure of stump of transected nerve fiber in subserial sections. *J Neurol Sci.* 1989; 44: 181-203.

Giovanoli P, Koller R, Meuli- Simmen C, Rab M, Haslik W, Mittlbock M et al. Functional and morphometric evaluation of end-to-side neurotaphy for muscle reinnervation. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106: 383- 92.

Goheen-Robillard B, Myckatyn TM, Mackinnon SE, Hunter A. End-to-side neurotaphy and lateral sprouting in a long graft rat model. *Laryngoscope.* 2002; 112: 899- 908.

Gordon T, Patullo MC. Plasticity of muscle fiber and motor unit types. *Exercise and Sports Sciences Rev.* 1993; 21: 331-62.

Gorio A, Carmignoto G, Finesso M, Polato P, Nunzi MG. Muscle reinnervation II. Sprouting, synapse formation and repression. *Neuroscience.* 1983; 8: 403-16.

Greene EC. *Anatomy of the rat.* Hafner Publishing Co (eds). Philadelphia, New York, 1995.

Griggs RC, Maxley RT, Mendell JR. Prednisone in Duchenne dystrophy: a randomized controlled trial defining the time course and dose response. *Arch Neurol.* 1991; 48: 383-8.

Griggs RC, Maxley RT, Pandya S. Randomized controlled trial of prednisone and azathioprine in Duchenne dystrophy. *Neurology.* 1991; 41 (suppl 1): 166. Abstract.

Griggs, RC, Maxley RT, Mendell JR. Randomized, double-blind trial of mazindol in Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve.* 1990; 13: 1169-73.

Guelinx PJ, Carlson BM, Faulkner JA. Morphologic characteristics of muscles grafted in rabbits with neurovascular repair. *J Reconstr Microsurg.* 1992; 8: 481- 9.

Gutmann E. The reinnervation of muscle by sensory nerve fibres. *J Anatomy.* 1945; 79 : 1-10.

Halstead LS, Wiechers DO. Research and Clinical aspects of the late effects of poliomyelitis. White Plains, New York: March of Dimes Birth Defects Foundation, 1988.

Halstead LS. Post-polio syndrome. *Scient Amer.* 1988; 278: 42-47.

Harris W, Low VW. On the importance of accurate muscular analysis in lesions of the brachial plexus; and the treatment of Erb's palsy and infantile paralysis of the upper extremity by cross-union of the nerve roots. *Br Med J.* 1903; 2: 1035-8.

Hattori Y, Doi K, Toh S, Baliarsing AS. Surgical approach to the spinal accessory nerve for brachial plexus reconstruction . *Hand Surg. (Am)* 2001; 26: 1073- 76.

Hayashi A, Yanai A, Komuro Y, Nishida M, Inoue M, Seki T. Collateral sprouting occurs following end-to-side neurorrhaphy. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 130- 37.

Henneman E, Mendell LM. Functional organization of the motoneuron pool and its inputs. In *Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control* p. 345- 442. Washington, DC: American Physiology Society, 1981.

Heumann R, Lindholm D, Bandtlow C. Differential regulation of mRNA encoding nerve growth factor and its receptor in rat sciatic nerve during development, degeneration and regeneration: role of macrophages. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1987; 84: 8735-9.

Hopkins WG, Brown MC, Keines RJ. Nerve growth from nodes of Ranvier in inactive muscle. *Brain.* 1981; 222: 125-30.

Hynes NM, Bain JR, Thomas A, Veltri K, McGuire JA. Preservation of denervated muscle by sensory protection in rats. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13: 337- 43.

Ide C, Kato S. Peripheral nerve regeneration. *Neurosci Res.* 1990; 13: 157- 64.

Isacson LG, Saffran BN, Crutcher KA. Nerve growth factor- induced sprouting mature, uninjured sympathetic axons. *J Comp Neurol.* 1992; 326: 327-36.

Jansen JK, Fladby T. The perinatal reorganization of the innervation of skeletal muscle in mammals. *Progr Neurobiol.* 1990; 34: 39-90.

Kalantarian B, Rice DC, Tiangco D. Gains and Losses of the XII- VII component of the “baby-sitter” procedure: a morphometric analysis. *J Reconstr Microsurg.* 1998; 14: 459- 71.

Kalliainen LK, Cederna PS, Kuzon WM. Mechanical function of muscle reinnervated by end-to-side neurorraphy. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103: 1919- 27.

Kalliainen LK, Kuzon WM. Reinnervating skeletal muscle using terminolateral neurorraphy. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13:136-8.

Kawai H, Kawabata H, Masada K. Nerve repairs for traumatic brachial plexus palsy with root avulsion. *Clin Orthop.* 1988; 237: 75- 86.

Kinnman E, Adskogius H. Collateral sprouting of sensory axons in the glabrous skin of the hindpaw after chronic sciatic nerve lesion in adult and neonatal rats. A morphological study. *Brain Res.* 1986; 377, 73- 82.

Kristensson K, Olsson Y. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers. Differences between mature and immature animals. *Acta Neuropathol.* 1971; 17: 127- 38.

Krivolutskaia EG, Tchumassov EI, Matina VN, Meltsova GM, Kirilov AL. Nijacthka betheh jihueboro hepba no thny koheu B hok. URSS: Stomachia. 1987; 1012- 20.

Kubek T, Kyr M, Haninec P, Samal F, Dobovy P. Morphological evidence of collateral sprouting of intact afferent and motor axons of the rat ulnar nerve demonstrated by one type of tracer molecule. *Ann Anat.* 2004; 186; 231-4.

Leechavengvongs S, Witoonchart K, Uerpaioijkit C. Nerve transfer to the biceps muscle using part of the ulnar nerve in brachial plexus injuries (upper arm type): a report of 32 cases. *Hand Surg (Am).* 1998; 23: 711-6.

Lewin GR, McMahon SB. Physiological properties of primary sensory neurons appropriately and inappropriately innervating skeletal muscle in adult rats. *J Neurophysiol.* 1991; 66: 1218-31.

Liu K, Chen LE, Seaber AV. Motor functional and morphological findings following end-to-side neurorraphy in the rat model. *J Orthop Res.* 1999; 17: 293- 300.

Loy S, Bhatia A, Asfazadourian H. Transfers de fascicules du nerf ulnaire sur lef nerf du muscle biceps dans les avulsions C5- C6 ou C5-C6-C7 du plexus brachial. A propos de dix-huit cas. *Ann Chir Main Memb Super.* 1997; 16: 275- 84.

Luff AR, Hatcher DD, Torkko K. Enlarged motor units resulting from partial denervation of cat hindlimb muscles. *J Neurophysiol.* 1998; 59: 1377- 94.

Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N and Zhao Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1994; 1: 345- 51.

Lundborg G, Zhao Q, Kanje M, Danielsen N, Kerns JM. Can sensory and motor collateral sprouting be induced from intact peripheral nerve by end-to-side anastomosis? *Hand Surg.* 1994; 19: 277- 82.

Lutz BS, Chuang DCC, Hsu JC, Ma SF, Wei FC. Selection of donor nerves- an important factor in end-to-side neurorraphy. *Br J Plast Surg.* 2000; 53: 149- 54.

MacCallister WR, Tang P, Trumble TE. Is end-to-side neurorraphy effective? A study of axonal sprouting stimulated from intact nerves. *J Reconstr Microsurg.* 1999; 597- 604.

Mackinnon SE, Dellon AL. *Surgery of the Peripheral Nerve.* New York: Thieme Medical, 1988. p. 423-54.

Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1985;75:384–8.

Mackinnon SE, Novak CB: nerve transfers.. New options for reconstruction following nerve injury. *Hand Clin.* 1999; 15: 643- 66.

Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg.* 1981; 67: 177-87.

Matsumoto M, Hirata H, Nishiyama M, Merita A, Sasaki H, Uchida A. Schwann cells can induce collateral sprouting from intact axon: experimental study of end-to-side neurotaphy using a Y-chamber model. *J Reconstr Microsurg.* 1999; 15: 281- 6.

Maxley RT, Brooke MH, Fenichel GM. Clinical investigation in Duchenne dystrophy, VI; double blind controlled trial of nifedipine. *Muscle Nerve.* 1987; 10: 22- 33.

McCallister WV, Tang P, Trumble TE. *J Reconstr Microsurg.* 1999; 15: 597- 565.

McQuarrie IG. Effect of conditioning lesion on axonal sprouting formation at nodes of Ranvier. *J Comp Neurol.* 1985; 231: 239- 49.

Mendell JR, Maxley RT, Griggs RC. Randomized controlled trial of prednisone in Duchenne dystrophy. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1592-7.

Mennen U. End-to-side nerve suture in the primate (Chacma baboon). *Hand Surg.* 1998; 3: 1-6.

Merrel GA, Barrie KA, Katz DL. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. *Hand Surg. (Am)* 2001; 26: 303-14.

Miller JP. Statistical considerations for quantitative techniques in clinical neurology. In: Munsat TL (ed). *Quantification of Neurologic Déficit.* Boston, Mass: Butterworths; 1989. p.69-84.

Moore KL, Dalley AF. *Anatomia aplicada para a Clinica.* Guanabara Koogan. Quarta edição, 2001.

Narakas AO, Hentz VR. Neurotization in brachial plexus injuries. Indications and results. *Clin Orthop.* 198; 237: 43-56.

Narakas AO. The treatment of brachial plexus injuries. *Int Orthop.* 1985; 9: 29-36.

Nath RK, Mackinnon SE. Nerve transfers in the upper extremity. *Hand Clin.* 2000; 16: 131-9.

Noah EM, Williams A, Jorgenson C, Skoulis TG, Terzis JK. End-to-side neurotaphy: a histologic and morphometric study of axonal sprouting into an end-to-side nerve graft. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13: 99-106.

Noah EM, Terzis JK. End-to-side neurorraphy: a histological and morphometrical study of axonal sprouting. Presented at the Fifth Annual Meeting, American Society for the Peripheral Nerve.

Noah EM, Williams A, Fortes W, Terzis JK. A new animal model to investigate axonal sprouting after end-to-side neurorraphy. *J Reconst Microsurg.* 1997; 13: 317-20.

Novak CB, Mackinnon SE, Tung TH. Patient outcome following a thoracodorsal to musculocutaneous nerve transfer for reconstruction of elbow flexion. *Br J Plast Surg.* 2002; 55: 416-9.

Oberlin C, Beal D, Leechavengvongs S. Nerve transfer to the biceps muscle using a part of the ulnar nerve for C5- C6 avulsion of the brachial plexus: anatomical study and report of four cases. *Hand Surg. (Am)* 1994; 19: 232-3.

Olsson Y, Kristensson K. The perineurium as a diffusion barrier to protein tracers following trauma to nerves. *Acta Neuropathol.* 1973; 23: 105-11.

Oswald TM, Zhang F, Lei MP, Gerzenshtein J, Lineaweaver WC. Muscle flap preservation with end-to-side neurorraphy: an experimental study. *J Reconstr Microsurg.* 2005; 20: 479-83.

Papakonstantinou KC, Kamin E, Terzis JK. Muscle preservation by prolonged sensory protection . *J Reconstr Microsurg.* 2002; 18: 173-82.

Pot C, Simonen M, Weinmann O, Schnell L, Christ F, Stoeckle S et al. Nogo-A expressed in Schwann cells impairs axonal regeneration after peripheral nerve injury. *J cell Biol.* 2002; 159: 29-35.

Rafuse VF, Gordon T, Orozco R. Proportional enlargement of motor units alter partial denervation of cat triceps surae muscles. *J Neurophysiol.* 1992; 68: 1261- 75.

Rafuse VF, Gordon T. Self reinnervated cat medial gastrocnemius muscles. *The J Neurophysiol.* 1996; 75: 282-97.

Rosse C; Gaddum-Rosse P. Muscle System. In: Hollinshead's Textbook of Anatomy. Lippincott-Ravens. New York, 2004.

Rovak JM, Cederna PS, Macionis V, Urbancheck MS, Van Der Meulen JH, Kuzon WM Jr. Terminolateral neurorraphy: the functional axonal anatomy. *Microsurgery.* 2000; 20: 6-14.

Rowan PR, Chen LE, Urbaniak JR. End-to-side nerve repair. A review. *Hand Clin* 2000; 16: 151-59.

Ruch DS, Friedman A, Nunley JA. The restoration of elbow flexion with intercostal nerve transfer. *Clin Orthop*. 1995; 314: 95-103.

Sahenk Z, Seharaseyon J, Mendell JR. CNTF potentiates peripheral nerve regeneration. *Brain Res*. 1994; 655, 246-250.

Samal F, Haninec P, Raska O, Dubovy P. Quantitative assessment of the ability of collateral sprouting of the motor and primary sensory neurons after the end-to-side neurotomy of the rat musculocutaneous nerve with the ulnar nerve. *Ann Anat*. 2006; 188: 337- 44.

Shaafisma A, Otten E, Van Willigen JD. A muscle spindle model for primary afferent firing based on a simulation of intrafusal mechanical events. *J Neurophysiol*. 1991; 65: 1297- 312.

Shafer M, Fruttiger M, Montan D, Schachner M, Martini R. Disruption of the gene for the myelin in C57BL/ Wld mice. *Neuron*. 1996; 16: 1107- 113.

Shah MH, Kasabian AK, Karp NS. Axonal regeneration through an autogenous nerve bypass: an experimental study in the rat. *Ann Plast Surg*. 1997; 38: 408- 14.

Sherren J. Some points in the surgery of the peripheral nerves. *Edinburgh: Edinb Med J* 1906; 20.p.297- 332.

Son YJ, Thompson WJ. Schwann- cell processes guide regeneration of peripheral axons. *Neuron*. 1995; 14: 125-32.

Spencer PC, Weinberg HJ, Raine CS. The perineurial window- a new model of focal demyelination and remyelination. *Brain Res*. 1975; 96: 323-9.

Sungpet A, Suphachitwong C, Kawinwonggowit V. Transfer of a single fascicle from the ulnar nerve to the biceps muscle after avulsions of upper roots of the brachial plexus. *Hand Surg. (Br)* 2000; 25: 325-8.

Suppes P, Zinnes JL. Basic measurement theory. In: Luce RD, Bush RR, Galanter E, eds. *Handbook of Mathematical Psychology*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc 1963. p.1-76,.

Tam SL, Archibald V, Tyreman N, Jassar B, Gordon T. Increased neuromuscular activity reduces sprouting in partially denervated muscles. *J Neurosci*. 2001; 21: 654-67.

Tam SL, Gordon T. Mechanisms controlling axonal sprouting at the neuromuscular junction. *J Neurocyt.* 2003; 32, 961-74.

Tarasidis G, Watanabe, O, Mackinnon SE, Strasberg SR, Haughey BH, Hunter DA. End-to-side neurorrhaphy resulting in limited sensory axonal regeneration in a rat model. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106: 506-12.

Tarasidis G, MacKinnon S. End-to-side neurorrhaphy: histological and morphometrical analysis of lateral axonal sprouting into an end-to-side nerve graft. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13: 99-110.

Tarasidis G, Watanabe D, Mackinnon SE, Strasberg SR, Haughey BH, Hunter DA. End-to-side neurorrhaphy: a long term study of neural regeneration in a rat model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 119: 337-41.

Tatlitede S, Gonen E, Baslo B, Soydan T, Solakoglu S, Bas L. A new nerve – muscle unit model for peripheral nerve studies in rats. *J Reconstr Microsurg.* 2006; 22: 533-8.

Terzis JK, Papakonstantinou KC. The surgical treatment of brachial plexus injuries in adults. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 106: 1097-122.

Terzis JK, Smith KL. *The peripheral nerve: structure, function and reconstruction.* Raven Press: New York, 1990.

Terzis JK, Sweet RC, Dykes RW, Williams HB. Recovery of function in free muscle transplants using microvascular anastomoses. *Hand Surg.* 1992; 3A: 37- 59.

Tham SK, Morrison WA. Motor collateral sprouting through an end-to-side nerve repair. *Hand Surg (Am).* 1988; 23A: 844-51.

Thompson WJ, Jansen JK. The extent of sprouting of remaining motor units in partly denervated immature and adult rat soleus muscle. *Neuroscience.* 1977; 2: 523- 35.

Tiangco D, Papakonstantinou KC, Mullinax KA and Terzis JK. IGF 1 and end-to-side nerve repair. A dose response study. *J Reconstr Microsurg.* 2001; 17: 247-9.

Tiangco, D. IGF-I and end-to-side nerve repair: a dose response study. *J of Reconstr Microsurg.* 2001; 17: 247- 55.

Tonken HP, Zhang F, Sudekum AE. Microvascular transplant of the gastrocnemius muscle in rats. *Microsurgery.* 1993; 14: 120-4.

Tung TH, Novak CB, Mackinnon SE. Nerve transfers to biceps and brachialis branches to improve elbow flexion strength after brachial plexus injuries. *J Neurosurg.* 2003; 98: 313-8.

vanVliet D, Douring L, Bain J, Veltri K. End-to-side neurorraphy: trauma or collateral sprouting. An anatomical study. Presented at the 41st Annual Meeting. Plastic Surgery Research Council June, 1996, St. Louis, Missouri.

Viterbo F, Franciosi LF, Palhares A. Nerve grafting and end-to-side neurorraphies connecting the phrenic nerve to the brachial plexus. *Plast Reconstr Surg.* 1995; 96: 494-5.

Viterbo F, Teixeira E, Hoshino K. End-to-side neurorraphy with and without perineurium. *Rev Paul Med.* 1998; 116: 1808-14.

Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni A. Latero-terminal neurorraphy without removal of the epineurial sheath: experimental study in rats. *Rev Paul Med.* 1992; 110: 267-9.

Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni A. Two end-to-side neurorraphies and nerve graft with removal of the epineurial sheath: experimental study in rats. *Br J Plast Surg.* 1994; 47: 75- 80.

Viterbo F, Trindade JCS, Hoshino K, Mazzoni, Neto A. End-to-side neurorraphy with removal of the epineurial sheath: an experimental study in rats. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94, 1038- 47.

Viterbo F. Cross- face terminolateral neurorraphy: a new method of treatment of facial palsy (Abstract). *J Reconstr Microsurg.* 1994; 10: 109- 10.

Walker JC, Brenner MJ, Mackinnon SE, Winograd JM, Hunter DA. Effect of perineurial window size on nerve regeneration, blood- nerve barrier integrity, and functional recovery. *J Neurotrauma.* 2004; 21: 217- 27.

Yan JG, Matloub HS, Sanger JR. A modified method for peripheral nerve repair: large perineurial epineurial window helicoid technique versus small epineurial window standard end-to-side technique. *Hand Surg. (Am)* 2002; 27, 484- 92.

Yoleri L, Songur E, Yoleri O, Vural T, Cagdas A. Reanimation of early facial paralysis with hypoglossal/facial end-to-side neurorraphy: a new approach. *J Reconstr Microsurg.* 2000; 16: 347- 56.

Yuksel F, Karacaoglu E, Guler MM. Nerve regeneration through side-to-side neurorraphy sites in rat model: a new concept in peripheral nerve surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 104: 2092-9.

Zhang F, Fischer KA. End-to-side neurorraphy. *Microsurgery*. 2002; 122-7.

Zhang F, Lineaweaver W, Ustuner T, Kao S, Tonken H, Campagna-Pinto D, Buncke H. Comparison of muscle mass preservation in denervated muscle and transplanted muscle flaps after motor and sensory reinnervation and neurotization. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 99: 803-13.

Zhang Z, Johnson EO, Vekris MD, Zoubos AB, Bo J, Beris AE et al. Long term evaluation of rabbit peripheral nerve repair with end-to-side neurorraphy in rabbits. *Microsurgery*. DOI 10.1002/micr, 2006: 262-7.

Zhang Z, Soucaeos PN, Beris AE, Bo J, Ioachin E, Johnson EO. Long term peripheral nerve repair with end-to-side neurorraphy. *J Reconstr Microsurg*. 2000; 16: 303-11.

Zhang Z, Soucaeos PN, Beris A. End-to-side neurorraphy. In: Roth JH, Richards RS. 7th Congress of IFSSH, Vancouver, May 24- 28, 1998. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; p. 655-58.

Zhang Z, Soucaeos PN, Bo J. Reinnervation after end-to-side nerve coaptation in a rat model. *Am J Orthop*. 2001; 30 400-6.

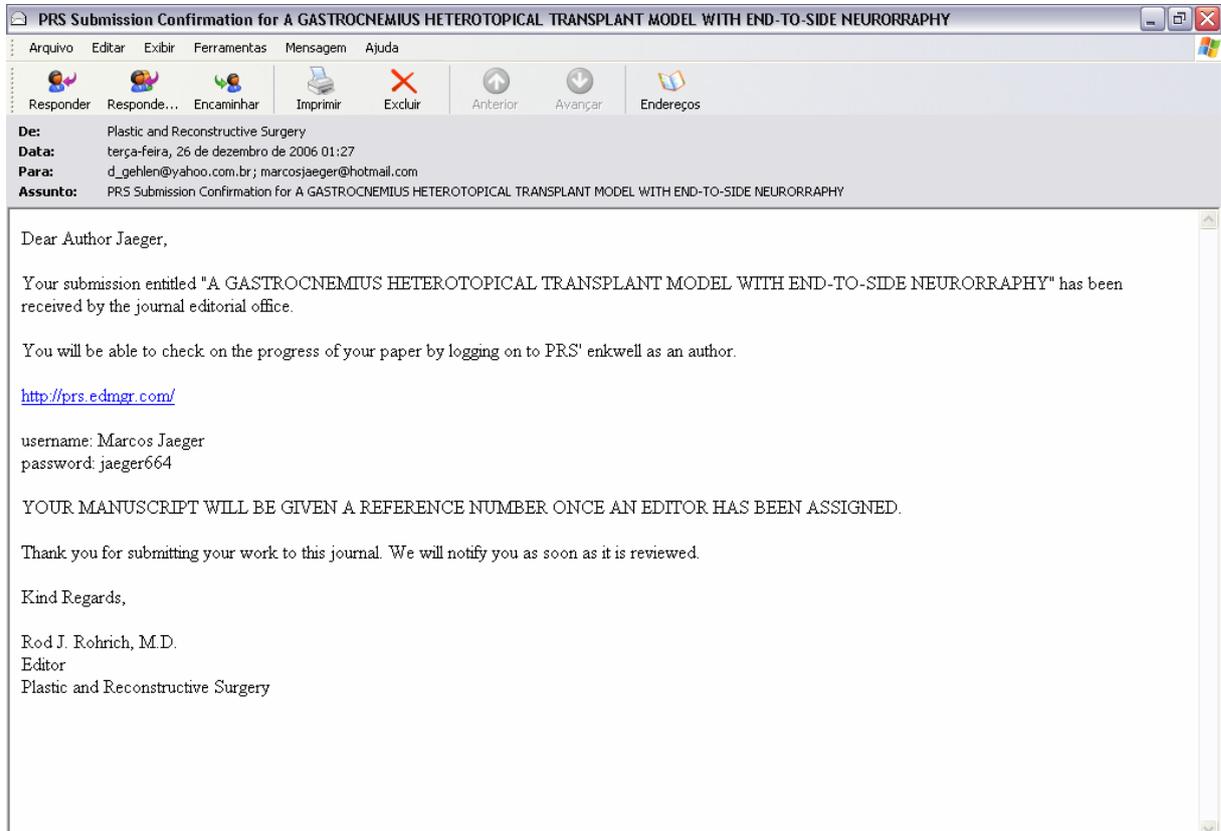
Zhang Z, Soucaeos PN, Bo J, Beris AE. Evaluation of collateral sprouting after end-to-side nerve coaptation using a fluorescent double-labeling technique. *Microsurgery*. 1999; 19, 281-6.

Zhao J, Chen Z, Chen T. Nerve regeneration after terminolateral neurorraphy: an experimental study in rats. *J Reconstr Microsurg*. 1997; 13: 31-7.

Zuker R. End-to-side nerve coaptation for muscle reinnervation. Presented at the Fifth Annual Meeting, American Society for the Peripheral Nerve Oct 5- 7, 1995 Montreal, Canada.

ANEXOS

Anexo A – Carta de submissão do manuscrito.



Anexo B – Manuscrito aceito para apresentação e publicação em anais do Congresso da IFSSH.

Página 1 de 1

Marcos Jaeger

De: "Medimond Secretariat" <secretariat@medimond.com>
Para: "Workcode:H311C0222-Dr.Jaeger" <marcosjaeger@hotmail.com>
Enviada em: quarta-feira, 20 de dezembro de 2006 08:46
Assunto: 10th Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand - IFSSH and 7th Congress of the International Federation of Societies for Hand Therapy - IFSHT (March 11-15, 2007, Sydney, Australia) - Publication of the Proceedings

Dear Doctor MARCOS R.O. JAEGER,

We have been appointed to publish the proceedings of the above mentioned congress as for the three previous editions (6th IFSSH - Helsinki 1995; 7th IFSSH - Vancouver 1998, 9th IFSSH - Budapest 2004). The proceedings, published on CD Rom and in a volume, must not be confused with the abstract book since they will contain the extended version (4 pages) of the congress works. Joining the publication is not mandatory for presentation at the congress.

The proceedings will be published in time to be presented at the congress and sent to Current Contents of ISI, Philadelphia, USA to be indexed.

As the publication is entirely self-financed the author's contribution is necessary. Therefore a fee of Euro 398 (including delivery) is required to cover the costs of publication and will entitle you to receive 50 covered reprints of your work and a copy of the proceedings on CD Rom. Related payment information can be found in our website. If you prefer to receive a volume instead of a CD, please inform us by fax before the deadline.

In order to include your work 'PRESERVATION OF MUSCLE BULK: A NEW MODEL TO ASSESS...' in the publication, please submit it through our website

--> <http://www.medimond.com/submit.asp?wk=H311C0222>

before

--> February 19th, 2007

To activate the upload procedure, you must use your work code --> H311C0222.
 If you are not able to upload your article, please contact us by fax +39 051 370529 for mailing instructions.

Each article should adhere to the limit of 4 pages, including any space needed for illustrations and the bibliography. When you write the text please carefully follow the writing instructions found in our website.

We trust in your close collaboration to guarantee the completeness of the work.

Sincerely,
 The Editorial Secretariat

 Medimond S.r.l.
 Monduzzi Editore International Proceedings Division
 Editorial Secretariat
 Via Maserati 5 - 40128 Bologna BO - Italy
 tel. +39 051 4151123 - fax. +39 051 370529

Note: This message will be followed shortly by fax or letter.

21/12/2006

Anexo C – Manuscrito aceito para apresentação e publicação em anais do Congresso da IFSSH.

Página 1 de 1

Marcos Jaeger

De: "Medimond Secretariat" <secretariat@medimond.com>
Para: "Workcode:H311C0223-Dr.Jaeger" <marcosjaeger@hotmail.com>
Enviada em: quarta-feira, 20 de dezembro de 2006 08:46
Assunto: 10th Congress of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand - IFSSH and 7th Congress of the International Federation of Societies for Hand Therapy - IFSHT (March 11-15, 2007, Sydney, Australia) - Publication of the Proceedings

Dear Doctor MARCOS R.O. JAEGER,

We have been appointed to publish the proceedings of the above mentioned congress as for the three previous editions (6th IFSSH - Helsinki 1995; 7th IFSSH - Vancouver 1998, 9th IFSSH - Budapest 2004). The proceedings, published on CD Rom and in a volume, must not be confused with the abstract book since they will contain the extended version (4 pages) of the congress works. Joining the publication is not mandatory for presentation at the congress.

The proceedings will be published in time to be presented at the congress and sent to Current Contents of ISI, Philadelphia, USA to be indexed.

As the publication is entirely self-financed the author's contribution is necessary. Therefore a fee of Euro 398 (including delivery) is required to cover the costs of publication and will entitle you to receive 50 covered reprints of your work and a copy of the proceedings on CD Rom. Related payment information can be found in our website. If you prefer to receive a volume instead of a CD, please inform us by fax before the deadline.

In order to include your work 'END-TO-SIDE VERSUS END-TO-END ULNAR NERVE TRANSFER...' in the publication, please submit it through our website

--> <http://www.medimond.com/submit.asp?wk=H311C0223>

before

--> February 19th, 2007

To activate the upload procedure, you must use your work code --> H311C0223.
 If you are not able to upload your article, please contact us by fax +39 051 370529 for mailing instructions.

Each article should adhere to the limit of 4 pages, including any space needed for illustrations and the bibliography. When you write the text please carefully follow the writing instructions found in our website.

We trust in your close collaboration to guarantee the completeness of the work.

Sincerely,
 The Editorial Secretariat

 Medimond S.r.l.
 Monduzzi Editore International Proceedings Division
 Editorial Secretariat
 Via Maserati 5 - 40128 Bologna BO - Italy
 tel. +39 051 4151123 - fax. +39 051 370529

Note: This message will be followed shortly by fax or letter.

21/12/2006

Anexo D – Ficha descritiva do material aloplástico utilizado (Silimed®)

INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO - BUL 017 R 00

Nome: FOLHAS E BLOCOS

INTRODUÇÃO:

As Folhas e os Blocos de Silicone são produtos semi-elaborados que uma vez esculpido pelo cirurgião atingem a forma desejada. São utilizados em cirurgias que necessitem substituição de tecidos moles ou cartilaginosos.

Todos os materiais constituintes são de grau médico comprovadamente biocompatíveis, e as condições ambientais produtivas estão rigorosamente controladas por um sistema de gestão da qualidade, segundo as normas internacionais ISO 9000.

DESCRIÇÃO:

Estes produtos são apresentados em um conjunto onde as dimensões, consistências e cores são o resultado de anos de pesquisa junto à classe médica.

São todos constituintes de elastômero de silicone homogêneo, puro ou reforçado, translúcido, incolor ou pigmentado e de superfície lisa, vulcanizado para obter-se o grau de dureza desejado ou especificado.

Os blocos são apresentados em diferentes tipos: Standard, Colorido - Consistência única e Colorido - Dupla consistência.

As folhas de silicone são apresentadas em diferentes durezas e dimensões: Standard com reforço, Standard sem reforço e Extra forte sem reforço.

MATERIAIS CONSTITUINTES:

- ◆ utiliza-se como elastômero básico o polidimetil-siloxano com carga de sílica pura, amorfa, micropulverizada e catalisada por composto de platina.
- ◆ os pigmentos são constituintes por uma solução contendo óxido de ferro e dióxido de titânio.
- ◆ o reforço é formado através de tecido de fio de poliéster.

EMBALAGEM:

As Folhas e Blocos SILIMED são fornecidos NÃO ESTÉREIS, contidos em envelopes plásticos selados e acondicionados em caixas plásticas.

INDICAÇÕES:

As Folhas e Blocos de silicone como dito anteriormente são produtos semi-elaborados que uma vez esculpido pelo cirurgião destinam-se a substituir ou aumentar tecidos moles ou cartilaginosos. Ex. Mento, Nartz, Reforço da Parede Abdominal, Ass. oído de Órbita, Timpanoplastia, etc.

Cabe ao Cirurgião a seleção adequada das especificações da dureza, tamanho, espessura e cor para atender às exigências clínicas de cada caso.

INSTRUÇÕES PARA MANUSEIO:

Abertura da Embalagem

As folhas e Blocos são objeto de cuidadosos testes que lhes garantem biocompatibilidade, assim como praticamente ausência de reações no organismo; as possíveis exceções, raras, ocorrendo por conta de condições específicas e individuais (ver efeitos indesejáveis).

- ◆ as folhas e blocos se destinam unicamente ao uso acima indicado. Sua colocação só devendo ser feita por cirurgiões qualificados para tal fim.
- ◆ o implante esculpido só deve ser usado em condições de absoluta esterilidade e assim deve permanecer durante todo o ato cirúrgico. Sua completa assepsia e limpeza são condições absolutas para utilização.
- ◆ os pacientes devem ser informados que um estresse anormal ou trauma aplicado sobre o local do implante pode causar a extrusão do mesmo.
- ◆ se forem necessárias perfurações com agulhas ou equivalentes na região do implante (injeções, punções, etc.) todo cuidado deve ser tomado para que o implante não seja atingido pelo bisele cortante.

EFEITOS INDESEJÁVEIS:

Para os implantes de silicone as complicações relatadas na literatura médica atual, ou diretamente ao fabricante, durante o processo de constante investigação mantido pelo mesmo, e que acreditamos adequarmos aos implantes esculpidos a partir de Folhas e Blocos, são:

- ASSIMETRIA - Podem resultar de uma confecção inadequada do implante ou da técnica cirúrgica.
- CALCIFICAÇÕES - De origem desconhecida foram observadas nos tecidos vizinhos ao de implantação algumas vezes requerendo a remoção do implante.
- CONTRATURA CAPSULAR - Fenômeno de causa desconhecida, tem estatística não relevante, com implantes feitos a partir de folhas e blocos.
- DESLOCAMENTO DO IMPLANTE - Pode acontecer, com desconforto do paciente e distorção da forma desejável, sendo este um problema ligado à técnica operatória.
- HEMATOMA - Com o risco de ser precursor de infecção e aumento da fibrose; se não puder ser reabsorvido deverá ser removido sem demora, sua principal medida preventiva é uma perfeita hemostasia durante a cirurgia.
- INFECÇÃO - Pouco frequentes e dificilmente devidas ao implante, se observadas as recomendações de uso e assepsia. Há relatos de infecções ocasionais latentes de etiologia desconhecida. É conveniente a cultura local e em sequência o uso de antibióticos, a drenagem e eventualmente a remoção do implante.
- NECROSE DA PELE - Resultante de tensão da pele causada pela presença do implante ou trauma cirúrgico.
- PERDA DA SENSIBILIDADE - Mais frequente em casos de cirurgias de porte, trata-se quase sempre de um processo reversível com o tempo, que no entanto pode chegar a dois anos ou mais.
- RESPOSTA IMUNOLÓGICA - Alguns casos foram relatados como suspeita que a doença pudesse resultar ou ser induzida pela presença do implante, não havendo no entanto nenhuma comprovação científica desta relação de causa e efeito.
- SEROMA - Acompanhado de inchaço e dor mas cedendo com repouso, imobilização e aplicação de compressas, eventualmente drenagem e remoção do implante.
- RÉABSORÇÃO ÓSSEA - Alguns casos de reabsorção óssea em presença de implantes de mento foram relatados sem que tenha sido comprovada a relação de causa e efeito.

DURABILIDADE:

Qualquer paciente submetido a uma cirurgia para introdução de elemento estranho ao organismo, está sujeito a possíveis complicações. Também um implante de silicone sólido, mesmo se adequadamente esculpido e corretamente implantado, não tem um limite de vida útil reconhecido pelo meio científico.

No entanto, o alto valor dielétrico do silicone pode gerar cargas estáticas, responsáveis pela atração energética de partículas existentes no ambiente, tais como poeiras, felpas em geral e talco, como meros exemplos; contaminantes externos assim aderidos à superfície da membrana podem provocar reações tipo corpo estranho no organismo, aumentando a fibrose e geração de fluídos, razão pela qual é importantíssimo o cuidado com a abertura da embalagem.

Escultura do Implante

Ao esculpir o implante, o cirurgião deve assegurar-se que seus instrumentos estejam perfeitamente limpos e que não deixem farras ou resíduos no mesmo.

Lavagem e Esterilização

Depois de esculpido, o implante, deverá ser lavado em uma solução de água destilada e sabão neutro, utilizando-se uma escova muito macia; não usar de tergentes ou sabões oleaginosos que podem ser absorvidos pelo silicone e posteriormente liberados no organismo, provocando reações adversas. Enxágue copiosamente com água quente e depois, mais uma vez, com água destilada antes de esterilizar.

Para esterilizar envolva o implante com toalha ou compressa cirúrgica que não softe pelos, e submeta-o à autoclave convencional a 121 graus centígrados, vapor saturado em equilíbrio por 30 minutos, o que equivale a 1kg/cm² acima da pressão atmosférica normal ou ainda a 250 graus Fahrenheit, 15 PSI, medido o tempo somente após as condições especificadas terem sido atingidas.

ATENÇÃO:

- ◆ Nunca devem ser utilizadas autoclaves com estágio de pré-vácuo.
- ◆ Não deve ser usada a esterilização por óxido de etileno devido aos cuidados especiais que este sistema requer para controle dos resíduos nocivos do gás.
- ◆ Evitar também a irradiação que exige um controle rigoroso quanto ao seu nível pois o excesso pode interferir na reticulação do silicone.
- ◆ Também não usar soluções esterilizantes, pois estas além de não esterilizarem o interior do implante, podem deixar resíduos nocivos no organismo. Além disso, as soluções à base de iodo atacam o silicone, fragilizando-o e aumentando o risco de fragmentação.

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO:

As técnicas e procedimentos cirúrgicos adequados são necessariamente de responsabilidade do Cirurgião, que os deverá avaliar de acordo com seu próprio treinamento e experiência. No entanto a SILIMED dispõe de farta bibliografia científica que poderá ser requisitada através de seus Representantes ou diretamente na matriz.

O cirurgião deve ter à sua disposição, durante o ato cirúrgico um implante sobressalente, para isto é recomendável que o cirurgião esculpa dois de cada implante necessário.

RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES:

Em defesa da segurança do fabricante, do cirurgião e principalmente do paciente são imperativas as seguintes condições:

- ◆ os implantes esculpido a partir de blocos ou folhas são como todos os implantes de silicone destinados a uso único; não podem ser reimplantados, e devem ser destruídos após o uso.
- ◆ a superfície do implante não deve ser contaminada com talco, poeira ou óleos para pele. As luvas estéreis devem ser lavadas com solução salina estéreis antes de tocarem o implante.

CONTRA-INDICAÇÕES E PRECAUÇÕES:

A SILIMED considera a existência de infecções em qualquer parte do corpo, uma contra-indicação absoluta para colocação de implantes.

Devendo portanto os Cirurgiões na avaliação pré-operatória de seus pacientes, levar em conta: história recente de abscessos ou tumores na região do implante, em particular câncer recorrente ou metastático; instabilidade psicológica do paciente; história de sensibilidade a corpos estranhos; história de alergias severas; sequelas de alta exposição à radiação ionizante; tecido de cobertura inadequado na região do implante; doença fibrocística avançada, diabetes e problemas cardiovasculares.

ESCLARECIMENTO E CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Considerando-se os riscos inerentes a uma cirurgia, com ou sem o uso de implantes, e as complicações possíveis relativas a estes, a SILIMED conta com os Cirurgiões para esclarecer seus pacientes quanto ao balanço risco-benefício existente, bem como e a partir daí, a obtenção do consentimento formal destes, quando necessário, para a cirurgia.

TRANSPORTE E ESTOCAGEM:

Os produtos e embalagens da SILIMED são extremamente resistentes e se manuseados com os cuidados mínimos normais aos produtos de uso médico, não apresentarão problemas. No entanto, não deverão ser transportados ou estocados em mistura com outros tipos de materiais, que possam causar danos mecânicos à embalagem.

GARANTIA:

A SILIMED substitui qualquer produto de sua linha que apresente defeito constatável de qualidade na fabricação, desde que devolvido devidamente identificado, por quem o adquiriu e após exame em seu Laboratório. Nenhum dos efeitos secundários aqui apresentados nem o uso cirúrgico inadequado é considerado defeito do implante.

A SILIMED mantém registro acurado, unidade a unidade, de matérias primas, etapas de fabricação, condições ambientais e operacionais atribuindo um número único a cada uma que a identifica completamente a qualquer tempo. Neste sentido é absolutamente necessário que qualquer reclamação seja encaminhada com o NÚMERO DE CONTROLE da unidade reclamada, constante na embalagem.

A Garantia dos produtos SILIMED não cobre a simples decisão do paciente ou do Cirurgião da troca do mesmo.

DEVOLUÇÃO DE PRODUTOS:

Os produtos não devem ser devolvidos sem a autorização prévia da SILIMED. Produtos devolvidos deverão ser sua embalagem envolvida.

Anexo E – Carta de apresentação Congresso IFSSH.



3 November 2006

Ref: 952

Dr Marcos R.O. Jaeger
Accredited Staff Plastic Surgeon
Pontific Catholic University of Rio Grande do Sul
Rua Liberdade 504-102
Bairro Rio Branco
PORTO ALEGRE RS 90420-090
BRAZIL

Dear Dr Jaeger,

The Scientific Committee of the IFSSH/IFSHT Congress, Sydney 2007, is pleased to inform you that your abstract submission has been accepted as a free paper for oral presentation. The details of your presentation are:

ABSTRACT DETAILS

Title:	<i>End-to-Side Versus End-to-End Ulnar Nerve Transfer In Upper Trunk Brachial Plexus Lesions</i>
Date of Presentation:	Tuesday, March 13 2007
Session:	Free Paper Session 21 - Brachial Plexus 1
Session time:	1030 - 1200
Paper Number:	FP217
Presentation Time:	1057-1103
Venue:	Room 2

Title:	<i>Preservation of Muscle Bulk: A New Model to Assess Heterotopically Transplanted Muscle</i>
Date of Presentation:	Monday, March 12 2007
Session:	Free Paper Session 8 - Microsurgery: Replantation
Session time:	1030 - 1210
Paper Number:	FP086
Presentation Time:	1135-1141
Venue:	Room 5

To confirm your participation and ensure your contact details are correct, please register for the congress at your earliest convenience. We recommend you register before 1 December 2006 in order to take advantage of the earlybird registration rate. Only those whose registration forms have been received by 29 January 2007 together with their registration fee, will be accepted into the final programme.

To complete your registration online please visit the link below:
<http://www.hands2007.com/Registration.htm>

AUDIO-VISUAL REQUIREMENTS

For your convenience we have attached presentation guidelines and audio-visual information to this letter. Please return the form to indicate your projection requirements and indicate if you have any special room set-up requirements.

Anexo F – Artigo enviado para publicação.

