

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**WALDER COSTA**

**EFEITOS DO CLORIDRATO DE ISOXSUPRINA E DA NICOTINA NA  
VIABILIDADE DO RETALHO MUSCULOCUTÂNEO TRANSVERSO  
DO MÚSCULO RETO DO ABDOME EM RATAS**

**Belo Horizonte**  
**2014**

**WALDER COSTA**

**EFEITOS DO CLORIDRATO DE ISOXSUPRINA E DA NICOTINA NA  
VIABILIDADE DO RETALHO MUSCULOCUTÂNEO TRANSVERSO  
DO MÚSCULO RETO DO ABDOME EM RATAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, da Faculdade de Medicina da UFMG, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Cicatrização.

Linha de Pesquisa: Estudo clínico e experimental dos defeitos da parede abdominal.

Orientador: Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

**2014**

Costa, Walder.  
C837e Efeitos do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina na viabilidade do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome em ratas [manuscrito]. / Walder Costa. -- Belo Horizonte: 2014.  
67f.: il.  
Orientador: Alcino Lázaro da Silva.  
Área de concentração: Cicatrização.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Retalhos Cirúrgicos. 2. Reto do Abdome. 3. Mamoplastia. 4. Cirurgia Plástica. 5. Isoxsuprina. 6. Nicotina 7. Ratos Wistar. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Alcino Lázaro da. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: QV 137

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitor:** Prof. Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Goulart Almeida

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Prof. Dr. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-Reitora de Pesquisa:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Adelina Martha dos Reis

### **FACULDADE DE MEDICINA**

**Diretor:** Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

**Vice-Diretor:** Prof. Dr. Humberto José Alves

**Coordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandhi Maria Barreto

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Cristina Cortês Gama

#### **Departamento de Cirurgia**

**Chefe:** Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

#### **Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia**

**Chefe:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

#### **Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia**

**Coordenador:** Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

**Subcoordenadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Duval de Araújo

#### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia**

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ivana Duval de Araújo

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Renato Santiago Gomez

Prof. Dr. Marcio Bittar Nehemy

Representante Discente

José Carlos Souza Vilela - Titular

Hevila Tamar Rolim Lima – Suplente



## ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO WALDER COSTA

Realizou-se, no dia 26 de maio de 2014, às 14:00 horas, FACULDADE DE MEDICINA, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *EFEITOS DO CLORIDRATO DE ISOXSUPRINA E DA NICOTINA NA VIABILIDADE DO RETALHO MUSCULOCUTÂNEO TRANSVERSO DO MÚSCULO RETO DO ABDOME EM RATAS*, apresentada por WALDER COSTA, número de registro 2010667993, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Alcino Lazaro da Silva - Orientador (UFMG), Prof(a). Rui Lopes Filho (UFMG), Prof(a). Armando Chiari Júnior (UFMG), Prof(a). Fabio Xerfan Nahas (UNIFESP), Prof(a). Pedro Bins Ely (UFCSPA).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 26 de maio de 2014.

  
Prof(a). Alcino Lazaro da Silva ( Doutor )

  
Prof(a). Rui Lopes Filho ( Doutor )

  
Prof(a). Armando Chiari Júnior ( Doutor )

  
Prof(a). Fabio Xerfan Nahas ( Doutor )

  
Prof(a). Pedro Bins Ely ( Doutor )

Aos meus pais, Aparício e Isoralda,  
pela educação e princípios recebidos,  
que me propiciaram dar os primeiros passos,  
início da conquista de meus mais fortes ideais.

À minha esposa, Tereza Christina,  
pelo amor, ternura, compreensão e cumplicidade  
em todos os momentos de nossas vidas.

Aos meus filhos e colegas, Juliana, Patrícia e Gustavo,  
pela amizade, compreensão, estímulo  
e ajuda na realização deste trabalho.

Aos meus netos, João, Leonardo e Laura,  
peço perdão pelos momentos de ausência.

## **HOMENAGEM**

Ao Professor Doutor Alcino Lázaro da Silva, mestre que dedica sua vida ao ensino, dignificando o magistério, mais uma vez agradeço por ser um de seus alunos e admiradores.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Paulo de Castro Correia, mestre e orientador, pela dedicação e ensinamentos transmitidos aos seus discípulos, durante várias décadas (*in memoriam*).

Ao Dr. Waldomiro Nunes de Souza, pela amizade e ensinamentos durante minha formação em Cirurgia Plástica e principalmente por ter sido o primeiro a mostrar-me as vantagens do cloridrato de isoxsuprina em retalhos cutâneos, motivo desta pesquisa.

Ao Professor Dr. Luiz Gonzaga Pimenta, pelos exemplos, ensinamentos e incentivo para a realização deste trabalho (*in memoriam*).

Ao Professor Dr. Tarcizo Afonso Nunes, pela amizade, estímulo e ajuda para a realização desta tese.

À Professora Dr<sup>a</sup>. Paula Vieira Teixeira Vidigal, pela gentileza, dedicação e boa vontade com que realizou o estudo histológico desta pesquisa.

À Dr<sup>a</sup>. Adriana Duval Araújo, arquiteta, pela gentileza e boa vontade na realização dos cálculos das áreas dos retalhos.

Ao Dr. Fernando Henrique Pereira, do Núcleo de Bioestatística da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda, dedicação e boa vontade para a realização dos cálculos estatísticos.

À Professora Magda Barbosa Roquette de Pinho Taranto, pela gentileza, boa vontade e dedicação para correção e formatação do texto final.

À Sr<sup>a</sup>. Maria de Lourdes Barroso Gomes, funcionária do Departamento de Anatomia Patológica da UFMG, pela ajuda no preparo das lâminas para avaliação histológica.

Aos Srs. Marcelo Moreira de Jesus e Derlin Severino de Paula, pela ajuda durante todo o trabalho experimental, manutenção e alimentação dos animais no Biotério do Laboratório Experimental do Curso de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG.

Aos que, involuntariamente, não foram citados,

TODA A MINHA GRATIDÃO



"Todos nós temos pudor em admitir, em falar sobre nossas próprias lutas. O ser que pensa e produz sabe que não produziu o suficiente. E julga que o que fez é uma parte do muito que poderá ainda fazer. A superação de nossa obra pelos que nos sucedem é o que define o progresso da humanidade. A grande alegria é se sentir um elo que prepara o próximo da corrente."

Ivo Pitanguy

## RESUMO

**Introdução:** o retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome (TRAM) é muito utilizado nas reconstruções mamárias em humanos, com índices consideráveis de complicações, destacando-se a necrose, principalmente nos pacientes fumantes. **Objetivo:** avaliar os efeitos do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina na viabilidade do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome em ratas. **Método:** utilizaram-se 48 ratas *Wistar*, distribuídas em quatro grupos (n=12). Todos os animais receberam as medicações no subcutâneo da região dorsal, uma vez ao dia, durante 20 dias: grupo SF, solução fisiológica; grupo NI, solução de nicotina; grupo IS, solução de cloridrato de isoxsuprina; grupo NI+IS, solução de nicotina + solução de cloridrato de isoxsuprina. No 21º dia todos os animais foram anestesiados e submetidos à autonomização do retalho TRAM, monopediculado de base caudal direita. No segundo dia pós-operatório todos os animais foram novamente anestesiados para avaliação do retalho, documentação fotográfica, coleta de amostras para histologia e eutanásia. Os retalhos foram representados graficamente em lâminas de acetato transparente, onde com caneta marcadora permanente foram desenhados os contornos das fotos do retalho, com delimitação das áreas de viabilidade, sofrimento e necrose. Esses desenhos foram digitalizados e trabalhados no programa Autocad para avaliação da área final do retalho em cm<sup>2</sup> e da área viável, área de sofrimento e área de necrose, em cm<sup>2</sup> e em percentual. O retalho TRAM com os músculos direito e esquerdo foi retirado da parede abdominal em monobloco a 0,5 cm de distância de suas extremidades cranial, caudal e laterais. Após seccionar a linha alba, foi retirado, de cada lado, um segmento de 0,8 cm de comprimento da região cranial e outro da região caudal, colocados em frascos de formol a 10%, identificados e processados em bloco de parafina. Os cortes histológicos de 5 µ foram corados com hematoxilina e eosina (HE) e avaliados à microscopia de luz (óptica). As lâminas foram examinadas por patologista que desconhecia a que grupo pertencia a amostra. As áreas de necrose foram avaliadas em percentual. Os dados da avaliação macroscópica foram analisados pelo teste Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5%. Utilizou-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 18 para a comparação das médias entre os quatro grupos, em relação às variáveis  $\pm$  o desvio-padrão. Os dados da avaliação histológica foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, com nível de significância de 5%. **Resultados:** na avaliação macroscópica do grupo IS, as áreas final (p=0,001\*) e viável (p=0,006\*) do retalho apresentaram os maiores valores em números absolutos; a área de necrose do retalho (p=0,001\*) teve o menor valor em números absolutos. Os grupos NI e NI+IS exibiram números absolutos, com pequenas diferenças entre eles, não significativas para as áreas do retalho: final, viável e de necrose. A avaliação microscópica revelou resultados não significantes do estudo do TRAM sob a ação da nicotina e do cloridrato de isoxsuprina para o percentual de necrose nas regiões craniais e caudais à direita e esquerda. **Conclusões:** Houve significância estatística (p=0,006\*) na viabilidade do TRAM de base caudal direita, em ratas, com o uso da solução de isoxsuprina isoladamente; o uso da nicotina isoladamente e em associação com o cloridrato de isoxsuprina não influenciou a viabilidade do TRAM de base caudal direita, em ratas.

Palavras-chave: Retalhos Cirúrgicos. Reto do Abdome. Mamoplastia. Cirurgia Plástica. Cloridrato de Isoxsuprina. Nicotina. Ratos *Wistar*.

## ABSTRACT

**Introduction:** The musculocutaneous flap of the rectus abdominis muscle (TRAM) is largely used for breast reconstruction, presenting significant complication rates, especially necrosis, mainly in smokers patients. **Objective** – Analyze the effects of nicotine and of isoxsuprine hydrochloride in the musculocutaneous flap of the rectus abdominis muscle (TRAM). **Method** – 48 Wistar rats were used, distributed into 4 groups (n=12). All the animals received the medications in the subcutaneous dorsal region, once a day, for 20 days: Group SF received saline solution; Group NI received nicotine solution; Group IS received isoxsuprine hydrochloride solution; Group NI+IS received nicotine solution + isoxsuprine hydrochloride solution. On the 21st day all the animals were anesthetized and subjected to TRAM flap delay procedure. On the second after surgery day, all the animals were anesthetized again for photographic documentation, and collection of samples for histology and euthanasia. The flaps were graphically represented in clear acetate sheets, where the contour of the flaps' photos was drawn using permanent marker in brown, delimitating the areas of viability, suffering and necrosis. Such drawings were digitalized and worked in the AutoCAD program for analysis of the final area of the flap in cm<sup>2</sup> and of the areas of viability, suffering and necrosis in cm<sup>2</sup> and in percentage. The TRAM flap with the right and left muscles were extracted from the abdominal wall in monoblocks sectioned in the linea alba, in right and left halves. A one centimeter long segment was extracted from each side of the cranial region and from the caudal region, identified, placed in tubes with 10% formalin solution for fixation, and then processed in paraffin blocks. The histological cuts of approximately five micra were stained using hematoxylin and eosine (HE), and analyzed using light microscopy (optics). The sheets were examined by a pathologist, who ignored to which group the sample belonged. Areas of necrosis were analyzed in percentages. The data of the macroscopic analysis were analyzed according to the ANOVA test, with significance level of 5%. The SPSS 18 software was used in the comparison of the means among the four groups, in relation to the variables  $\pm$  standard deviation. The data from the histological assessment were analyzed according to the Kruskal-Wallis test, with significance level of 5%. **Results** – In the microscopic analysis of Group IS, the final area of the flap (p=0.001\*) and the viable area of the flap (p=0.006\*) presented the highest values in absolute numbers; the flap necrosis area (p=0.001\*) presented the lowest values in absolute numbers. Groups NI and NI+IS presented, in absolute numbers, values with small differences between them, not significant for the final flap area, flap viable area, and flap necrosis area. The microscopic analysis presented non-significant results for the study of the TRAM under the action of nicotine and of isoxsuprine hydrochloride for the percentage of necrosis in the right cranial region, in the right caudal region, in the left cranial region, and in the left caudal region. **Conclusions** – Based on this research about the viability of the TRAM flap, it can be stated that: there was no influence by the isolate use of nicotine, or in association with isoxsuprine; there was a significant improvement with the isolate use of isoxsuprine solution.

**Keywords:** Surgical Flaps. Rectus abdominis. Mammoplasty. Plastic Surgery. Isoxsuprine hydrochloride. Nicotine. Wistar Rats.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
ANOVA	Análise de Variância
CETEA	Comitê de Ética em Experimentação Animal
cm	Centímetro
DPO	Dia pós-operatório
DPI	<i>Pontos Por Polegada (Dots Per Inch)</i>
FIG.	Figura
g	Grama
GRÁF.	Gráfico
HE	Hematoxilina e eosina
IS	Cloridrato de isoxsuprina
kg	Quilograma
mL	Mililitro
NI	Nicotina
PVPI	Polivinilpirrolidona iodo
RETRAMCUR	Retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome
SF	Solução fisiológica
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TAB.	Tabela
TRAM flap	<i>Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

FIGURA 1 – Marcação das incisões.....	28
FIGURA 2 – Incisões da pele e da tela subcutânea.....	29
FIGURA 3 – Descolamento da pele e tela subcutânea esquerda até a linha alba e da pele e tela subcutânea direita até a borda lateral do músculo reto do abdome direito.....	29
FIGURA 4 – Retalho TRAM rebatido de seu leito no sentido craniocaudal.	30
FIGURA 5 – Autonomização do retalho TRAM concluída.....	31
FIGURA 6 – Animal do grupo SF.....	32
FIGURA 7 – Fotografia do animal do grupo SF no segundo dia pós-operatório, mostrando os locais onde foram realizadas as quatro biopsias: cranial direita e esquerda, caudal direita e esquerda.....	34
FIGURA 8 – Necrose de 25% do epitélio.....	46
FIGURA 9 – Necrose de 50% do epitélio.....	47
FIGURA 10 – Necrose de 75% do epitélio.....	48
FIGURA 11 – Necrose de 100% do epitélio.....	49
FIGURA 12 – Epitélio Íntegro.....	50

### Gráficos

GRÁFICO 1 – Área final do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	36
GRÁFICO 2 – Área viável do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS.....	37
GRÁFICO 3 – Área viável do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	38
GRÁFICO 4 – Área de sofrimento do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	39
GRÁFICO 5 – Área de sofrimento do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	40
GRÁFICO 6 – Área de necrose do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	41

GRÁFICO 7 – Área de necrose do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	42
GRÁFICO 8 – Área de necrose na região cranial direita do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	51
GRÁFICO 9 – Área de necrose na região caudal direita do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	52
GRÁFICO 10 – Área de necrose na região cranial esquerda do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI + IS.....	53
GRÁFICO 11 – Área de necrose na região caudal esquerda do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI e NI + IS.....	54

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Ação da nicotina e do cloridrato de isoxsuprina no estudo TRAM.....	43
TABELA 2 – Comparações múltiplas (Bonferroni) - área final do retalho..	44
TABELA 3 – Comparações Múltiplas (Bonferroni) - área viável do retalho.	44
TABELA 4 – Comparações múltiplas (Bonferroni) - área de sofrimento do retalho.....	45
TABELA 5 – Comparações múltiplas (Bonferroni) - área de necrose do retalho.....	45
TABELA 6 – Comparação de medianas (mínimo-máximo), em relação ao percentual de necrose, nos quatro grupos em regiões cranial direita, caudal direita, cranial esquerda e caudal esquerda.....	55

# SUMÁRIO<sup>1</sup>

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVO.....	19
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	20
4 MÉTODO.....	25
4.1 Características dos animais e cuidados dispensados.....	25
4.2 Delineamento da pesquisa.....	26
4.3 Composição dos grupos de animais.....	26
4.4 Técnica.....	26
4.4.1 Fármacos aplicados nos animais dos quatro grupos.....	26
4.4.2 Anestesia.....	27
4.4.3 Procedimentos cirúrgicos.....	27
4.4.4 Documentação fotográfica.....	31
4.4.5 Representação gráfica.....	32
4.4.6 Análise macroscópica e cálculo das áreas.....	33
4.4.7 Coleta das amostras.....	33
4.4.8 Preparo dos fragmentos para exame histológico.....	34
4.4.9 Avaliação microscópica.....	35
4.4.10 Método estatístico.....	35
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Avaliação macroscópica.....	36
5.2 Avaliação microscópica.....	45
6 DISCUSSÃO.....	56

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.



7 CONCLUSÃO.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO E APÊNDICE.....	66

## 1 INTRODUÇÃO

A otimização da qualidade de vida das pacientes mastectomizadas desencadeou, ao longo dos anos, o aprimoramento sucessivo das técnicas de reconstrução mamária.

Os retalhos cirúrgicos de pele e musculocutâneo são de fundamental importância para a programação de vários procedimentos em Cirurgia Plástica. É uma técnica cirúrgica que ainda necessita de mais estudos, a fim de se obterem os resultados desejados (FERREIRA, 1995). A mais grave complicação de um retalho cirúrgico é a sua necrose, parcial ou total, e a literatura mostra vários trabalhos clínicos e experimentais em que a nicotina aumenta essa casuística (CRAIG; REEDS, 1985; FORREST; PANG; LINDSAY, 1987; FORREST; XU; PANG, 1994).

Entre as várias técnicas propostas para a reconstrução da mama, o retalho musculocutâneo transversal do músculo reto do abdome (TRAM) é o de maior escolha em vários serviços que trabalham na área de cirurgia reconstrutora, em virtude de usar apenas tecidos autógenos. Apresenta bons resultados estéticos na mama reconstruída, bem como na área doadora do retalho, no abdome inferior, ficando a cicatriz semelhante à de uma abdominoplastia.

Nas pacientes tabagistas as complicações do TRAM são mais frequentes, com destaque para a necrose parcial ou total do retalho. Quando total, faz-se necessário procurar outra técnica para a reconstrução da mama. Quando parcial, será necessária uma ou mais cirurgias para a sua correção, o que aumenta os custos hospitalares, impede o paciente de suas atividades laborais por mais tempo e prejudica o resultado estético final da operação.

Em pesquisas experimentais, o rato mostrou-se um modelo adequado para o estudo do retalho TRAM, devido à sua semelhança anatômica vascular com os humanos (HALLOCK; RICE, 1995).

A nicotina apresenta efeitos deletérios na viabilidade dos retalhos cutâneos e há poucos trabalhos mostrando seus efeitos nos retalhos musculocutâneos (ELY *et al.*, 2009).

O cloridrato de isoxsuprina produz vasodilatação periférica por efeito direto na musculatura vascular lisa, primariamente dentro do músculo esquelético, com pouco efeito sobre o fluxo sanguíneo cutâneo. É bem absorvida no trato gastrointestinal e parcialmente conjugada no sangue. O início de sua ação é de uma hora após a administração oral ou 10 minutos após a injeção intravenosa.

Na literatura científica disponível até o momento, não foram encontrados estudos que avaliassem, em ratas, o aspecto macro e microscópico da superfície do retalho TRAM, autonomizado, após o uso de nicotina e isoxsuprina, isolados ou associados, injetados na tela subcutânea de ratas no período pré-operatório.

Após revisão da literatura, foi estabelecida a seguinte hipótese: o cloridrato de isoxsuprina isoladamente e associado à nicotina, injetados na tela subcutânea de ratas, no período pré-operatório, melhoram a viabilidade do TRAM, monopediculado, de base caudal direita, autonomizado?

## **2 OBJETIVO**

Identificar, em ratas, os efeitos do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina na viabilidade do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome, monopediculado, de base caudal direita (TRAM).

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

O retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome (TRAM), descrito por Hartrampf (1982) destaca-se entre as técnicas de reconstrução de mamas sem o uso de implante mamário.

A despeito da incisão e elevação do tecido cutâneo do abdome, a sua adesão à aponeurose anterior do músculo reto do abdome, mantém viável a sua irrigação. Em disseções de cadáveres foram estudados a anatomia vascular, o arco ideal de rotação e a técnica operatória do retalho (HARTRAMPF, 1982).

Para a reconstrução mamaria o TRAM tem sido a escolha preferencial em vários serviços por utilizar somente tecidos autógenos. Em pacientes de risco, como tabagistas, obesos e diabéticos, há elevados índices de complicações, com destaque para a necrose parcial ou total do retalho (HARTRAMPF JR.; BENNET, 1987; HARTRAMPF; SCHEFLAN; BLACK, 1982; SHESTAK, 1998).

Miller *et al.* (1988) investigaram o suprimento sanguíneo do TRAM a partir de angiografias da artéria mamária interna e da observação da anatomia vascular em pacientes que foram submetidas à técnica para reconstrução mamária, demonstrando a aplicabilidade e segurança desse retalho.

A realização do retalho musculocutâneo transverso bipediculado do músculo reto do abdome em pacientes de alto risco para complicações foi proposta por Ishii *et al.* (1985), visando aumentar o aporte sanguíneo local, com baixa incidência de necrose. Eles obtiveram, neste estudo, resultados satisfatórios, com índice reduzido de complicações. Estes resultados não foram confirmados por outros autores (LEJOUR; DOME, 1991; PAIGE *et al.*, 1998; REECE; KROLL, 1998).

As experiências de Wagner, Michelow e Hartrampf Jr. (1991), em 341 reconstruções mamárias unilaterais, consideraram como indicações para o retalho bipediculado o aumento da necessidade tecidual, a maior extensão do retalho e a disfunção microvascular. O retalho monopediculado ficaria reservado para pacientes sem fatores de risco.

Boyd, Taylor e Corlett (1984) constataram, em humanos, a dominância do pedículo vascular epigástrico inferior do músculo reto do abdome e a presença de

numerosos ramos musculares perfurantes atuando na extensa circulação colateral local.

Na tentativa de reverter os efeitos nocivos da nicotina na microcirculação, diminuindo as áreas de necrose, Leal *et al.* (2004) desenvolveram estudo experimental no qual foram testadas duas drogas: a pentoxifilina, que atua alterando a viscosidade sanguínea, e o buflomedil, que é uma substância vasoativa com ação na microcirculação. Os grupos tratados com as medicações mostraram importante resposta clínica na melhora da sobrevida dos retalhos cutâneos, entretanto, esses valores não foram estatisticamente significantes ( $p > 0,05$ ). Concluíram que essas medicações mostram alguma efetividade na reversão dos efeitos isquêmicos causados pela nicotina, mas faz-se necessário ampliar as amostras para obter resultados com significado estatístico.

Fonseca *et al.* (2004) realizaram estudo experimental para avaliar o efeito da Terazosina ( $\alpha 1$ -específico neuroreceptor antagonista) e do Propranolol na prevenção da necrose induzida pela nicotina, em um retalho cutâneo randômico. No sétimo dia de pós-operatório, a área de necrose distal dos retalhos foi determinada pelo método do gabarito de papel. O grupo controle apresentou valor médio de necrose de 39,5%; o grupo Terazosina, 25,1%; o grupo Propranolol, 34,5%; e o grupo Terazosina + Propranolol; 26,2% de necrose. Concluíram que a Terazosina foi eficaz na prevenção da necrose nesse modelo animal com significância estatística.

Em trabalho experimental, Campos *et al.* (2001) ressaltaram que a nicotina exerce efeito nocivo nos retalhos cutâneos, aumentando a área de necrose em ratos, quando utilizada no período pré-operatório, e que a continuidade do uso no período pós-operatório aumenta essa área.

A nicotina está associada à necrose de retalhos cutâneos, devido principalmente à sua ação vasoconstritora (FORREST; PANG; LINDSAY, 1987; FORREST; PANG; LINDSAY, 1991).

Chang *et al.* (2000) avaliaram os efeitos isquêmicos da nicotina em reconstrução de mamas com o TRAM livre. Concluíram que as complicações relacionadas ao fumo foram reduzidas significativamente quando a reconstrução foi autonomizada ou quando o paciente parou de fumar pelo menos quatro semanas antes da cirurgia.

No campo experimental, Forrest, Pang e Lindsay (1987) demonstraram grande área de necrose no retalho cutâneo de ratos com o uso de nicotina, e Craig e Rees (1985) em *Hamsters*.

O efeito da nicotina na sobrevida do retalho livre vascularizado (microcirúrgico) e do retalho epigástrico pediculado em ratos foi analisado por Van Adrichem *et al.* (1996). Encontraram grande área de necrose no retalho randômico epigástrico pediculado em ratos tratados com nicotina. Inferiram que a nicotina foi prejudicial na sobrevida do retalho epigástrico livre e não interferiu na viabilidade do retalho epigástrico.

Dispondo de microangiografia, Özgentas, Shenaq e Spira (1994a; 1994b) demonstraram nos ratos a dominância fisiológica dos vasos epigástricos craniais em relação aos caudais.

A autonomização do músculo reto do abdome faz parte de uma pesquisa em que Lopes Filho e Lázaro da Silva adotam o termo RETRAMCUR (retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome). Concluíram que a técnica operatória de autonomização que seccionou ambos os músculos retos do abdome e cauterizou os vasos epigástricos superiores profundos, realizada nos animais do grupo C, é a mais eficaz na redução da área de necrose do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome monopediculado e não determina alterações histológicas nos fragmentos examinados (LOPES FILHO; LÁZARO DA SILVA, 2002a, 2002b).

Costa, W. *et al.* (2012) avaliaram as alterações microscópicas observadas no músculo reto do abdome de ratos submetidos a cinco técnicas de autonomização e concluíram que: a irrigação exclusiva pelos vasos musculares perfurantes é inadequada, sendo fundamental a manutenção de irrigação cranial ou caudal; a irrigação exclusiva pelo pedículo cranial causa alterações histológicas menos acentuadas, não significantes, em comparação com a irrigação exclusiva pelo pedículo caudal; e a irrigação exclusiva pelo pedículo caudal causa alterações histológicas mais acentuadas, não significantes, em comparação com as demais formas de autonomização.

Na literatura são abundantes os trabalhos que demonstram os efeitos deletérios da nicotina na microcirculação, resultando em alto risco de sofrimento e necrose de retalhos cutâneos. Devido à falta de trabalhos experimentais mostrando esse efeito em retalho musculocutâneo, Ely *et al.* (2009) estudaram o

TRAM de base caudal unilateral à direita (pedículo não dominante) em que foi usada nicotina no grupo experimento e solução salina no grupo controle, injetada na tela subcutânea durante 28 dias do período pré-operatório. Salientaram que a nicotina aumenta a área de necrose do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome, em ratos.

Cherry (1979), Finseth (1979), Finseth e Adelberg (1979) e Finseth e Zimmermann (1979) comprovaram a ação vasodilatadora do cloridrato de isoxsuprina em retalhos cutâneos e musculocutâneos.

O cloridrato de isoxsuprina produz vasodilatação periférica por efeito direto na musculatura vascular lisa, primariamente dentro do músculo esquelético, com pouco efeito sobre o fluxo sanguíneo cutâneo. Pensou-se que seu efeito fosse devido à estimulação de receptores beta-adrenérgicos, porém este não é revertido por agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Produz estimulação cardíaca e relaxamento uterino, queda na resistência vascular periférica e aumento no ritmo e rendimento cardíacos. É bem absorvida no trato gastrointestinal e parcialmente conjugada no sangue. Sua meia-vida é aproximadamente de 1:25 hora em adultos; de 1:50 a 3:00 horas em recém-nascidos (neonatos) e de seis a oito horas nos demais bebês. O início de sua ação é de uma hora após a administração oral ou 10 minutos após a injeção intravenosa. A eliminação é primariamente pela urina, sendo insignificante a excreção fecal (INIBINA®: comprimido e injetável. Responsável técnico: Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano. São Paulo: Apsen Farmacêutica S/A, 2009 MS - 1.0118.0088 – Bula<sup>2</sup>).

O efeito terapêutico do cloridrato de isoxsuprina na circulação sanguínea capilar da pele e sua viabilidade foram avaliados por Neligan *et al.* (1985). Foram estudados em retalho axial da nádega, retalho musculocutâneo do músculo grande dorsal e retalhos de pele randômicos em porcos. Observaram que o cloridrato de isoxsuprina parenteral aumenta o fluxo sanguíneo capilar da pele dos três retalhos com o máximo efeito vascular utilizando a dose de 1,0 mg/kg. Entretanto, esse efeito não foi significativo na viabilidade do retalho cutâneo e musculocutâneo, quando comparados com o grupo controle. O estudo da

---

<sup>2</sup> Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+3106>.



distribuição do fluxo sanguíneo capilar, dentro dos retalhos e com distâncias variáveis do pedículo, revelou que a isoxsuprina não aumentou o fluxo sanguíneo capilar na porção distal dos retalhos axial e do retalho do músculo grande dorsal. Por isso, os autores apuraram que o cloridrato de isoxsuprina isolado não é eficaz no aumento da viabilidade da pele nos retalhos cutâneos e musculocutâneo, em porcos.

## 4 MÉTODO

Trata-se de estudo experimental realizado em ratas, cuja finalidade foi a avaliação pós-operatória, macro e microscópica, da viabilidade do retalho musculocutâneo transverso do músculo reto do abdome, monopediculado, caudal direito (TRAM), autonomizado, após o uso de cloridrato de isoxsuprina e nicotina, isoladamente ou associados, no período pré-operatório.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA - UFMG), em 10/03/2010, protocolo nº-209/2009 (ANEXO A).

Em todas as fases do experimento, os preceitos éticos do guia de experimentação animal foram observados (PETROIANU, 1996; PIMENTA; SILVA, 2001; SCHANAIDER; SILVA, 2004).

### 4.1 Características dos animais e cuidados dispensados

Foram utilizadas 48 ratas da linhagem *Wistar*, com três meses de idade, pesando entre 250 g e 265 g, adquiridas no Biotério do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Antes de iniciar o experimento, os animais permaneceram em observação por 12 dias, sob temperatura, umidade e ciclo de luz ambiente controlados. Em todo o período de experimento, os animais receberam ração e água à vontade.

As ratas foram mantidas em gaiolas de acrílico de 45 cm de comprimento x 30 cm de largura x 20 cm de altura, sendo o fundo recoberto por forração de serragem de madeira (maravalhas) e o teto constituído de uma grade metálica coberta por uma tampa de acrílico com filtro. Em cada gaiola foram alojados seis animais.

A guarda dos animais e os procedimentos técnicos e cirúrgicos foram realizados no Núcleo de Experimentação Animal da Faculdade de Medicina da UFMG.

## 4.2 Delineamentos da pesquisa

Os animais foram distribuídos por sorteio em quatro grupos de 12 animais, submetidos a injeções diárias na região subcutânea do dorso com solução de nicotina e solução de cloridrato de isoxsuprina, isoladas ou associadas, durante o período de 20 dias. No 21º dia, depois de anestesiados, foi realizada a primeira operação, que consistiu em autonomizar o retalho TRAM de pedículo inferior direito. Dois dias após, foram novamente anestesiados e posicionados na mesa cirúrgica para a realização de fotografias dos retalhos para o cálculo das áreas de viabilidade, sofrimento e necrose, após criterioso exame clínico. Em seguida, foi feita a retirada de material para exame histológico seguida de eutanásia de todos os animais.

## 4.3 Composição dos grupos de animais

Os animais foram distribuídos, por sorteio, em quatro grupos de 12 animais cada (n=12), ou seja:

- a) Grupo SF - solução fisiológica (controle)
- b) Grupo NI - solução de nicotina
- c) Grupo IS - solução de cloridrato de isoxsuprina
- d) Grupo NI + IS - solução de nicotina + solução de cloridrato de isoxsuprina.

## 4.4 Técnica

### 4.4.1 Fármacos aplicados nos animais dos quatro grupos

Os animais do grupo SF receberam solução fisiológica a 0,9% injetada na tela subcutânea, em linha média posterior caudal, em volume de 1 mL/kg, diariamente, durante 20 dias do período pré-operatório.

Os animais do grupo NI receberam solução de nicotina (*Nicotine Sulfate* L-1 Metil-2 (3-Piridil)-*Pirrolidine Sulfate*; grade II; MW 422-6; SIGMA) injetada na tela

subcutânea, em linha média posterior caudal, em dose de 2 mg/kg, diariamente, durante 20 dias do período pré-operatório.

Os animais do grupo IS receberam solução de cloridrato de isoxsuprina (*Inibina*<sup>R</sup>) injetado na tela subcutânea, em linha média posterior cranial, em dose 1 mg/kg, diariamente, durante 20 dias do período pré-operatório.

Os animais do grupo NI+IS receberam, diariamente, durante 20 dias do período pré-operatório, solução de nicotina injetada na tela subcutânea, em linha média posterior caudal, em dose de 2 mg/kg, e cloridrato de isoxsuprina (*Inibina*<sup>R</sup>) injetado na tela subcutânea, em linha média posterior cranial, em dose 1 mg/kg.

#### **4.4.2 Anestesia**

A anestesia utilizada em todos os animais foi intramuscular, na face lateral da raiz da coxa esquerda, associando-se 50 mg/kg do cloridrato de cetamina (*Ketalar*<sup>R</sup>) com 12 mg/kg de cloridrato de 2-(2,6xilidino)-5,6di-hidro-4H-1,3-tiazina (*Rompun*<sup>R</sup>), administradas em seringas de insulina de plástico (U-100) acopladas a agulhas 13mm x 0,45mm, preparadas para cada animal

#### **4.4.3 Procedimentos cirúrgicos**

No 21º dia, cada animal foi anestesiado e submetido à depilação do abdome com lâmina de barbear, após aplicação de sabão líquido. Em seguida, posicionado em decúbito dorsal, imobilizado na mesa cirúrgica e realizada a antisepsia com PVPI degermante a 1%. Foram utilizados material cirúrgico e campos operatórios esterilizados.

Todos os animais foram submetidos à autonomização do retalho TRAM de base caudal unilateral à direita (pedículo vascular não dominante), cujas dimensões foram de 3,5 cm de largura por 3,5 cm de comprimento, sendo o seu limite superior determinado por uma linha transversa tangenciando o apêndice xifoide, apresentando área total de 12,25 cm<sup>2</sup>.

Após marcação do retalho com caneta dermatográfica, incisou-se a pele e tela subcutânea nos quatro lados do retalho. Descolou-se o retalho de pele e tela subcutânea lateral esquerda até a linha alba e o retalho de pele e tela subcutânea

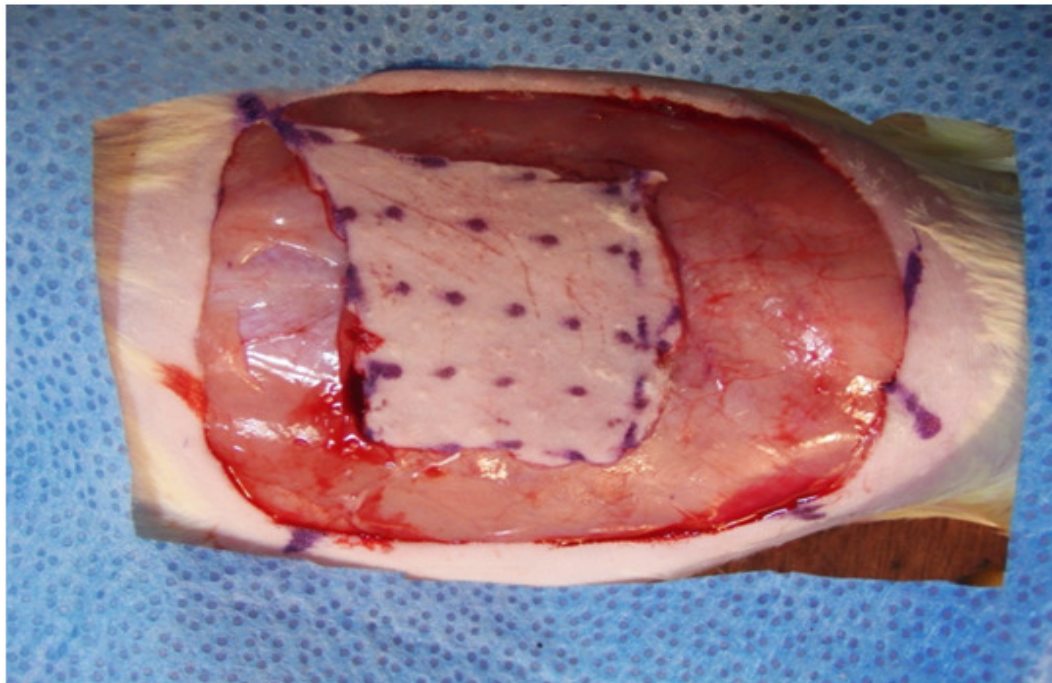
direita até a borda lateral do músculo reto do abdome direito. Seccionaram-se a aponeurose e o músculo reto do abdome direito em seu limite superior na linha transversa que tangenciava o apêndice xifoide. Realizou-se cauterização dos vasos epigástricos superiores com termo cautério (cautério a pilha, com ponta de platina - Cautermax - Registro ANVISA - 80213730010). Foram feitas duas incisões paralelas, iniciando na linha transversa que tangenciava o processo xifoide, com extensão de 3,5 cm de comprimento, sendo uma na parte medial da aponeurose anterior do músculo reto do abdome direito próximo da linha alba e outra na borda lateral da aponeurose anterior do músculo reto do abdome direito. O músculo reto do abdome direito foi liberado da sua aponeurose posterior e rebatido no sentido craniocaudal (FIG. 1, 2, 3 e 4).

FIGURA 1 – Marcação das incisões. Processo xifoide delimitado com a letra V



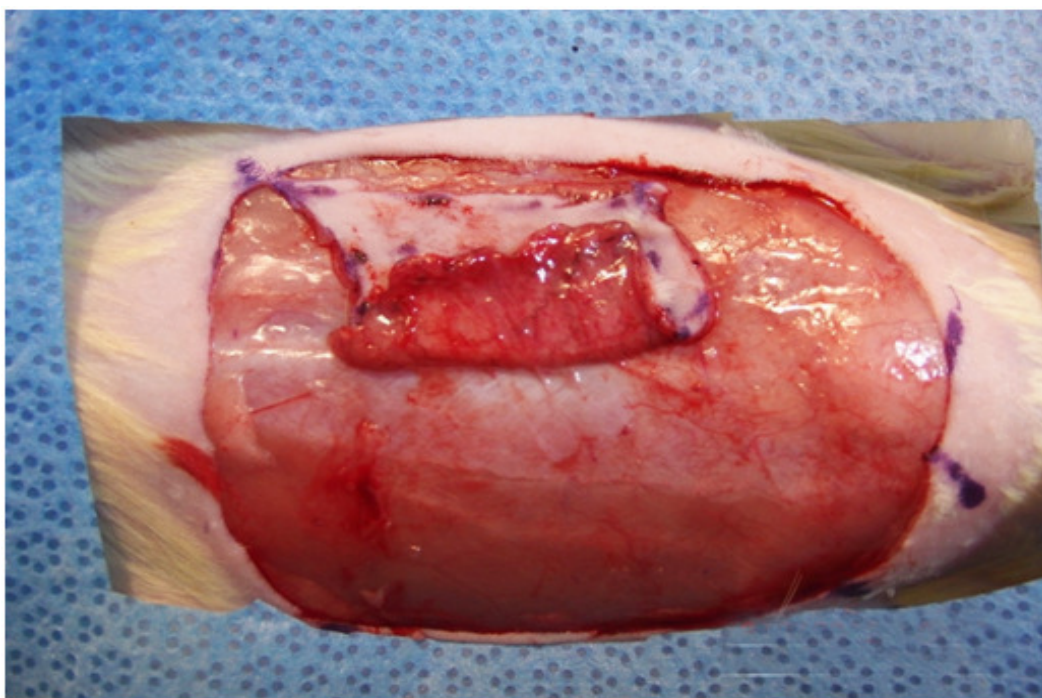
Fonte: do autor.

FIGURA 2 – Incisões da pele e da tela subcutânea



Fonte: do autor.

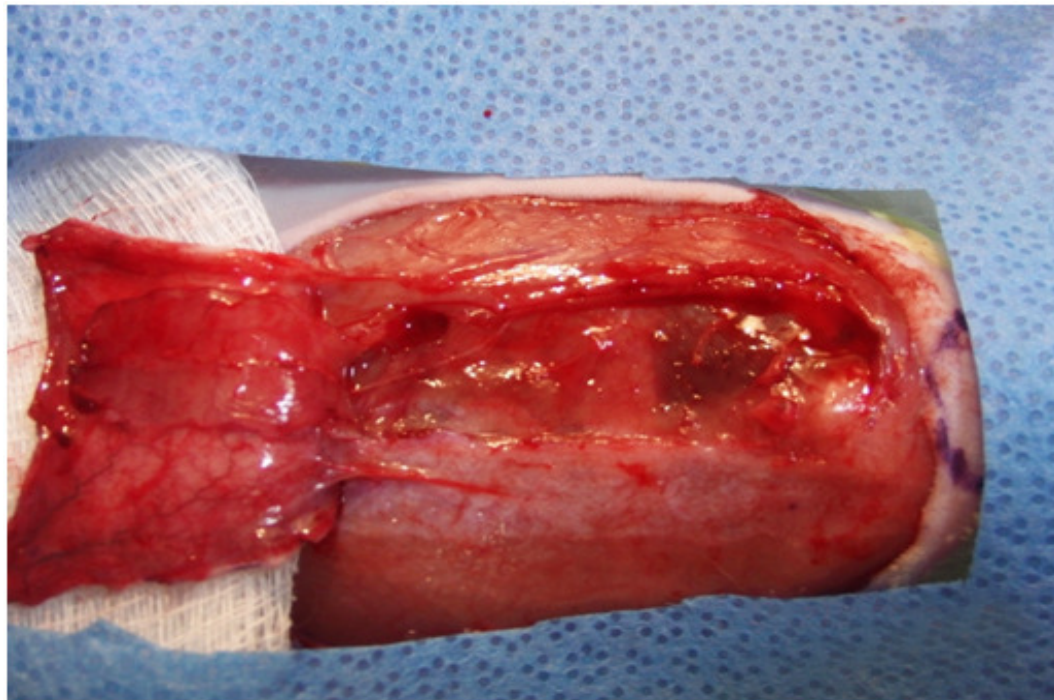
FIGURA 3 – Descolamento da pele e tela subcutânea esquerda até a linha alba e da pele e tela subcutânea direita até a borda lateral do músculo reto do abdome direito



Fonte: do autor.



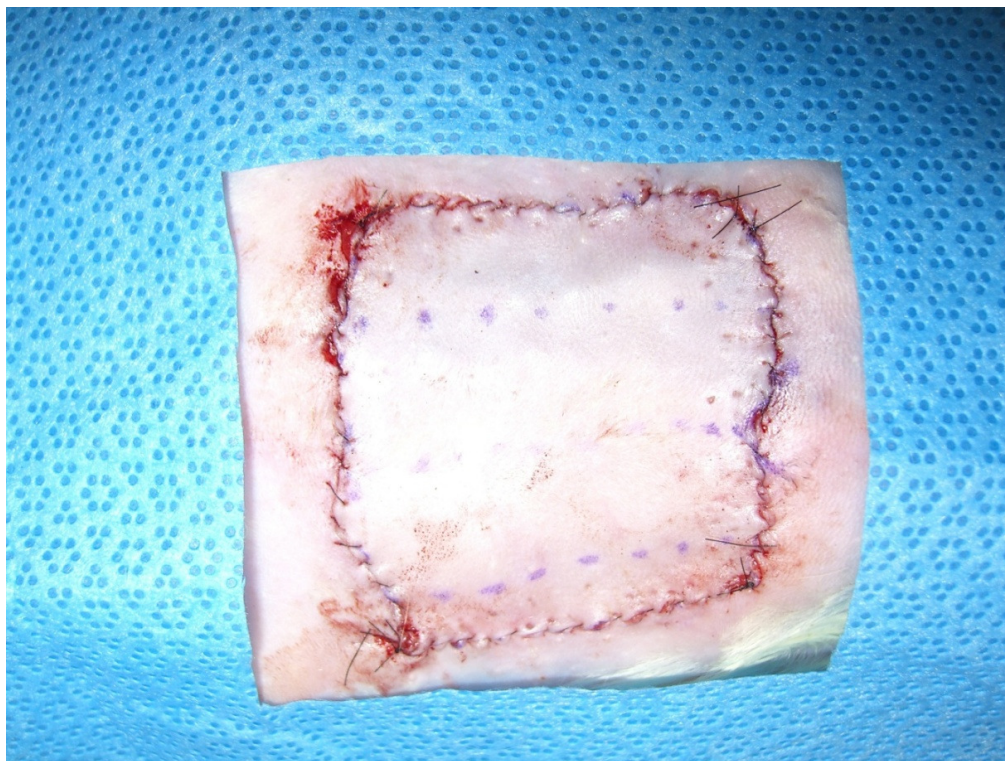
FIGURA 4 – Retalho TRAM rebatido de seu leito no sentido craniocaudal



Fonte: do autor.

Após reposicionar o TRAM em seu leito, realizou-se sutura contínua da aponeurose anterior do músculo reto do abdome direito em região lateral, cranial e medial, para fixá-lo à sua origem, com *nailon* monofilamento 6-0 preto. Sutura contínua da pele, com o mesmo fio (FIG. 5).

FIGURA 5 – Autonomização do retalho TRAM concluída.



Fonte: do autor.

No segundo dia pós-operatório (DPO) cada animal foi anestesiado pela mesma técnica utilizada para a autonomização do TRAM, para avaliação macroscópica, realização de documentação fotográfica e coleta de amostras para histologia.

Após esses procedimentos, ainda anestesiados, foi realizada a eutanásia de todos os animais, com a secção da aorta abdominal. Após alcançar-se o óbito, os animais foram encaminhados para descarte, conforme normas da vigilância sanitária, adotadas pelo Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG.

#### **4.4.4 Documentação fotográfica**

No segundo dia pós operatório cada animal foi posicionado em decúbito dorsal sobre um suporte de madeira, com fixação dos membros superiores e inferiores. Sobre o abdome foi colocado um campo fenestrado que permitia ver apenas a região do abdome onde foi realizada a autonomização do TRAM, tendo sido excluídos os segmentos cefálico e caudal. Na parte inferior do campo



operatório, foi colada uma etiqueta retangular de 16 mm X 9 mm, com a identificação do animal. Utilizou-se máquina fotográfica digital, 9,1 MP, Casio Exilim-FC100. As fotos foram feitas à distância de 16 cm, com ajuste automático e sem iluminador (FIG. 6 - A).

FIGURA 6 – Animal do grupo SF

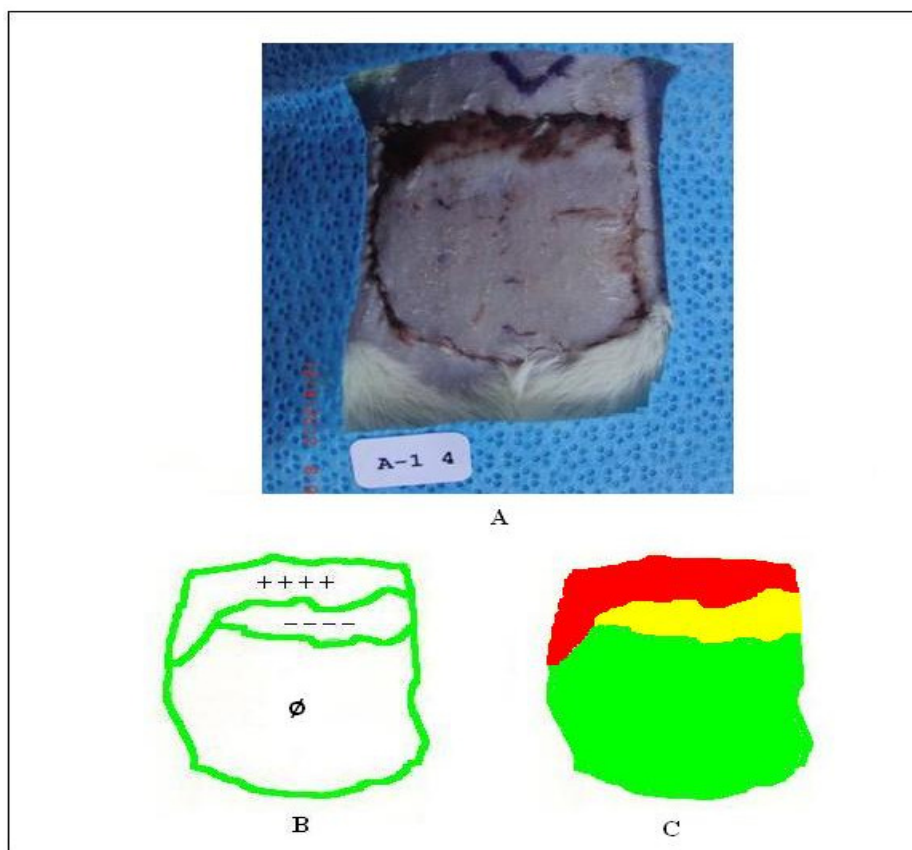


Figura 6 – (A) Fotografia do animal do Grupo SF no 2º DPO, mostrando a área final do TRAM autonomizado. (B) Imagem digitalizada em lâmina de acetato transparente, na qual o sinal “+” representa a área de necrose, o sinal “-” a área de sofrimento e o sinal “∅” a área viável do retalho. (C): Imagem do programa Autocad representando em vermelho a área de necrose, em amarelo a área de sofrimento e em verde a área viável do retalho.

Fonte: do autor.

#### 4.4.5 Representação gráfica

Os retalhos foram representados graficamente em lâminas de acetato transparente, onde com caneta marcadora permanente foram desenhados os contornos das fotos do retalho com delimitação das áreas de viabilidade, de

sofrimento e de necrose. Os critérios para classificação foram baseados na inspeção e na apalpação. No 2º DPO a área final do retalho foi delimitada, segundo as características apresentadas:

- a) Área de necrose foi identificada pelo sinal “+”. Apresentava coloração escura e consistência endurecida.
- b) Área de sofrimento foi identificada com o sinal “-”. Apresentava coloração violácea e maleabilidade durante a apalpação.
- c) Área de viabilidade foi identificada com o sinal “Ø”. Apresentava coloração e textura normais.

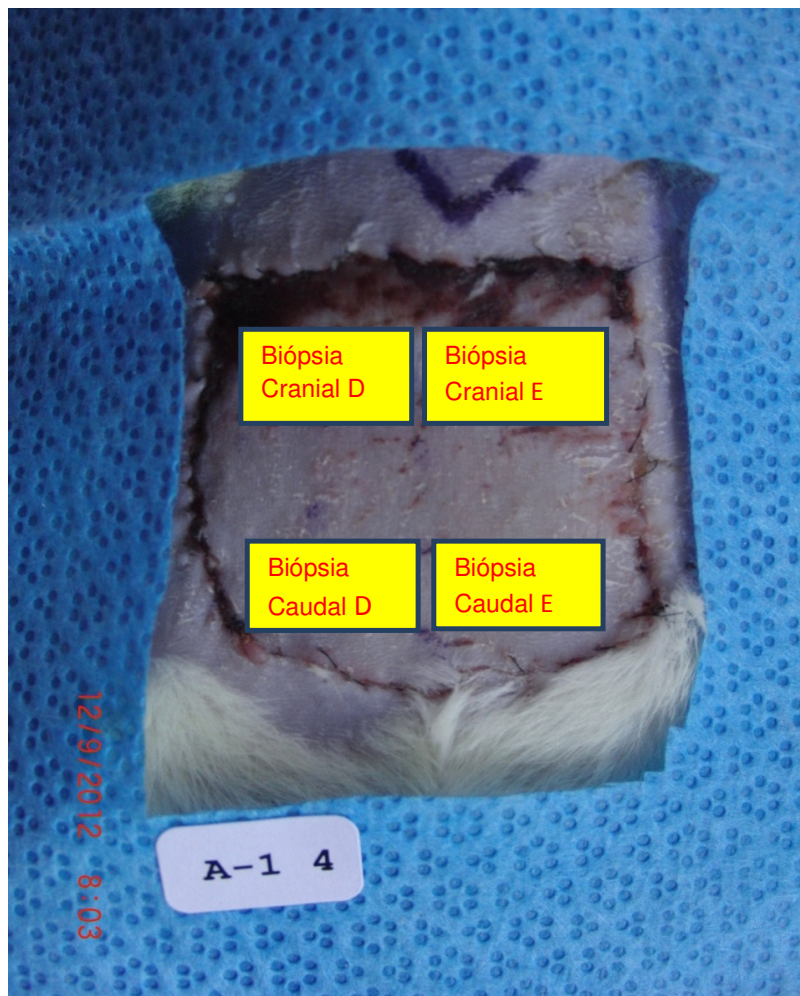
#### **4.4.6 Análise macroscópica e cálculo das áreas**

As figuras representadas graficamente em lâminas de acetato transparentes foram digitalizadas em uma impressora multifuncional Hewlett-Packard Brasil, Officejet J-4660, com a resolução de 600 DPI (*dots per inch*). O documento digital foi trabalhado no programa Autocad versão 2009 - de Autodesk, Inc. Delimitaram-se as áreas de cada região do retalho com as cores vermelha para necrose, amarelo para sofrimento e verde para pele viável. Os valores absolutos referem-se àqueles calculados em centímetros quadrados com o programa “Autocad”. Os valores percentuais significam a porcentagem que cada uma das áreas apresentou em relação ao tamanho final do retalho (FIG. 6-A, B e C).

#### **4.4.7 Coleta das amostras**

Para avaliação histológica, o retalho TRAM com os músculos retos do abdome direito e esquerdo a ele aderidos foi retirado em monobloco a 0,5 cm de distância de suas extremidades cranial, caudal e laterais. Após seccionar a linha alba, foi retirado, de cada lado, um segmento de 0,8 cm de comprimento da região cranial e outro da região caudal. Os quatro fragmentos foram colocados em frascos de formol a 10% e identificados (FIG. 7).

FIGURA 7 - Fotografia do animal do grupo SF no segundo dia pós-operatório, mostrando os locais onde foram realizadas as quatro biópsias: cranial direita e esquerda, caudal direita e esquerda.



Fonte: do autor.

#### 4.4.8 Preparo dos fragmentos para exame histológico

Os fragmentos foram identificados, colocados em frascos com formol a 10% para fixação e processados em blocos de parafina. Os cortes histológicos de aproximadamente 5  $\mu$  foram corados com hematoxilina e eosina (HE) e avaliados à microscopia de luz (óptica).

#### **4.4.9 Avaliação microscópica**

As lâminas foram examinadas por médico patologista que desconhecia a que grupo pertencia a amostra. As áreas de necrose do epitélio foram avaliadas em percentual considerando todo o corte histológico.

#### **4.4.10 Método estatístico**

Este estudo foi realizado em conjunto com o Núcleo de Apoio de Bioestatística da Faculdade de Medicina da UFMG.

Os dados da avaliação macroscópica foram analisados pelo teste Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5%. Utilizou-se o *software - Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18* para a comparação das médias entre os quatro grupos, em relação às variáveis  $\pm$  o desvio-padrão. Os dados da avaliação histológica foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, com nível de significância de 5%.

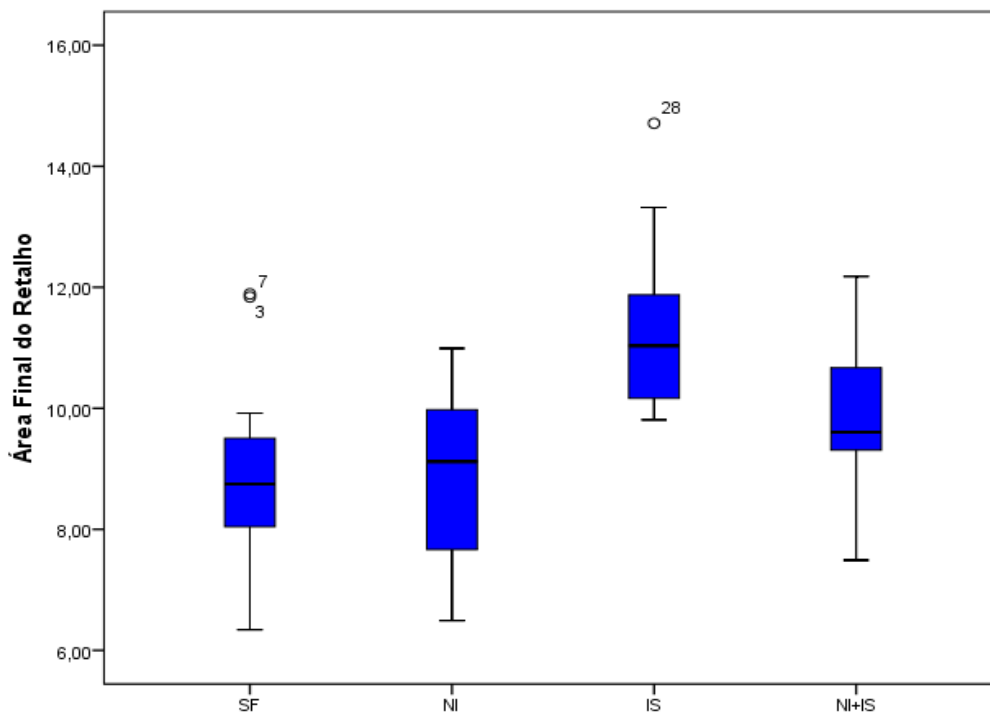
## 5 RESULTADOS

### 5.1 Avaliação macroscópica

Por orientação do patologista, foram retirados do estudo um animal do grupo SF e dois do grupo NI+IS, por apresentarem grande perda cutânea do (TRAM), devido à autofagia, fato que não foi observado nos outros grupos. Estes animais não foram substituídos, para manter número igual em todos os grupos por não terem sido alterados os dados estatísticos.

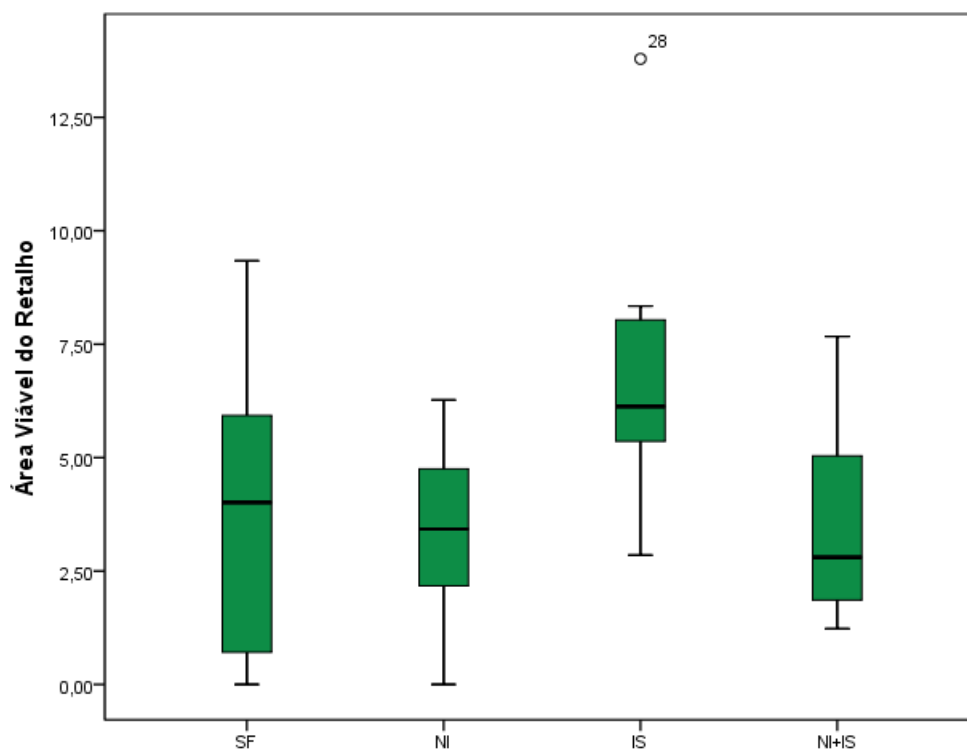
As áreas finais dos retalhos apresentaram diminuição de tamanho em todos os grupos. Em números absolutos, relataram menor valor nos grupos SF, NI e NI+IS e maior valor no grupo IS. As medianas exibiram valores crescentes, com pequena diferença nos grupos SF, NI e NI+IS. Está mais elevada no grupo IS (GRÁF. 1).

GRÁFICO 1 – Área final do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS ( $p < 0,001^*$ )



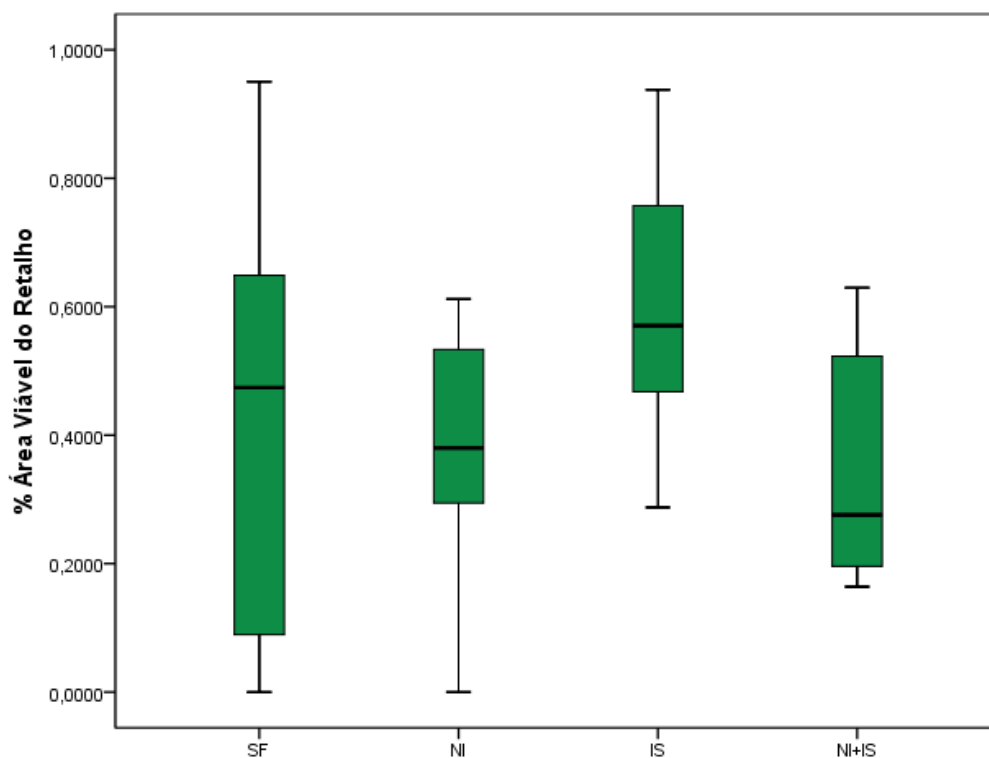
As áreas de viabilidade ressaltaram, em números absolutos, menor valor nos grupos SF, NI e NI+IS e maior valor no grupo IS. As medianas mostraram valores decrescentes, com pequena diferença, nos grupos SF, NI e NI+IS e maior valor no grupo IS (GRÁF. 2).

GRÁFICO 2 – Área viável do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p-0,006\*).



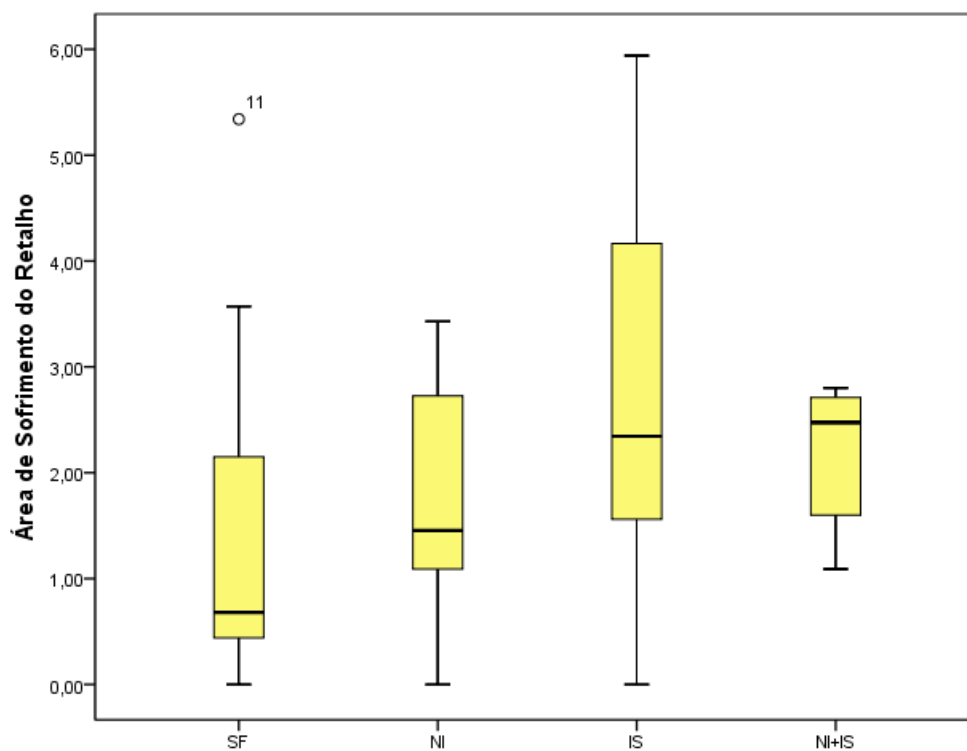
As áreas de viabilidade dos retalhos tiveram, em percentual, menor valor nos grupos SF, NI e NI+IS e maior valor no grupo IS. As medianas decresceram nos grupos SF, NI e NI+IS e apresentaram o maior valor no grupo IS (GRÁF. 3).

GRÁFICO 3 – Área viável do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS ( $p=0,047^*$ )



As áreas de sofrimento dos retalhos enfatizaram, em números absolutos, menor valor nos grupos SF, NI e IS. As medianas mostraram valores menores e crescentes nos grupos SF e NI e alinharam-se aos maiores valores nos grupos IS e NI+IS (GRÁF. 4).

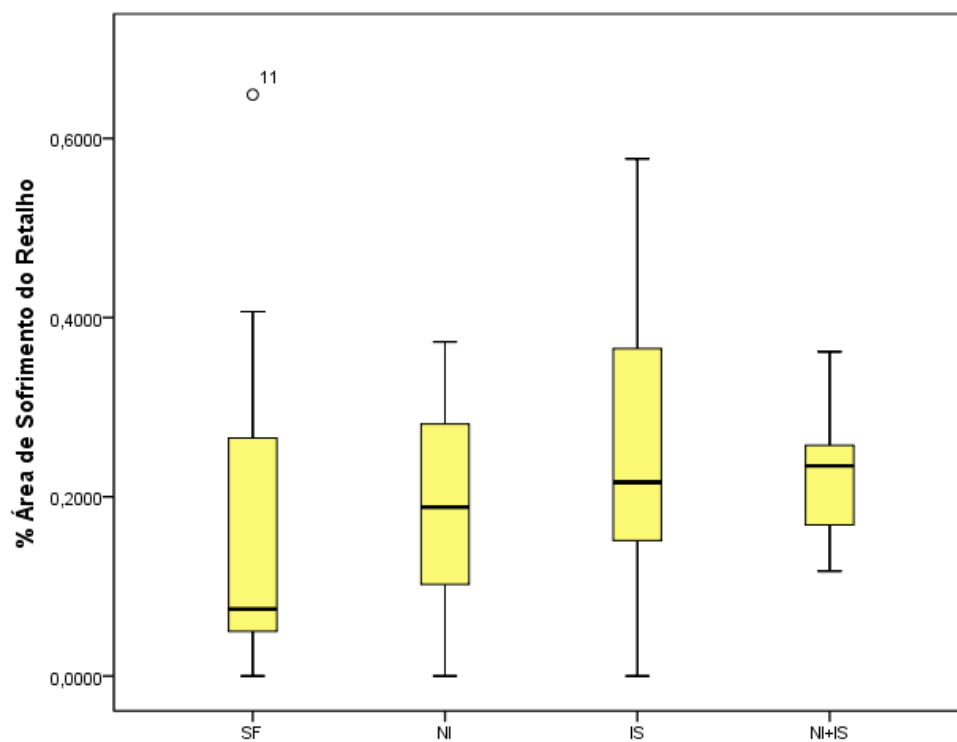
GRÁFICO 4 – Área de sofrimento do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p=0,108)





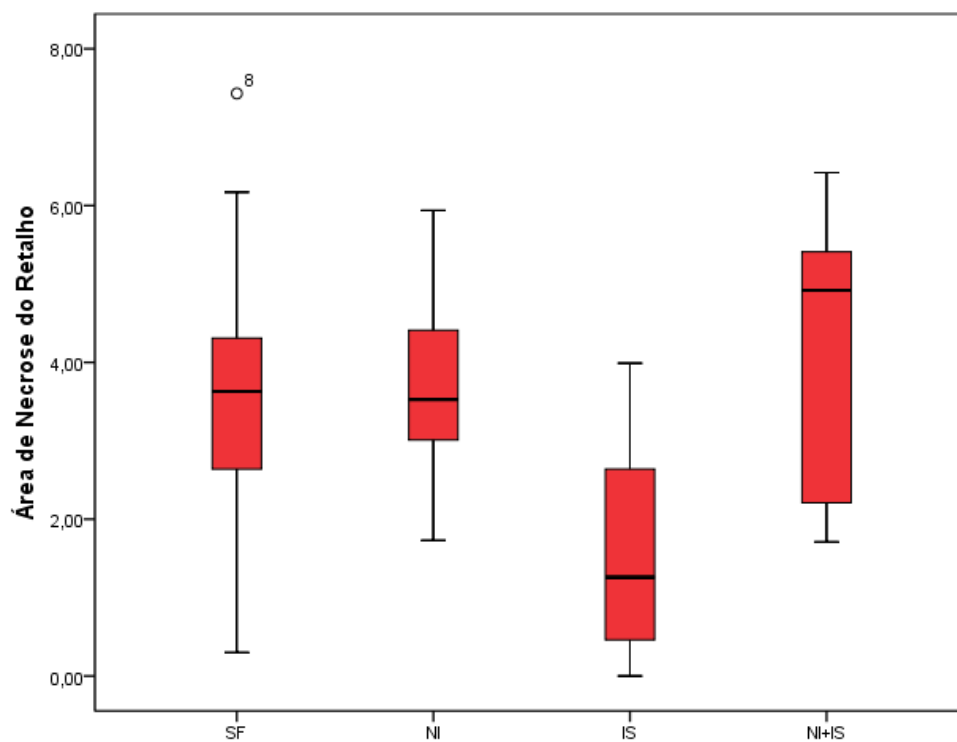
As áreas de sofrimento apresentaram, em percentual, os menores valores nos grupos SF, NI e IS. As medianas exibiram valores menores e crescentes nos grupos SF e NI e alinharam-se aos maiores valores nos grupos IS e NI+IS (GRÁF. 5).

GRÁFICO 5 – Área de sofrimento do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p-0,551)



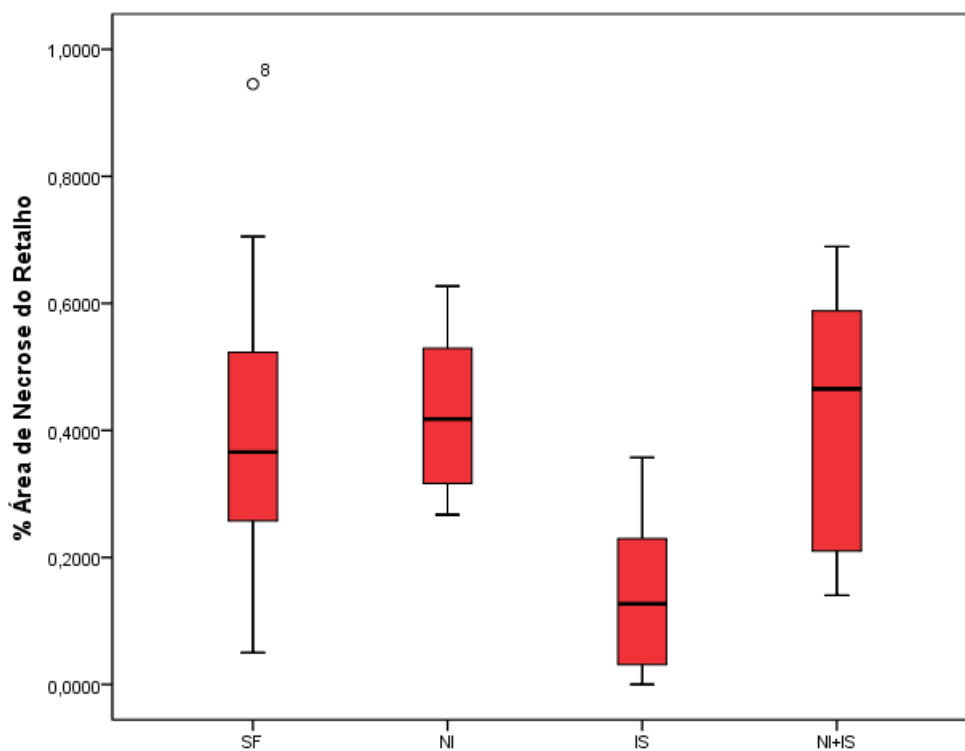
Os animais dos grupos SF, NI e NI+IS apresentaram, em números absolutos, maior área de necrose que os animais do grupo IS. As medianas nos grupos SF, NI e NI+IS são mais altas que as do grupo IS (GRÁF. 6).

GRÁFICO 6 – Área de necrose do retalho, em números absolutos, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p-0,001\*)



Os animais dos grupos SF, NI e NI+IS obtiveram, em percentual, maior área de necrose que os animais do grupo IS. As medianas nos grupos SF, NI e NI+IS tiveram valores crescentes, com discreto aumento, e foram mais altas que a mediana do grupo IS (GRÁF. 7).

GRÁFICO 7 – Área de necrose do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS ( $p < 0,001^*$ )



Os resultados macroscópicos do estudo do TRAM, sob a ação do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina, apresentaram resultados significantes para área final do retalho, área viável do retalho, % área viável do retalho, área de necrose do retalho e % área de necrose do retalho (TAB. 1).

TABELA 1 – Ação do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina no estudo TRAM

Variável	Grupo SF	Grupo NI	Grupo IS	Grupo NI+IS	P valor
Área Final do Retalho (cm <sup>2</sup> )	8,98 (±1,69)	8,83 (±1,44)	11,30 (±1,50)	9,90 (±1,26)	<b>0,001*</b>
Área Viável do Retalho (cm <sup>2</sup> )	3,77 (± 3,40)	3,42 (± 1,82)	6,83 (± 2,72)	3,45 (± 2,08)	<b>0,006*</b>
% Área Viável do Retalho	40 (± 35)	38 (± 18)	60 (± 20)	33 (± 17)	<b>0,047*</b>
Área de Sofrimento do Retalho (cm <sup>2</sup> )	1,52 (± 1,70)	1,66 (± 1,12)	2,87 (± 1,84)	2,22 (± 0,62)	<b>0,108</b>
% Área de Sofrimento do Retalho	18 (± 21)	19 (± 12)	26 (± 17)	23 (± 07)	<b>0,551</b>
Área de Necrose do Retalho (cm <sup>2</sup> )	3,69 (± 1,93)	3,75 (± 1,25)	1,60 (± 1,41)	4,23 (± 1,77)	<b>0,001*</b>
% Área de Necrose do Retalho	42 (± 25)	43 (± 13)	14 (± 12)	44 (± 19)	<b>&lt; 0,001*</b>

\*Valor p com significância estatística. Grupo SF recebeu solução fisiológica a 0,9%; grupo NI recebeu solução de nicotina; grupo IS recebeu solução cloridrato de isoxsuprina; grupo NI+IS recebeu solução nicotina + solução de cloridrato de isoxsuprina. Médias (± desvio-padrão) da área final do retalho em cm<sup>2</sup>, área viável do retalho em cm<sup>2</sup>, % área viável do retalho, área de sofrimento do retalho em cm<sup>2</sup>, % área de sofrimento do retalho, área de necrose do retalho em cm<sup>2</sup> e % percentual da área de necrose do retalho e P valor nos grupos SF, NI, IS e NI+IS, encontrados no segundo dia após a realização do TRAM.

O estudo do TRAM sob a ação do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina apresentou resultados significantes nas comparações múltiplas (Bonferroni) para área final do retalho, área viável do retalho e área de necrose do retalho (TAB. 2, 3 e 5).

TABELA 2 - Comparações múltiplas (Bonferroni) - área final do retalho

<b>Variável</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>
<b>Área Final do Retalho</b>	<b>SF</b>	<b>NI</b>	<b>IS</b>	<b>NI + IS</b>
<b>SF</b>	-		<b>0,003*</b>	
<b>NI</b>		-	<b>0,001*</b>	
<b>IS</b>			-	
<b>NI + IS</b>			<b>0,206</b>	-

\*Valor p com significância estatística. Verifica os grupos 2 a 2 com relação às médias da área final do retalho.

TABELA 3 - Comparações Múltiplas (Bonferroni) - área viável do retalho

<b>Variável</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>	<b>Grupo</b>
<b>Área Viável do Retalho</b>	<b>SF</b>	<b>NI</b>	<b>IS</b>	<b>NI + IS</b>
<b>SF</b>	-		<b>0,041*</b>	
<b>NI</b>		-	<b>0,014*</b>	
<b>IS</b>			-	
<b>NI + IS</b>			<b>0,023*</b>	-

\*Valor p com significância estatística. Verifica os grupos 2 a 2 com relação às médias da área viável do retalho.

TABELA 4 - Comparações múltiplas (Bonferroni) - área de sofrimento do retalho

<b>Variável</b>				
<b>Área de Sofrimento do Retalho</b>	<b>Grupo SF</b>	<b>Grupo NI</b>	<b>Grupo IS</b>	<b>Grupo NI + IS</b>
<b>SF</b>	-		<b>0,177</b>	
<b>NI</b>		-	<b>0,267</b>	
<b>IS</b>			-	
<b>NI + IS</b>			<b>1,000</b>	-

\*Valor p com significância estatística. Verifica os grupos 2 a 2 com relação às médias da área de sofrimento do retalho.

TABELA 5 - Comparações múltiplas (Bonferroni) - área de necrose do retalho

<b>Variável</b>				
<b>Área de Necrose do Retalho</b>	<b>Grupo SF</b>	<b>Grupo NI</b>	<b>Grupo IS</b>	<b>Grupo NI + IS</b>
<b>SF</b>	-		<b>0,019*</b>	
<b>NI</b>		-	<b>0,012*</b>	
<b>IS</b>			-	
<b>NI + IS</b>			<b>0,002*</b>	-

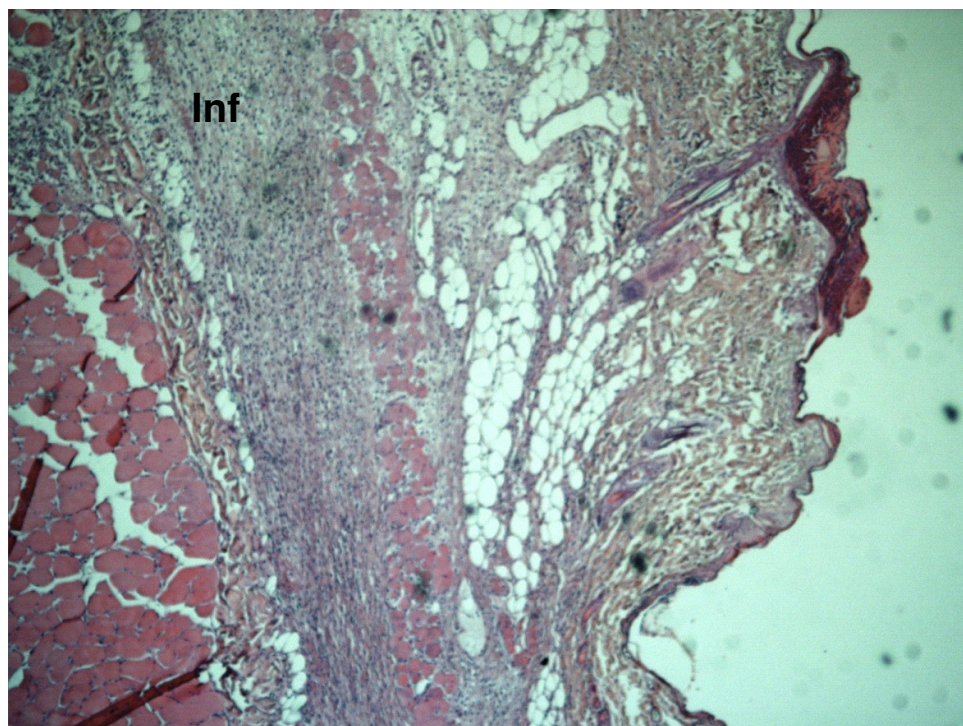
\*Valor p com significância estatística. Verifica os grupos 2 a 2 com relação às médias da área de necrose do retalho.

## 5.2 Avaliação microscópica

Em relação à necrose do epitélio os critérios histológicos foram avaliados em percentual nas regiões cranial direita e esquerda e caudal direita e esquerda, observando-se a totalidade das lâminas histológicas.

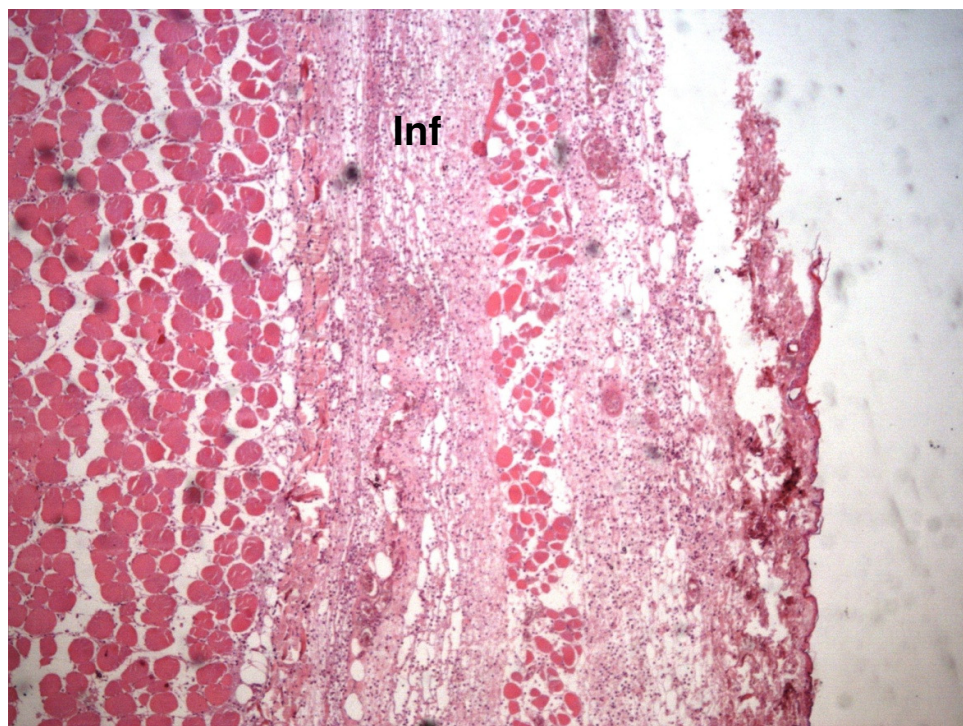
Com finalidade ilustrativa, mostram-se fotomicrografias de corte histológico de pele de fragmentos das regiões craniais e caudais de ratos do grupo SF, avaliadas pelo patologista e que apresentam necrose epitelial de 25, 50, 75 e 100% e com epitélio íntegro (FIG. 8, 9, 10, 11 e 12).

FIGURA 8 – NECROSE DE 25% DO EPITÉLIO



Fotomicrografia de corte histológico de pele do fragmento caudal direito no rato do grupo SF. Na metade superior direita observa-se material eosinofílico substituindo o epitélio de revestimento que é visto na metade inferior. Na derme profunda pode ser visto discreto infiltrado inflamatório (**Inf**). Coloração HE ( 50 x).  
Fonte: do autor.

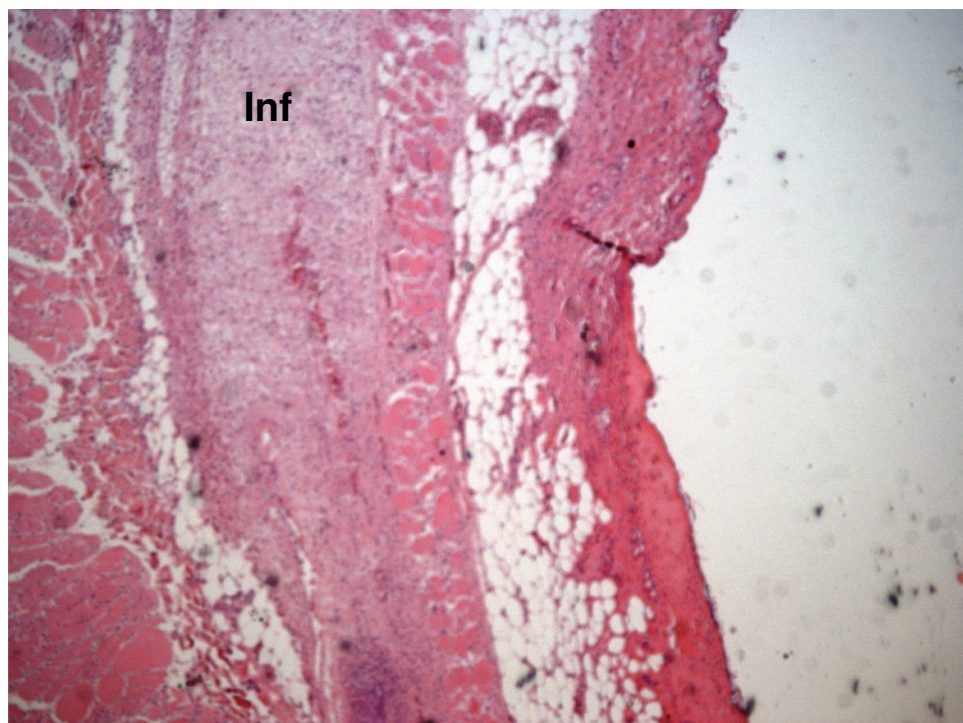
FIGURA 9 – NECROSE DE 50% DO EPITÉLIO



Fotomicrografia de corte histológico de pele do fragmento cranial esquerdo no rato do grupo SF. Na metade superior direita observa-se perda do revestimento epitelial. Na derme profunda apresenta discreto infiltrado inflamatório (**Inf**). Coloração HE (50 x).  
Fonte: do autor.

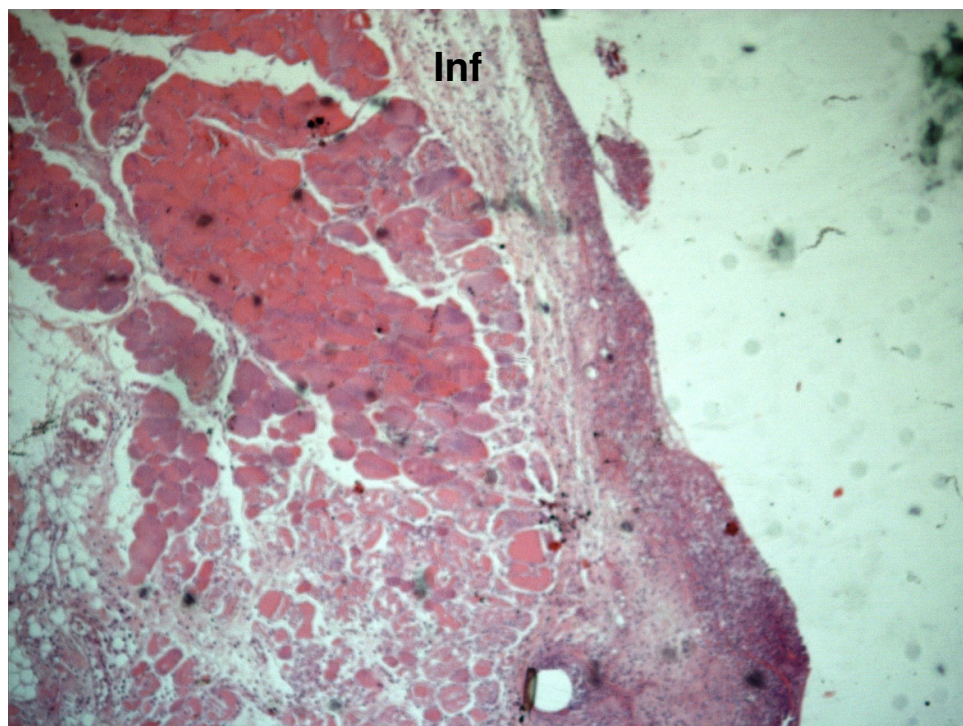


FIGURA 10 – NECROSE DE 75% DO EPITÉLIO



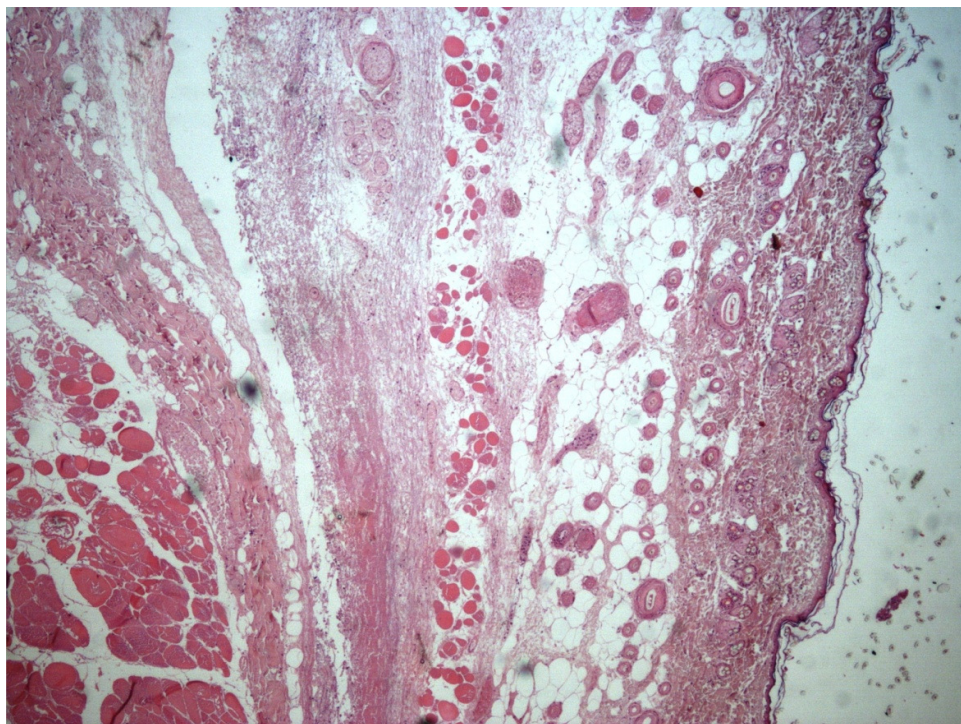
Fotomicrografia de corte histológico de pele do fragmento cranial esquerdo no rato do grupo SF. Observa-se epitélio íntegro no 1/3 superior direito e epitélio substituído por material eosinofílico nos 2/3 inferiores. Pode-se ver infiltrado inflamatório na derme profunda (**Inf**). Coloração HE (50 x).  
Fonte: do autor.

FIGURA 11 – NECROSE DE 100% DO EPITÉLIO



Fotomicrografia de corte histológico de pele do fragmento cranial direito no rato do grupo SF. Observa-se à direita o epitélio destruído em toda a sua extensão. Discreto infiltrado inflamatório é visto na derme superficial (**Inf**). Coloração HE (50 x).  
Fonte: do autor.

FIGURA 12 – EPITÉLIO ÍNTEGRO

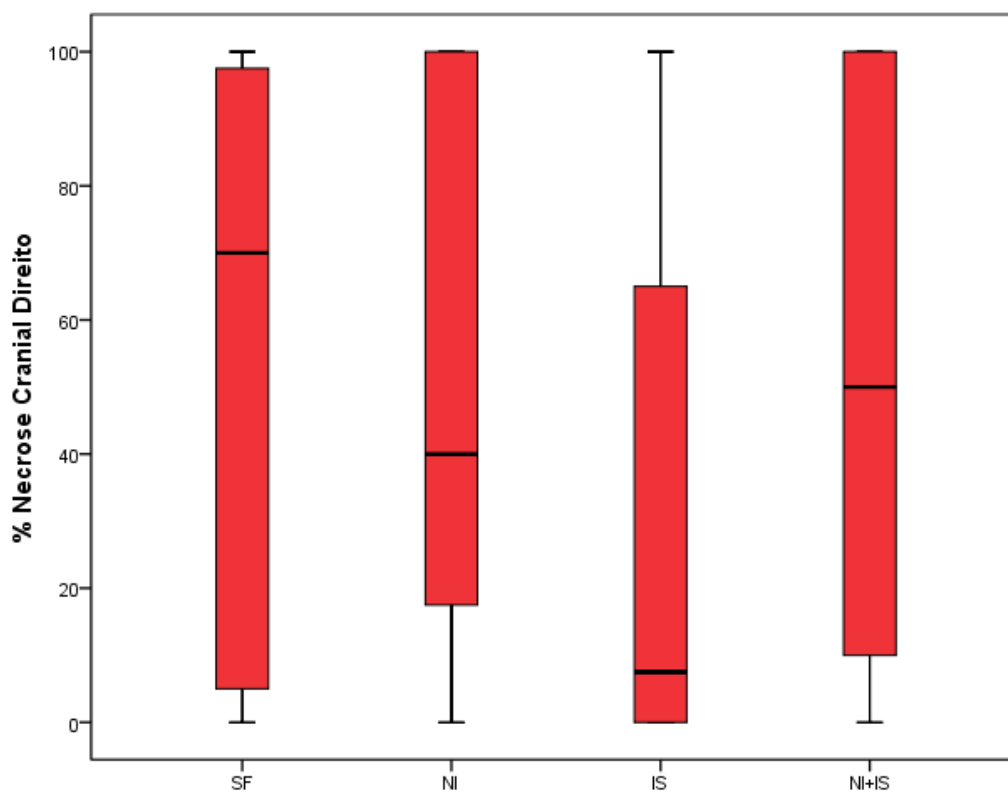


Fotomicrografia de corte histológico de pele do fragmento cranial esquerdo no rato do grupo SF. Observa-se à direita epitélio íntegro em toda a sua extensão. Coloração HE (50 x).

Fonte: do autor.

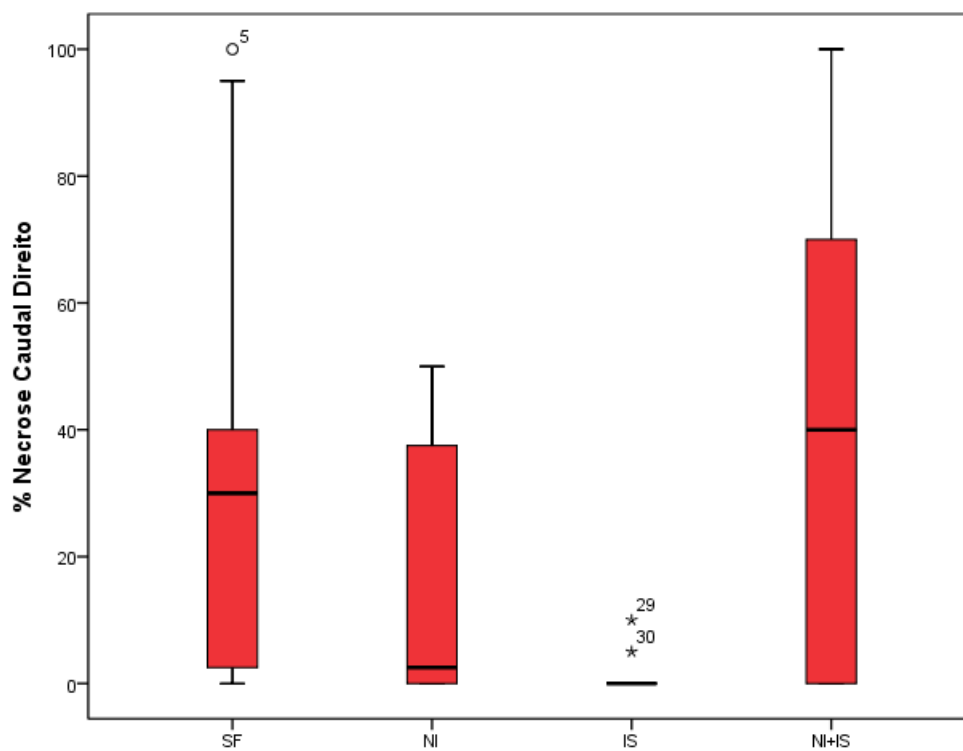
Na região cranial direita do retalho, os animais dos grupos SF, NI e NI+IS apresentaram, em percentual de necrose, medianas com valores mais altos que os animais do grupo IS, sem significância estatística (GRÁF. 8).

GRÁFICO 8 – Área de necrose na região cranial direita do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p=0,900)



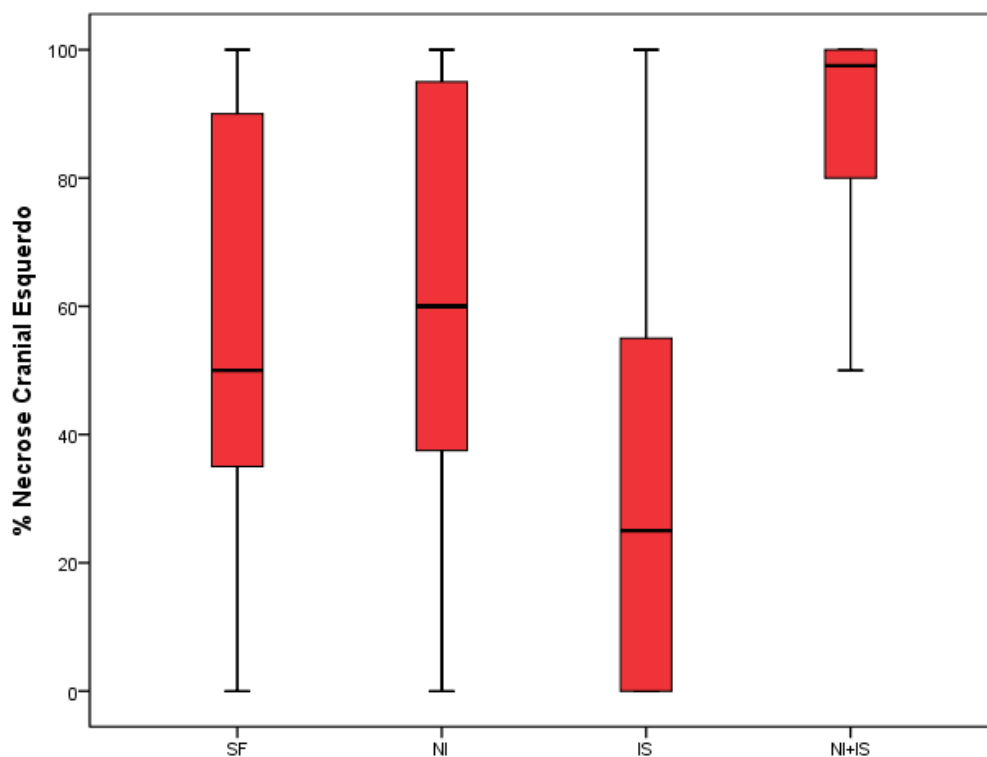
Na região caudal direita do retalho, os animais dos grupos SF e NI+IS obtiveram, em percentual de necrose, medianas com valores mais altos que os animais dos grupos NI e IS, sem significância estatística (GRÁF. 9).

GRÁFICO 9 – Área de necrose na região caudal direita do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p=0,279)



Na região cranial esquerda do retalho, os animais dos grupos SF, NI e NI+IS, apresentaram, em percentual de necrose, medianas mais altas que os animais do grupo IS sem significância estatística (GRÁF.10).

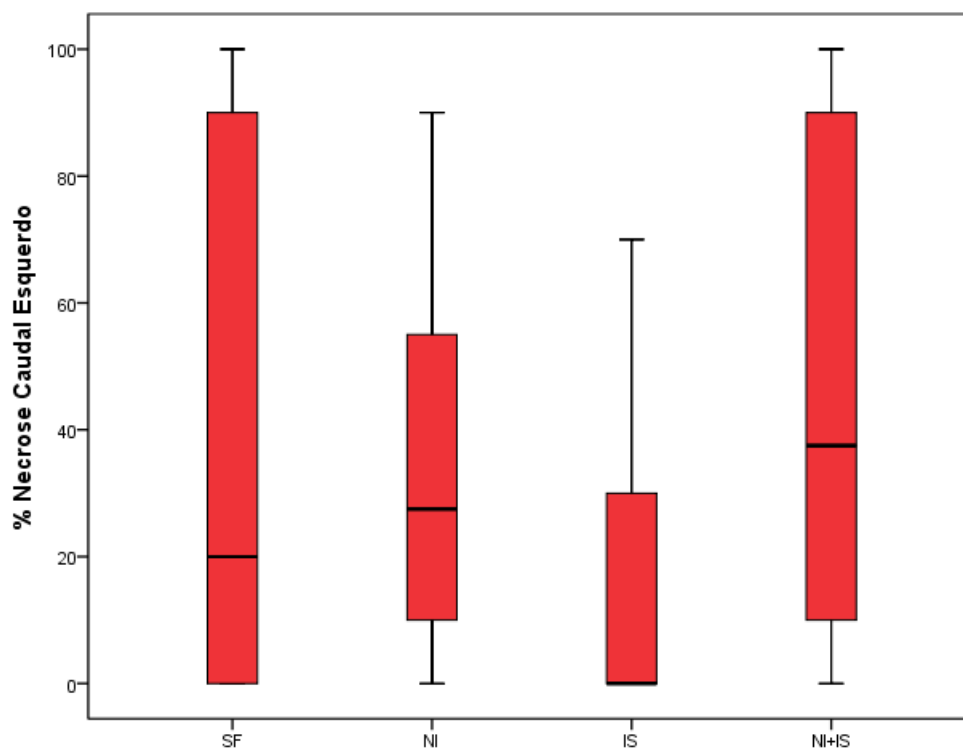
GRÁFICO 10 – Área de necrose na região cranial esquerda do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p=0,828)





Na região caudal esquerda do retalho, os animais dos grupos SF, NI e NI+IS, tiveram, em percentual de necrose, medianas mais altas que o grupo IS, sem significância estatística (GRÁF. 11).

GRÁFICO 11 – Área de necrose na região caudal esquerda do retalho, em percentual, nos grupos SF, NI, IS e NI+IS (p=0,125)



Os resultados da microscopia do TRAM, analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, não foram significantes na comparação de medianas (mínimo-máximo) sob a ação do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina para o percentual de necrose nas regiões cranial D, caudal D, cranial E e caudal E (TAB. 6).

TABELA 6 - Comparação de medianas (mínimo-máximo), em relação ao percentual de necrose, nos quatro grupos em regiões cranial direita, caudal direita, cranial esquerda e caudal esquerda

<b>Variável</b> <b>%Necrose</b>	<b>Grupo</b> <b>SF</b>	<b>Grupo</b> <b>NI</b>	<b>Grupo</b> <b>IS</b>	<b>Grupo</b> <b>NI + IS</b>	<b>P</b> <b>Valor</b>
<b>Cranial D</b>	70,00 (0-100)	40,00 (0-100)	7,50 (0-100)	50,00 (0-100)	0,900
<b>Caudal D</b>	30,00 (0-100)	2,50 (0-50)	,00 (0-10)	40,00 (0-100)	0,279
<b>Cranial E</b>	50,00 (0-100)	60,00 (0-100)	25,00 (0-100)	97,50 (50-100)	0,828
<b>Caudal E</b>	20,00 (0-100)	27,50 (0-90)	,00 (0-70)	37,50 (0-100)	0,125

\*Valor p com significância estatística.



## 6 DISCUSSÃO

No ano de 1981 surgiu o primeiro caso de sofrimento em retalho cutâneo de ritidoplastia em paciente fumante, que melhorou, não deixando sequelas, após o uso de cloridrato de isoxsuprina. A paciente informou que ficou sem usar cigarros durante 30 dias no período pré-operatório. Entretanto, no segundo dia pós-operatório foi notada cianose moderada nas regiões pré, infra e retroauricular direita e esquerda. Familiares informaram que a paciente estava fumando vários cigarros por dia. Duas horas após o início do cloridrato de isoxsuprina por via oral a cianose desapareceu completamente e sua face ficou rósea. A medicação foi mantida por uma semana. Evoluiu bem e sem sequelas. A partir deste episódio, este medicamento foi incluído no arsenal terapêutico, no pós-operatório de ritidoplastias e de retalhos cutâneos dos pacientes que têm ou não o hábito de fumar. Esse fato foi o marco inicial para a realização desta investigação.

Ressalta-se que este estudo não teve o objetivo de avaliar a prevalência de determinada doença, e sim identificar o efeito do cloridrato de isoxsuprina e da nicotina isoladamente e associados na evolução pós-operatória do retalho musculocutâneo transversal do músculo reto do abdome (TRAM), tendo assim mais precaução em relação à validade das análises estatísticas. Além disso, não requer cálculo amostral, ou seja, não é necessário ter um grupo que represente estatisticamente a população estudada. Essa exigência somente ocorre quando o objetivo é estimar a prevalência de uma doença ou a ocorrência de um evento. Assim sendo, determinou-se um número de casos para permitir a aplicação de técnicas estatísticas que irão corroborar ou não a hipótese levantada.

Esta pesquisa foi feita em ratas, para verificar se o cloridrato de isoxsuprina inibe a ação vasoconstritora da nicotina no TRAM monopediculado de base caudal direita, autonomizado, diminuindo as áreas de necrose.

A escolha de fêmeas foi para evitar a interferência hormonal relacionada ao sexo na viabilidade dos retalhos e também devido à maior disponibilidade de ratas na época do experimento.

Dois dias após a realização do TRAM monopediculado caudal unilateral à direita (pedículo não dominante) foram feitas avaliação clínica do retalho, fotografias, coleta de material para histologia e eutanásia (ELY *et al.*, 2009).

O efeito terapêutico do cloridrato de isoxsuprina na circulação sanguínea capilar da pele e sua viabilidade foram avaliados por Neligan *et al.* (1985). Foram estudados em retalho axial da nádega, retalho musculocutâneo do músculo grande dorsal e retalhos de pele randômicos em porcos. Observaram que o cloridrato de isoxsuprina parenteral aumenta o fluxo sanguíneo capilar da pele dos três retalhos com o máximo efeito vascular utilizando a dose de 1,0 mg/kg/dia.

Nesta pesquisa foi utilizada a nicotina na dose de 2 mg/kg/dia durante o período pré-operatório de 20 dias (ELY *et al.*, 2009).

Autonomização é a técnica operatória utilizada para provocar uma isquemia tecidual programada e intencional nos retalhos, fazendo com que eles passem a sobreviver com fluxo de sangue menor que o habitual, provocando um estímulo de aumento da vascularização interna e levando à diminuição da área de necrose do retalho. Pitanguy (1961) foi quem descreveu pela primeira vez o termo “autonomização”.

Foi utilizada anestesia intramuscular associando-se o cloridrato de cetamina (*Ketalar<sup>R</sup>*) ao cloridrato de 2-(2,6xilidino)-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (*Rompun<sup>R</sup>*), que se mostraram satisfatórios para a realização das operações realizadas (MASSONE, 1999).

O cloridrato de cetamina (*Ketalar<sup>R</sup>*) determina efeito analgésico, sem induzir depressão respiratória; e o cloridrato de tiazina (*Rompun<sup>R</sup>*) tem efeito analgésico e causa relaxamento muscular generalizado, complementando o estado de analgesia e de adormecimento, facilitando, desta forma, os procedimentos operatórios (MASSONE, 1999).

O rato mostrou-se, em pesquisas, um ótimo modelo animal para o estudo do TRAM, devido à sua semelhança vascular com os humanos (HALLOCK; RICE, 1995).

Os modelos experimentais devem ser comprovados por meio de estudos prévios que demonstram suas limitações. Apesar das semelhanças existentes entre as peles de humanos e de suínos, o modelo de retalho musculocutâneo transversal do músculo reto do abdome, em ratos, foi utilizado em função da

facilidade de manuseio, adaptação a espaços físicos menores e dos baixos custos para a sua realização (BARRAL, 2010). Além disso, trata-se de um modelo comprovado em estudos anteriores (CAMPOS *et al.*, 2001; ELY *et al.*, 2009).

Dispondo de microangiografia, Özgentas, Shenaq e Spira (1994a; 1994b) enfatizaram, nos ratos, a superioridade fisiológica dos vasos epigástricos craniais em relação aos caudais, ao contrário dos seres humanos.

Forrest, Pang e Lindsay (1987) demonstraram, em ratos, grande área de necrose em retalho cutâneo com o uso de nicotina. Craig e Rees (1985) detectaram em hamsters.

Foi constatada, em humanos, a dominância do pedículo vascular epigástrico inferior do músculo reto do abdome com diâmetro médio do vaso de 3,4 mm, em comparação com o superior, com diâmetro médio de 1,6 mm (BOYD; TAYLOR; CORELTT, 1984). Esses autores registraram, também, a existência de numerosos vasos perfurantes atuando na extensa circulação colateral local.

Para Van Adrichem *et al.* (1996), o efeito da nicotina na sobrevida do retalho livre vascularizado e do retalho epigástrico pediculado em ratos provocou grande área de necrose no retalho randômico epigástrico pediculado. Concluíram que a nicotina foi prejudicial na sobrevida do retalho epigástrico livre e não interferiu na viabilidade do retalho epigástrico. O presente estudo mostrou que não houve influência significativa na viabilidade do retalho TRAM, em ratas, com o uso de nicotina isoladamente e em associação com cloridrato de isoxsuprina.

Para a avaliação macroscópica, optou-se pelo cálculo das áreas de necrose, de isquemia e de viabilidade do retalho com o programa Autocad, por se tratar de um método exato, de baixo custo e examinador independente, descrito em estudos anteriores (BARRAL, 2010).

Houve redução no tamanho final dos retalhos nos quatro grupos. O grupo IS apresentou a maior área final do retalho, a maior área viável do retalho e a menor área de necrose do retalho, com significância estatística. Neste caso, pode-se pensar que a ação vasodilatadora do cloridrato de isoxsuprina deve ter permitido melhor vascularização, aumentando as áreas final e viável do retalho e diminuindo a sua área de necrose. Os grupos SF, NI e NI+IS tiveram áreas finais do retalho de 8,98 cm<sup>2</sup>, 8,83 cm<sup>2</sup> e 9,90 cm<sup>2</sup>. Observa-se que o grupo NI+IS exibiu, entre os três, a maior área final do retalho, sem significância estatística. Esse valor foi 12% maior que o do grupo NI. É provável que, neste caso, a ação

vasodilatadora do cloridrato de isoxsuprina tenha neutralizado parcialmente a ação vasoconstritora da nicotina, tendo melhorado a vascularização, aumentando a área final do retalho.

A área viável do retalho nos grupos soro fisiológico, nicotina e nicotina + isoxsuprina foi de 3,77 cm<sup>2</sup>, 3,42 cm<sup>2</sup> e 3,45 cm<sup>2</sup>, respectivamente. Percebe-se que no grupo nicotina + isoxsuprina o valor foi discretamente maior que o do grupo nicotina, sem significância estatística. A área viável do grupo isoxsuprina teve valor de 6,83 cm<sup>2</sup>, com significância estatística, próximo do dobro, quando comparados aos grupos soro fisiológico, nicotina e nicotina+ isoxsuprina. Nestes, os valores tiveram pequenas diferenças entre si.

O grupo isoxsuprina foi o que apresentou o mais alto percentual da área viável do retalho, com valor próximo do dobro dos alcançados pelos grupos soro fisiológico, nicotina e isoxsuprina.

A área de necrose do retalho com menor valor foi a do grupo isoxsuprina, que foi de 1,60 cm<sup>2</sup>. Este valor, com significância estatística, é inferior à metade dos valores dos grupos soro fisiológico, nicotina e nicotina+ isoxsuprina. Isso deve ter ocorrido devido à ação vasodilatadora do cloridrato de isoxsuprina que, melhorando a vascularização do retalho, diminuiu a sua área de necrose.

Neligan *et al.* (1985) avaliaram o efeito terapêutico da isoxsuprina na circulação sanguínea capilar da pele e sua viabilidade em estudos realizados em porcos, com retalho arterial da nádega, retalho miocutâneo do músculo grande dorsal e retalho de pele randômico. Ressaltaram que a isoxsuprina parenteral aumentou o fluxo sanguíneo capilar da pele nos três retalhos. Entretanto, esse efeito não foi significativo na viabilidade do retalho cutâneo e miocutâneo, quando comparados com o grupo-controle. Concluíram que a isoxsuprina isolada não é efetiva no aumento da viabilidade da pele no retalho cutâneo e miocutâneo. O presente estudo mostrou resultado divergente, com melhora significativa na viabilidade do retalho TRAM, em ratas, com o uso isolado de solução de cloridrato de isoxsuprina.

Nos grupos SF, NI e NI+IS todas as variáveis tiveram discretas alterações de seus valores. Isso significa que os animais tratados com solução fisiológica, solução de nicotina e solução de nicotina associada à solução de isoxsuprina, apresentaram, entre si, pequenas diferenças, não significativas, em todas as variáveis macroscópicas avaliadas.

Nas comparações múltiplas, em que os grupos foram verificados 2 a 2, em relação às médias da área final do retalho os resultados do grupo isoxsuprina foram significativos na comparação com os grupos SF e NI. Isso sugere que a ação vasodilatadora do cloridrato de isoxsuprina tenha aumentado a área final do retalho de forma significativa. O resultado não foi significativo quando comparado ao grupo NI+IS.

Nas comparações múltiplas, em que os grupos foram verificados 2 a 2, em relação às médias da área viável do retalho, observou-se que os resultados do grupo IS foram significativos quando comparados com os dos grupos SF, NI e NI+IS. Este resultado sugere que a vasodilatação causada pelo cloridrato de isoxsuprina tenha aumentado a área viável do grupo IS.

Nas comparações múltiplas, em que os grupos foram verificados 2 a 2, em relação às médias da área de sofrimento do retalho, o grupo IS não apresentou resultados significativos quando comparado com os grupos SF, NI e NI+IS.

Nas comparações múltiplas, em que os grupos foram verificados 2 a 2, em relação às médias da área de necrose do retalho, apurou-se que o grupo IS teve resultados significativos quando comparado com os grupos SF, NI, e NI+IS. Este resultado também sugere que o efeito vasodilatador causado pelo cloridrato de isoxsuprina tenha diminuído de forma significativa a média da área de necrose nos animais do grupo IS.

Para a avaliação microscópica, as lâminas foram examinadas por médico patologista que desconhecia a que grupo pertencia a amostra. As áreas de necrose do epitélio foram avaliadas em percentual considerando todo o corte histológico das lâminas de todos os animais da pesquisa.

Na comparação de medianas (mínimo-máximo), em relação ao percentual de necrose na região cranial direita, caudal direita, cranial esquerda e caudal esquerda, no grupo IS os valores foram os mais baixos, com resultados sem significância estatística. Na região caudal direita do retalho, mais próxima do pedículo vascular inferior direito, os percentuais de necrose foram menores em todos os grupos. Na região cranial esquerda, mais distante do pedículo vascular inferior direito, os percentuais de necrose foram elevados em todos os grupos.

Observou-se nos quatro grupos que o percentual de necrose encontrado na região cranial direita e esquerda (longe do pedículo) apresentou valores

maiores que o percentual de necrose encontrado na região caudal direita e esquerda (próxima do pedículo).

O cloridrato de isoxsuprina nesta pesquisa apresentou resultados com maior área final e viável do retalho e a menor área de necrose do retalho, com valores estatísticos significantes. Esta pode ser uma boa contribuição para a indicação de seu uso nos retalhos musculocutâneos.

O cloridrato de isoxsuprina associado à nicotina mostrou valor 12% maior na área final do retalho, quando comparado ao animal que recebeu apenas nicotina, sem significância estatística. Isso sugere que essa medicação possa exercer alguma efetividade na reversão dos efeitos isquêmicos causados pela nicotina.

A necrose tecidual causada por alterações isquêmicas da vascularização de retalhos ainda representa um desafio para a cirurgia plástica. Dessa forma, o aprimoramento dessa terapia e o desenvolvimento de outras com o objetivo de melhorar a viabilidade desses retalhos devem ser contemplados em estudos futuros.

## 7 CONCLUSÃO

Com base nesta pesquisa sobre a viabilidade do TRAM monopediculado, base caudal direita, em ratas, pode-se afirmar que:

- a) Houve melhora significativa com o uso da solução de isoxsuprina isoladamente.
- b) Não houve influência com o uso da nicotina isoladamente e em associação com isoxsuprina.

## REFERÊNCIAS

BARRAL, S.M. **O uso de citrato de sildenafil na viabilidade de retalhos cutâneos em ratas**. Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte, 2010. 93 f.

BOYD, J.B.; TAYLOR, G.I.; CORLETT, R. The vascular territories of the superior epigastric and the deep inferior epigastric systems. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 73, n.1, p. 1-16, 1984.

CAMPOS, H. *et al.* Efeitos da nicotina nos retalhos cutâneos em ratos. **Acta Cir Bras**, v. 16, n. 4 [serial online], out-dez., 2001.

CHANG, D.W. *et al.* Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. **Plast Reconstr Surg**, v. 105, n. 7, p. 2374-80, 2000.

CHERRY, G.W. The differing effects of isoxsuprine on muscle flap and skin flap survival in the pig. **Plast Reconstr Surg**, v. 64, n. 5, p. 670-2, 1979.

COSTA, W. *et al.* Histology of the rectus abdominis muscle in rats subjected to cranial and caudal devascularization. **Acta Cir Bras**, v. 27, n. 2, pp. 162-167 [online], 2012.

CRAIG, S.; REES, T.D. The effects of smoking on experimental skin flaps in hamsters. **Plast Reconstr Surg**, v. 75, n. 6, p. 842-6, 1985.

ELY, P.B. *et al.* Nicotine on rat TRAM flap. **Acta Cir Bras**, v. 24, n. 3,[serial on the Internet], may-june., 2009.

FERREIRA, L.M. **Manual de Cirurgia Plástica**. São Paulo: Atheneu, 1995.

FINSETH, F.; ADELBERG, M.G. Experimental work with isoxsuprine for prevention of skin flap necrosis and for treatment of the failing flap. **Plast Reconstr Surg**, v. 63, n. 1, p. 94-100, 1979.

FINSETH F. Clinical salvage of three failing skin flaps by treatment with a vasodilator drug. **Plast Reconstr Surg**, v. 63, n. 3, p-304-8, 1979.

FINSETH, F.; ZIMMERMANN, J. Prevention of necrosis in island myocutaneous flaps in the pig by treatment with isoxsuprina. **Plast Reconstr Surg**, v. 64, n.4, p. 536-9, 1979.

FONSECA, A.V. *et al.* Terazosin and propranolol as blockers to the deleterious effect of nicotine in a random skin flap, in the rat. **Acta Cir. Bras**, June 2004, vol.19, n. 3, p. 186-195.



FORREST, C.R.; PANG, C.Y.; LINDSAY, W.K. Dose and time effects of nicotine treatment on the capillary blood flow and viability of random pattern skin flaps in the rat. **Br J Plast Surg**, v. 40, p. 295-9, 1987.

FORREST, C.R.; PANG, C.Y.; LINDSAY, W.K. Pathogenesis of ischemic necrosis in random pattern skin flaps induced by long-term low-dose nicotine treatment in the rat. **Plast Reconstr Surg**, v. 87, n. 3, p. 518-28, 1991.

FORREST, C.R.; XU, N.; PANG, C.Y. Evidence for nicotine-induced skin flap ischemic necrosis in the pig. **Can J Physiol Pharmacol**, v. 72, n. 1, p. 30-8, 1994.

HALLOCK, G.G.; RICE, D.C. Evidence for the efficacy of TRAM flap delay in a rat model. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 96, n.6, p.1351-1357, 1995.

HARTRAMPF JR., C.R.; BENNET, G.K. Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient: a critical review of 300 patients. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 205, n. 5, p. 508-519, 1987.

HARTRAMPF, C.R.; SCHEFLAN, M.; BLACK, P.W. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 69, n. 2, p. 216-225, 1982.

ISHII JR., C.H. *et al.* Double-pedicle transverse rectus abdominis myocutaneous flap for unilateral breast and chest-wall reconstruction. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 76, n. 6, p. 901-907, 1985.

LEJOUR, M.; DOME, M. Abdominal wall function after rectus abdominis transfer. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 87, n. 6, p. 1054-1068, 1991.

LEAL, P.R. *et al.* Efeitos da pentoxifilina e do cloridrato de buflomedil em retalhos randomizados em ratos sob influência da nicotina / The effects of pentoxifyline and buflomedil hydrochloride in random flaps in rats under the influence of nicotine. **Rev Soc Bras Cir Plást.** São Paulo, v. 19, n. 3, p. 31-42, 2004.

LOPES FILHO, R.; LÁZARO DA SILVA, A. Efeito das técnicas operatórias de autonomização no retalho músculo-cutâneo transverso do músculo reto do abdome: estudo experimental em ratas. **Rev Soc Bras Cir Plást.** São Paulo, v. 17, n. 2, p. 35-44, 2002a.

LOPES FILHO, R.; LÁZARO DA SILVA, A. Padronização das técnicas operatórias de autonomização no retalho músculo-cutâneo transverso do músculo reto do abdome monopediculado: estudo experimental em ratas. **Acta Cir Bras**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 236-241, 2002b

MASSONE, F. Técnicas anestésicas em animais de laboratório. *In*: **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara – Koogan, 1999, Cap 10, p. 97-102

MILLER, L.B. *et al.* The superiorly based rectus abdominis flap: predicting and enhancing its blood supply based on an anatomic and clinical study. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 81, n. 5, p. 713-724, 1988.

NELIGAN, P. *et al.* Pharmacologic action of isoxsuprine in cutaneous and myocutaneous flaps. **Plast Reconstr Surg**, V. 75, n. 3, p. 363-74, mar. 1985.

OZGENTAS, H.E.; SHENAG, S.; SPIRA, M. Development of a TRAM flap model in the rat and study of vascular dominance. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 94, n. 7, p. 1012-1017, 1994a.

OZGENTAS, H.E.; SHENAG, S.; SPIRA, M. Study of the delay phenomenon in the rat TRAM flap model. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 94, n. 7, p. 1018-1024, 1994b.

PAIGE K.T. *et al.* A comparison of morbidity from bilateral, unipedicled and unilateral, unipedicled TRAM flap breast reconstructions. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 101, n. 7, p. 1819-1827, 1998.

PETROIANU, A. Aspectos éticos nas pesquisas em animais. **Acta Cir Bras**, v. 11, n. 3, p. 157-64, 1996.

PIMENTA, L.G.; SILVA, A.L. Ética e experimentação animal. **Acta Cir Bras**, v. 16, n. 4, p. 255-60, Oct-Dec. 2001.

PITANGUY, I. Leishmaniose: tratamento cirúrgico de suas sequelas. **Inst Med Trop**, Lisboa, v. 18, n. ¾, jul-dez. 1961.

REECE, G.P.; KROLL, S.S. Abdominal wall complications: prevention and treatment. **Clin Plast Surg**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 235-249, 1998.

SHESTAK, K.C. Breast reconstruction with a pedicled TRAM flap. **Clin Plast Surg**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 167-182, 1998.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P.C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cir Bras**, v. 19, n. 4, p. 441-7, 2004.

VAN ADRIEN, L.A. *et al.* The effect of cigarette smoking on the survival of free vascularized and pedicled epigastric flap in the rat. **Plast Reconstr Surg**, v. 97, p. 86-96, 1996.

WAGNER, D.S.; MICHELOW, B.J.; HARTRAMPF JR., C.R. Double-pedicle TRAM flap for unilateral breast reconstruction. **Plast Reconstr Surg**, Baltimore, v. 88, n. 6, p. 987-997, 1991.

## ANEXO E APÊNDICE

### Anexo A – Parecer ético



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL  
- C E T E A -

#### CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 209/2009**, relativo ao projeto intitulado **"Avaliação das áreas de sobrevida e de necrose na superfície do retalho TRAM, após o uso de nicotina isolada ou associada ao cloridrato de Isoxsuprina, no período pré operatório"**, que tem como responsável(is) **Alcino Lázaro da Silva**, está(ão) de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **10/ 03/2010**.

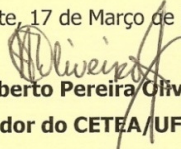
Este certificado expira-se em **10/ 03/ 2015**.

#### CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 209/2009**, related to the project entitled **"Evaluation of survival and necrosis areas in TRAM flap surface, after use of exclusive niconine or in association to isoxsuprina chloride, in pré-operative period"**, under the supervisors of **Alcino Lázaro da Silva**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **March 10, 2010**.

This certificate expires in **March 10, 2015**.

Belo Horizonte, 17 de Março de 2010.

  
**Prof. Humberto Pereira Oliveira**  
**Coordenador do CETEA/UFMG**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha  
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005  
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil  
Telefone: (31) 3499-4516  
[www.ufmg.br/bioetica/cetea](http://www.ufmg.br/bioetica/cetea) - [cetea@proq.ufmg.br](mailto:cetea@proq.ufmg.br)

**Apêndice A - Resultados em cm<sup>2</sup> da área final do retalho e em cm<sup>2</sup> e percentual das áreas viável, sofrimento e de necrose, fornecidos pelo programa Autocad.**

		Áreas em cm <sup>2</sup>		0		-		+	
		ÁREA FINAL DO RETALHO	VIABILIDADE	% DA ÁREA FINAL	SOFRIMENTO	% DA ÁREA FINAL	NECROSE	% DA ÁREA FINAL	
GRUPO SF-1	2	7,59	0,95	13%	2,80	37%	3,84	51%	
	3	8,78	0,47	5%	3,57	41%	4,74	54%	
	4	11,84	7,97	67%	1,50	13%	2,37	20%	
	5	8,46	4,01	47%	0,56	7%	3,88	46%	
	6	8,75	1,15	13%	1,42	16%	6,17	71%	
GRUPO SF-2	1	9,92	5,82	59%	0,46	5%	3,63	37%	
	2	11,89	9,34	79%	0,00	0%	2,55	21%	
	3	7,86	0,00	0%	0,42	5%	7,43	95%	
	4	6,34	6,04	95%	0,00	0%	0,30	5%	
	5	9,09	5,68	62%	0,68	7%	2,73	30%	
	6	8,23	0,00	0%	5,34	65%	2,90	35%	
GRUPO NI-1	1	9,20	0,00	0%	3,43	37%	5,77	63%	
	2	7,52	2,34	31%	1,24	16%	3,94	52%	
	3	9,04	2,60	29%	1,60	18%	4,83	53%	
	4	8,70	1,69	19%	3,02	35%	3,99	46%	
	5	6,68	2,01	30%	1,67	25%	2,99	45%	
	6	9,24	3,40	37%	2,71	29%	3,13	34%	
GRUPO NI-2	1	10,99	5,90	54%	1,17	11%	3,92	36%	
	2	6,49	3,45	53%	1,31	20%	1,73	27%	
	3	9,77	3,83	39%	0,00	0%	5,94	61%	
	4	7,81	4,78	61%	0,00	0%	3,03	39%	
	5	10,31	6,27	61%	1,01	10%	3,03	29%	
	6	10,18	4,72	46%	2,74	27%	2,72	27%	
GRUPO IS-1	1	11,17	7,51	67%	2,55	23%	1,11	10%	
	2	11,16	5,93	53%	1,23	11%	3,99	36%	
	3	10,37	6,32	61%	1,89	18%	2,17	21%	
	4	10,91	7,84	72%	1,54	14%	1,53	14%	
	5	14,71	13,79	94%	0,00	0%	0,92	6%	
	6	9,96	4,61	46%	4,17	42%	1,18	12%	
GRUPO IS-2	1	11,31	5,36	47%	5,94	53%	0,00	0%	
	2	10,48	8,34	80%	2,14	20%	0,00	0%	
	3	9,81	8,23	84%	1,58	16%	0,00	0%	
	4	9,91	2,85	29%	5,72	58%	1,34	14%	
	5	12,44	5,87	47%	3,47	28%	3,11	25%	
	6	13,32	5,36	40%	4,16	31%	3,80	29%	
GRUPO NI-IS-1	1	12,18	7,67	63%	2,80	23%	1,71	14%	
	2	9,64	5,04	52%	2,78	29%	1,82	19%	
	3	7,49	1,23	16%	2,71	36%	3,54	47%	
	5	9,57	1,95	20%	2,33	24%	5,28	55%	
	6	9,31	1,80	19%	1,09	12%	6,42	69%	
GRUPO NI-IS-2	1	9,20	2,29	25%	1,50	16%	5,41	59%	
	2	10,53	5,61	53%	2,71	26%	2,21	21%	
	3	10,96	3,32	30%	2,62	24%	5,02	46%	
	4	9,49	1,86	20%	1,60	17%	6,03	64%	
	5	10,67	3,76	35%	2,09	20%	4,82	45%	