

## Comportamento da membrana biossintética de celulose como implante peritendíneo em potros

Behavior of Cellulose Biosynthetic Membrane as a Peritendinous Implant in Foals

Jackson Schade, Maria Eduarda Gomes das Neves Oliveira, Renato Silva de Souza, Ivan Deconto, William Timboni Teixeira, Rogério Luizari Guedes, Tilde Froes, Jéssica Rodrigues Silva-Meirelles, Ricardo Guilherme D’Otaviano de Castro Vilani & Peterson Triches Dornbusch

### ABSTRACT

**Background:** Tendon injuries are common in horses and are commonly associated with lameness and athletic career disruption. Adhesions formed between the tendons and the surrounding tissues compromise the sliding and movement of the structures, compromising their functionality. Therefore, the control of adhesion formation is critical to restore the structural integrity of the tendon, as well as its biomechanical function. The aim of this study was to evaluate the behavior of the biosynthetic cellulose membrane implanted in foals with surgically induced tendinitis of the superficial digital flexor.

**Materials, Methods & Results:** Six healthy foals were used, which underwent tendinitis induction in the superficial digital flexor of the right and left forelimbs. The lesions was induced by local ischemia by crushing the tendon with hemostatic forceps. The biosynthetic cellulose membrane was implanted only in the right forelimb, involving the superficial digital flexor tendon in the region of the ischemia and the left forelimb was used as control. After surgery, both forelimb were immobilized with synthetic plaster cast for 15 days. Ultrasonography was performed in six foals immediately before (M0), at 15° (M1) at and 30° (M2) day, and three were evaluate at 45° (M3) and 60° (M4) day after surgery. Incisional biopsies were performed in three animals on the 30° day and in three animals on the 60° day after surgery. Histopathological examination involved the analysis of tissue disorganization, presence and type of inflammatory infiltrate and neovascularization, according to the score of 0 to 3. Ultrasonography allowed visualization of the membrane, which was characterized as a continuous hyperechoic line at the edges of the tendon at 15 days (M1). In addition, at 30 and 45 days after surgery, interruption of the hyperechoic line and reduction of echogenicity were observed, and no echogenic lines were observed at 60 days after surgery. During the biopsies, the fragments obtained from the treated limb were presented with easily detachable layers and separate layers of tissue during histological cutting and the slides preparations. There was no significant difference in relation to the histopathological scores between the treated and control member. The inflammatory infiltrate was predominantly of mononuclear cells and fibroblasts, with identification of giant cell in a foal at 30 days. Neovascularization was observed in all limbs, treated and controls at 30 days and in two treated limbs and three control at 60 days. It was possible to identify the synthetic cellulose membrane by histopathology in only two limbs treated at 30 days and in no limb at 60 days.

**Discussion:** The degree of tendonitis induced in the present study was considered mild according to ultrasonographic analysis at 15 days after surgery. This fact limited the evaluation of the biosynthetic cellulose membrane in the prevention of adhesions, since they were not observed in both groups. However, the ability of the membrane to minimize adhesion formation can be suggest by the macroscopically observed individualization of the tissue layers during histological sections and slides preparation. Ultrasonographic analysis allowed the visualization of the membrane, as well as its positioning and the absorption process. Therefore, ultrasonography can be used in post-implantation monitoring of the membrane. The comparison of the histopathological scores demonstrates the biocompatibility of the biosynthetic cellulose membrane when implanted in foals submitted to surgically induced tendinitis, since there was no difference when compared to treated and control limbs. Therefore, it can be used safely in the treatment of tendon injuries in horses.

**Keywords:** adherence, bioabsorbable implants, equine, tendon.

**Descritores:** aderência, implante bioabsorvível, equino, tendão.

DOI: 10.22456/1679-9216.90825

Received: 10 October 2018

Accepted: 3 March 2019

Published: 21 March 2019

Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Setor de Ciências Agrárias (SCA), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil. CORRESPONDENCE: P.T. Dornbusch [petriches@gmail.com - Tel.: +55 (41) 3350-5623]. Departamento de Medicina Veterinária (DMV), Setor de Ciências Agrárias (SCA), UFPR. Rua dos Funcionários n. 1540. Bairro Cabral. CEP 80035-050 Curitiba, PR, Brazil.

## INTRODUÇÃO

As lesões tendíneas resultam em alterações permanentes na composição molecular da estrutura afetada, resultando em modificações estruturais e biomecânicas [1]. Aderências fibrosas são comumente formadas entre o tendão e os tecidos circunjacentes durante o processo cicatricial, o que acarreta em redução no deslizamento e movimentação das estruturas, comprometendo sua funcionalidade. Dessa forma, o controle da formação de cicatriz excessiva é essencial para restaurar a integridade estrutural do tendão lesado, especialmente após a cirurgia no reparo de lacerações [13].

Técnicas de reparo que visam melhorar, manter e restaurar a função dos tecidos lesados têm sido desenvolvidas e utilizadas, incluindo o implante de biomateriais [3]. A membrana bio sintética de celulose possui características necessárias à reparação tecidual guiada, por ser um material biocompatível, inerte e atóxico, além de tratar-se de um produto nacional desenvolvido a baixo custo [5]. Diversas pesquisas têm sido realizadas para avaliação da membrana em diferentes tecidos e espécies animais [4,8,10,14,15], entretanto, não existem estudos que avaliaram o comportamento da membrana bio sintética de celulose como implante peritendíneo em equinos.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o comportamento da membrana bio sintética de celulose implantada em potros submetidos a tendinite cirurgicamente induzida no tendão flexor digital superficial.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais utilizados*

Foram utilizados seis potros hípidos, sem raça definida, com idades entre um e cinco meses, e peso corporal variando entre 65 e 135 kg. Inicialmente, todos os animais foram submetidos ao exame físico com ênfase no aparelho locomotor, o qual não demonstrou alterações. Para avaliação mais detalhada dos tendões flexores digitais, o exame ultrassonográfico foi realizado na região palmar do metacarpo em todos os animais, evidenciando-se ecogenicidade normal e padrão paralelo habitual das fibras, demonstrando higidez das estruturas. Durante a realização do estudo, os potros foram alojados em baias individuais e alimentados com aveia amassada, feno de alfafa e água *ad libitum*.

### *Obtenção e preparação da membrana de celulose*

A membrana bio sintética de celulose foi obtida junto ao Laboratório de Químio/Biotecnologia de

Biomassa da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O material foi cortado nas dimensões de 4,0 x 4,0 cm, acondicionado em frascos contendo 250 mL de cloreto de sódio a 0,9% e encaminhado para esterilização em autoclave durante 30 minutos, sob temperatura de 127°C.

### *Procedimento cirúrgico*

O procedimento cirúrgico para indução das lesões seguida de implantação da membrana de celulose, foi realizado com os animais posicionados em decúbito dorsal e mantidos sob o efeito de anestesia geral inalatória. Os membros torácicos direito e esquerdo foram preparados para cirurgia asséptica em toda a circunferência da região metacárpica. O acesso cirúrgico ao tendão flexor digital superficial (TFDS) foi realizado na face palmarolateral do terço médio do metacarpo por meio de incisão de seis centímetros, no plano sagital da pele e tecido subcutâneo. O paratendão foi ressecionado para exposição dos tendões flexores digitais superficial e profundo, os quais foram separados com auxílio de pinças hemostáticas. A lesão foi induzida por meio de escarificação da porção palmar e dorsal do terço médio do TFDS com auxílio de gazes estéreis, seguida pela realização de isquemia local, de acordo com a modificação da técnica descrita por Lobato [6]. Para tal, três pinças hemostáticas de Crile curvas, de doze centímetros, foram posicionadas transversalmente ao TFDS, com um centímetro de distância entre elas, e mantidas no local sob máxima pressão por cinco minutos (Figura 1 A). Em seguida, a membrana bio sintética de celulose foi implantada somente no membro torácico direito, envolvendo o TFDS na região da isquemia (Figura 1 B), sendo fixada na borda medial do tendão por dois pontos interrompidos simples (proximal e distal) com fio de ácido poliglicólico 5-0 (Sertix®)<sup>1</sup>. O membro torácico esquerdo não foi submetido ao implante, sendo utilizado como controle. A síntese da pele foi realizada com náilon 0 (Ethicon®)<sup>2</sup> em padrão interrompido simples.

Após o procedimento cirúrgico, ambos os membros torácicos foram imobilizados com gesso sintético (Scotchcast®)<sup>3</sup> desde a região imediatamente distal ao carpo até o casco. A imobilização foi mantida por 15 dias e os animais foram confinados nas baias até o final do estudo. Como medicação pós-operatória foi administrado sulfadiazina e trimetoprim (Borgal® - 20 mg/kg)<sup>4</sup>, durante cinco dias e meloxicam (Maxicam® - 0,1 mg/kg)<sup>5</sup>, por três dias. Não houve intercorrências no pré, trans e pós-operatório dos animais.

### *Avaliação ultrassonográfica*

Exames ultrassonográficos foram realizados, em diferentes momentos, com aparelho de ultrassom (Sonix OP)<sup>6</sup> equipado com transdutor linear de 14 MHz. A pele foi previamente preparada por meio de tricotomia e aplicação de gel específico para garantir o acoplamento acústico durante a realização do exame. Todos os animais foram avaliados imediatamente antes (M0), no 15° (M1) e no 30° (M2) dia após o procedimento e três foram avaliados no 45° (M3) e 60° (M4) dia pós cirurgia, uma vez que três animais foram submetidos a biopsias no M2. Imagens transversais e longitudinais foram obtidas com os membros apoiados ao solo, no terço médio da região palmar do metacarpo dos membros torácicos direito e esquerdo, para avaliação do implante.

### *Avaliação histopatológica*

Para a avaliação histopatológica foram realizadas biópsias incisionais em três animais no 30° dia e em três animais no 60° dia após a cirurgia. O procedimento foi realizado sob anestesia geral com a utilização de bisturi, sendo coletados fragmentos em forma de bisel na borda lateral da porção central da lesão, incluindo pele, subcutâneo e TFDS. O material foi imediatamente acomodado em papel e fixado em solução de Davidson, sendo processado de acordo com os métodos rotineiros do Laboratório de Patologia Veterinária da UFPR, Curitiba. Os fragmentos foram incluídos em parafina, seguido pela obtenção dos cortes histológicos, os quais foram corados pelo método de hematoxilina-eosina (HE) e avaliados em microscopia óptica. A avaliação histopatológica do comportamento da membrana bio sintética de celulose foi realizada em todos os animais, bem como a comparação com o membro controle. Foram avaliadas a desorganização tecidual, presença e tipo de infiltrado inflamatório e a neovascularização. A graduação dos achados supracitados foi realizada de acordo com o escore de 0 a 3, onde 0: ausente; 1: discreto; 2: moderado; 3: intenso [2].

### *Análise estatística*

A análise estatística dos dados foi realizada de maneira descritiva e aplicação do teste de Mann-Whitney para comparação entre os escores histopatológicos nos membros tratados e não tratados. As análises foram realizadas com o auxílio do software GraphPad Prism 5.0, assumindo uma probabilidade de erro de 5%.

## RESULTADOS

A análise ultrassonográfica realizada aos 15 dias (M1) após o procedimento cirúrgico demonstrou redução discreta na ecogenicidade do TFDS em ambos os membros quando comparado ao M0. Alterações no padrão longitudinal das fibras não foram identificadas. Durante a avaliação (M1) foi observada uma linha hiperecoica contínua situada nas margens palmar e dorsal do TFDS em três membros tratados (Figura 2 A e B). Nos outros três animais uma linha hiperecoica foi identificada apenas na face dorsal do TFDS. No M2 e M3 as linhas hiperecoicas foram observadas na mesma região descrita em M1, no entanto, apresentavam-se interrompidas e com menor ecogenicidade em relação à primeira avaliação (Figura 3 C). Na última avaliação (M4) as linhas ecogênicas não foram identificadas. Linhas hiperecoicas não foram observadas por meio da avaliação ultrassonográfica nas margens do TFDS do membro controle em todas as avaliações.

Durante a realização das biópsias foi observado macroscopicamente que os fragmentos obtidos do membro tratado apresentavam camadas teciduais de pele, subcutâneo e tendão facilmente destacáveis. Esta característica também foi observada no momento da confecção das lâminas histológicas, durante o corte dos fragmentos, os quais apresentavam-se dispersos e com as camadas de tecido separadas. Ao contrário, nos espécimes obtidos do membro controle, não foi possível identificar visualmente as diferentes camadas teciduais e durante a realização dos cortes apresentavam-se unidas de maneira uniforme.

Não houve diferença significativa ( $P > 0,05$ ) com relação a comparação dos escores histopatológicos entre membro tratado e controle, incluindo a desorganização tecidual, presença e tipo de infiltrado inflamatório e neovascularização (Tabela 1). A avaliação relacionada a desorganização tecidual demonstrou, no 30° dia após a cirurgia, alteração discreta em um membro controle e ausência de alteração nos membros tratados. Aos 60 dias após a cirurgia foi observada alteração no padrão de conformação celular em dois membros tratados e em um membro controle.

Foi observada presença de infiltrado inflamatório discreto em dois membros aos 30 dias, sendo um tratado e um controle. Aos 60 dias, infiltrado inflamatório moderado foi identificado em apenas um membro tratado (Tabela 1). O infiltrado era predominantemente composto por células mononucleares, principalmente

macrófagos e linfócitos, além de fibroblastos, com identificação de célula gigante em um potro do grupo tratado aos 30 dias. Tecido de granulação em início de formação foi identificado em um membro tratado.

Neovascularização foi observada em todos os membros (Figura 3), tratados e controles, aos 30 dias, e em dois membros tratados e três controles aos 60 dias (Tabela 1). Foi possível identificar a membrana bio sintética de celulose por meio da histopatologia em apenas dois membros tratados aos 30 dias (Figura 4) e em nenhum membro aos 60 dias.

### DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou por meio da ultrassonografia e histopatologia, o comportamento *in vivo* da membrana bio sintética de celulose em potros submetidos a tendinite induzida cirurgicamente. O modelo para indução das lesões foi delineado segundo a modificação da técnica descrita por Lobato [6], o qual utilizou o método de isquemia por esmagamento do tendão flexor digital profundo do terceiro dedo em coelhos. Este modelo é baseado na teoria de que, ao sofrer um processo de isquemia, o tendão tenda a formar aderências exuberantes ao buscar nutrição a partir de um leito com maior vascularização [6]. No entanto, o grau de tendinite induzida no presente estudo foi considerado leve, de acordo com a análise ultrassonográfica realizada aos 15 dias após a cirurgia, o que limitou a avaliação da membrana bio sintética de celulose na prevenção da formação de aderências.

Acreditava-se que a imobilização dos membros dos potros após o procedimento cirúrgico contribuiria para a formação de aderências, devido à redução da mobilidade. No entanto, aderências não ocorreram em ambos os grupos. Em estudo prévio utilizando coelhos submetidos à implantação de membrana de

ácido poliglicólico pós lesão induzida do tendão de Aquiles, a imobilização pós-operatória do membro não influenciou na formação de aderências, bem como no processo de degradação do implante [11]. Entretanto, tem-se sugerido que o estresse mecânico provoca a estruturação das fibras de colágeno, reduzindo a formação de aderências e aumentando a força tênsil do tendão devido à predominância da atividade intrínseca da cicatrização [7]. Portanto, a imobilização durante os 15 primeiros dias objetivou minimizar influência externa, resultando em alterações cicatriciais inerentes à membrana bio sintética de celulose e a resposta inflamatória de cada indivíduo.

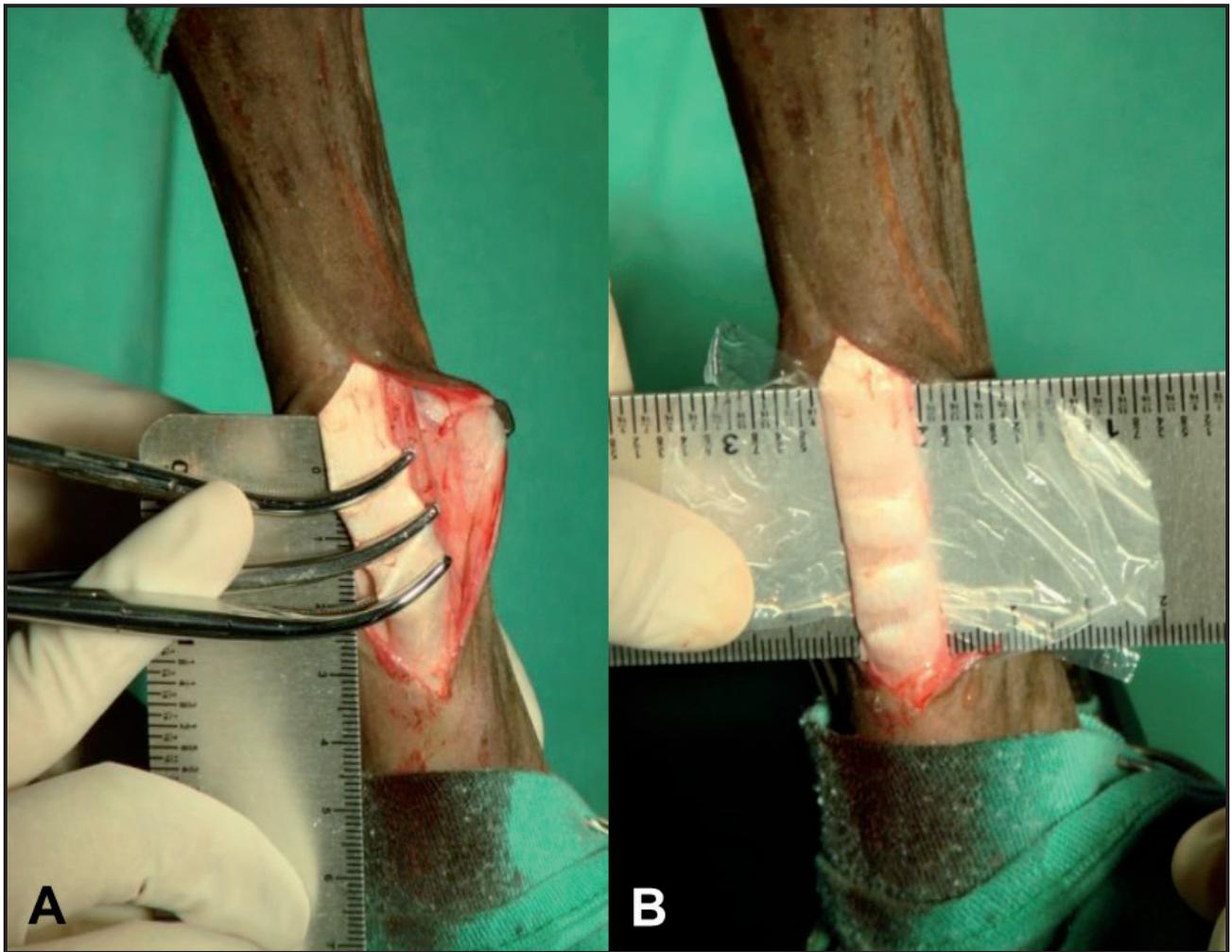
A análise ultrassonográfica permitiu a visualização da membrana de celulose como uma linha hiperecoica nas bordas dorsal e palmar do tendão flexor digital superficial em apenas três potros tratados no M1. Nos outros três animais a membrana foi identificada somente na borda dorsal do tendão, indicando o deslocamento do implante a partir da borda palmar. Dessa forma, pode-se concluir que o método de fixação não foi suficiente para manter o implante no local desejado. Possivelmente, a migração do implante para a face dorsal do TFDS ocorreu devido ao acúmulo de exsudato inflamatório e a pressão gerada entre o implante e o tendão. Como consequência, a possível ruptura da membrana nos locais dos pontos de ancoragem permitiu que a membrana se deslocasse da sua posição inicial.

Foi possível avaliar o processo de absorção da membrana de celulose por meio da ultrassonografia, o qual foi caracterizado por áreas de interrupção da linha hiperecoica, bem como a redução da ecogenicidade aos 30 e 45 dias após a cirurgia. A ausência de identificação de linhas hiperecoicas foi observada aos 60 dias após a cirurgia, indicando completa absorção do im-

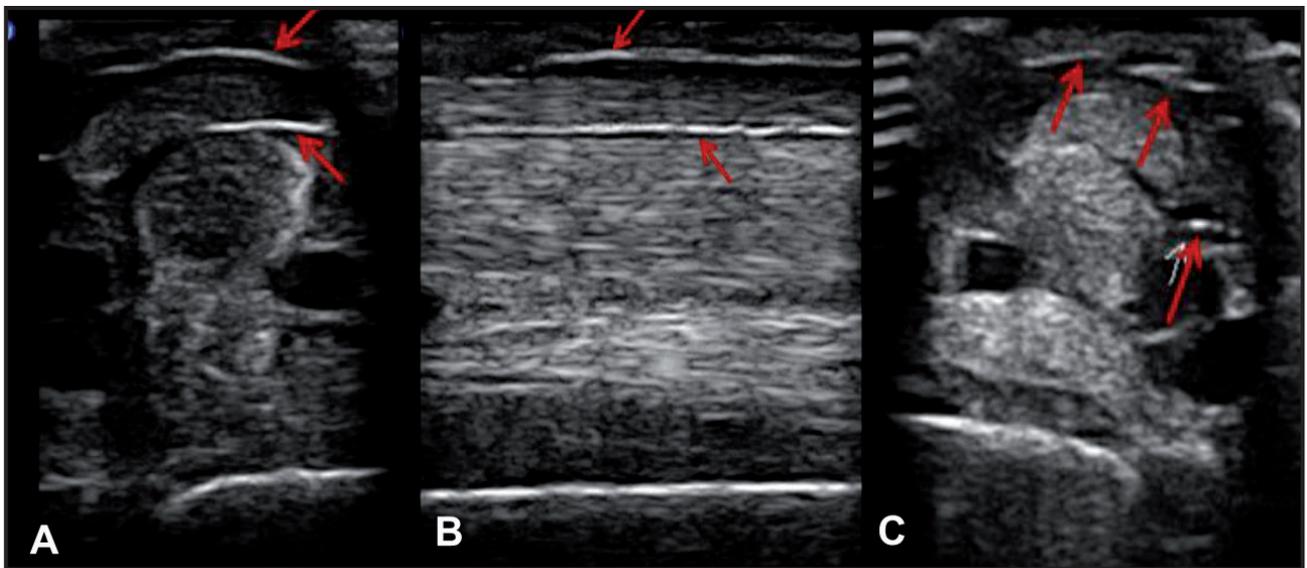
**Tabela 1.** Escores histopatológicos de desorganização tecidual, infiltrado inflamatório e neovascularização em seis potros submetidos a tendinite induzida tratados com membrana bio sintética de celulose (tratado, n = 3) e não tratados (controle, n = 3) aos 30 e 60 (M4).

Momento	Animal	Desorg. Tecidual		Infiltrado Inflamatório		Neovascularização	
		Tratado	Controle	Tratado	Controle	Tratado	Controle
30 dias	1	0	0	0	1	2	1
	2	0	1	0	0	1	3
	3	0	0	1	0	2	1
	4	3	0	0	0	1	2
60 dias	5	0	0	2	0	3	2
	6	1	2	0	0	0	2

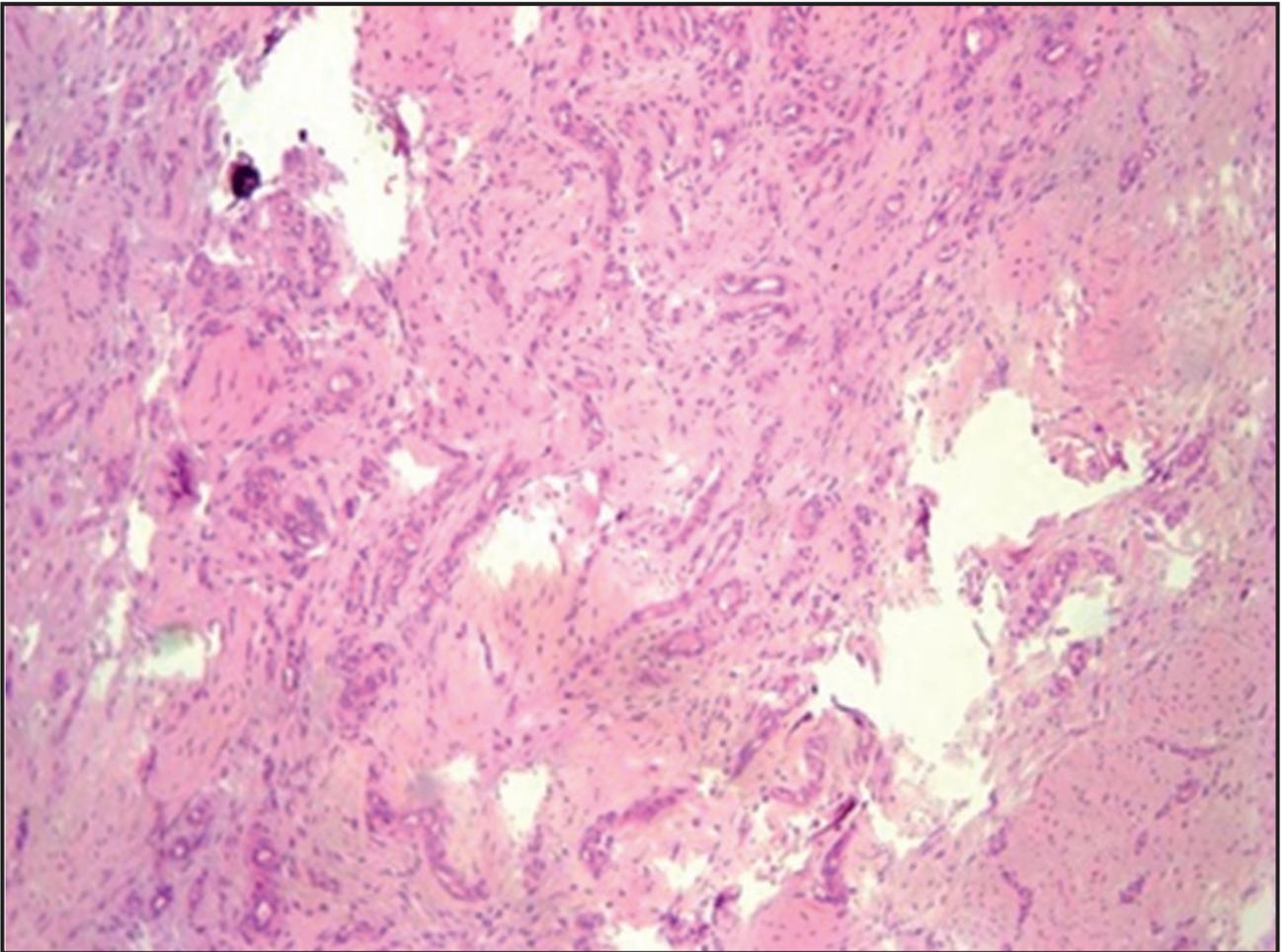
Escores: 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = intenso.



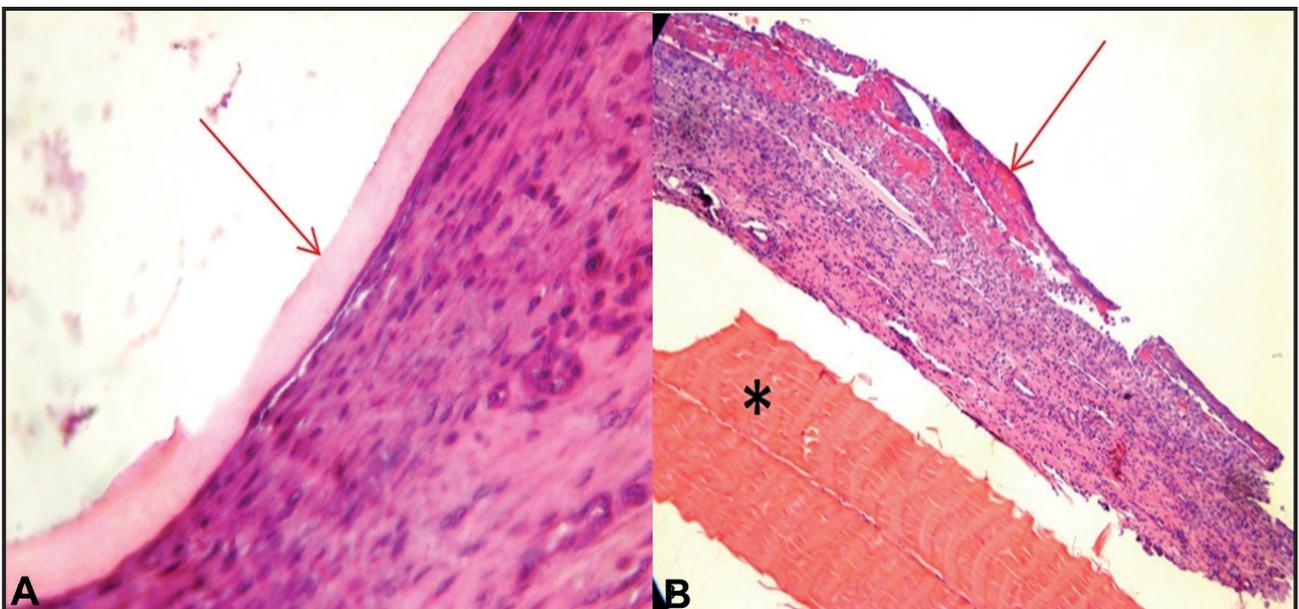
**Figura 1.** A- Técnica para indução de tendinite por meio da isquemia local utilizando três pinças hemostáticas de Crile curva para o esmagamento do tendão flexor digital superficial. B- Membrana bio sintética de celulose sendo posicionada ao redor do tendão flexor digital superficial em um animal do grupo tratado.



**Figura 2.** Imagens ultrassonográficas transversal (A) e longitudinal (B) demonstrando linhas hiperecoicas (setas) nas margens dorsal e palmar do tendão flexor digital superficial obtidas aos 15 dias (M1) após implantação da membrana de celulose em um animal do grupo tratado. C- Imagem ultrassonográfica obtida aos 30 dias (M2), demonstrando redução da ecogenicidade e interrupção das linhas hiperecoicas (setas) em relação ao M1.



**Figura 3.** Imagem do corte histológico de um potro do grupo tratado aos 60 dias (M4), demonstrando intensa neovascularização.



**Figura 4.** A- Imagem histológica de um potro do grupo tratado aos 30 dias (M2), na qual pode ser visualizada a membrana bio sintética de celulose (seta). B- Implante sendo absorvido (seta). Tendão flexor digital superficial (\*) [HE, 10 x].

plante, como confirmado pela análise histopatológica. Portanto, a ultrassonografia pode ser utilizada para a monitoração pós implantação da membrana de celulose, visto que permite identificar a presença e a posição do implante, bem como avaliar o processo de absorção.

A análise histopatológica permitiu a visualização de fragmentos da membrana em dois potros aos 30 dias após o procedimento cirúrgico (M2) e em nenhum potro após 60 dias (M4), indicando completa degradação do implante nesse período. Em estudo utilizando membrana de ácido poliglicólico em coelhos, houve evidência histológica de absorção quase completa 24 semanas após implantação [11], período maior quando comparado a membrana de celulose no presente estudo. Em estudo realizado em ratos submetidos a implantação da membrana de celulose no fígado, partículas refringentes de celulose foram observadas no citoplasma das células gigantes, sugerindo que a absorção *in vivo* ocorreu por meio da fagocitose [9]. No presente estudo foram observadas células gigantes em apenas um animal aos 60 dias, as quais não apresentavam partículas de celulose no citoplasma. O número reduzido de células gigantes pode estar relacionado ao período da realização das biópsias, com o término da fase inflamatória aguda encaminhando-se para a fase de remodelamento da cicatrização [11].

Não houve diferença na quantidade de exsudato inflamatório quando comparados membro tratado e controle. O infiltrado inflamatório era composto por células mononucleares, principalmente monócitos e linfócitos, visualizadas em sua maioria, próximas à pele, no subcutâneo e ao redor do implante. Resultado semelhante foi observado com a implantação da membrana bioabsorvível de ácido poliglicólico ao redor do tendão de Achilles em ratos [11]. O predomínio de células mononucleares demonstra que a técnica cirúrgica foi realizada de maneira asséptica, uma vez que as características encontradas não evidenciaram contaminação e infecção dos tecidos.

A comparação dos escores histopatológicos demonstra a biocompatibilidade da membrana bio sintética de celulose quando implantada em potros submetidos a tendinite induzida cirurgicamente, visto que não houve diferença quando comparados membro tratado e controle. De maneira semelhante, em estudo utilizando a membrana de celulose peritendínea em ratos, reação inflamatória associada à irritação pela membrana não foi observada [13]. Além disso, quando

utilizada em lesões da córnea em cães, a membrana de celulose não promoveu reação inflamatória ou irritativa quando avaliada clinicamente [12]. Alguns materiais sintéticos podem falhar como implantes, visto que podem estimular resposta inflamatória severa ou a formação de aderências. Adicionalmente, o implante pode falhar em permitir a proliferação de novos vasos e a difusão de nutrientes para o tendão, resultando em necrose [13], fato não observado com a utilização da membrana de celulose no presente estudo.

A capacidade da membrana bio sintética de celulose em minimizar a formação de aderências pode ser sugerida pela individualização das camadas teciduais observada macroscopicamente durante a realização das biópsias, cortes histológicos e confecção das lâminas [10]. No entanto, a avaliação microscópica não permitiu a confirmação deste achado, visto que aderências não foram evidenciadas no grupo tratado nem no grupo controle. Portanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da membrana bio sintética de celulose na prevenção de aderências em casos de tendinites e rupturas tendíneas em equinos.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a membrana bio sintética de celulose foi biocompatível nos potros deste estudo, o que sugere que a membrana possa ser utilizada com segurança no tratamento de lesões tendíneas em equinos. A ultrassonografia pode ser utilizada para monitorar a localização e absorção do implante durante o período de cicatrização. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia da membrana bio sintética de celulose na prevenção de aderências peritendíneas em equinos.

## MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Shalon Sutures, São Luís de Montes Belos, GO, Brazil.

<sup>2</sup>Johnson & Johnson Company. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>3</sup>3M Healthcare. Sant Paul, MN, USA.

<sup>4</sup>MSD Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>5</sup>Ourofino Saúde Animal. Ribeirão Preto, SP, Brazil.

<sup>6</sup>Ultrasonix Medical Corporation. Richmond, BC, Canada.

**Ethical approval.** This study was approved by the Ethics Committee for Animal Use of the Agrarian Sciences Sector of the Federal University of Paraná (protocol n°. 016/2009).

**Declaration of interest.** None of the authors of this paper has a financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

REFERENCES

- 1 **Dowling B.A., Dart A.J., Hodgson D.R. & Smith R.K.W. 2000.** Superficial digital flexor tendonitis in the horse. *Equine Veterinary Journal*. 32(5): 369-378.
- 2 **Foland J.W., Trotter G.W., Powers B.E., Wrigley R.H. & Smith F.W. 1992.** Effect of sodium hyaluronate in collagenase-induced superficial digital flexor tendinitis in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 53(12): 2371-2376.
- 3 **Helenius G., Bäckdahl H., Bodin A., Nannmark U., Gatenholm P. & Risberg B. 2005.** *In vivo* biocompatibility of bacterial cellulose. *Journal of Biomedical Materials Research*. 76(2): 431-439.
- 4 **Herculano M.A., Tella Júnior O.I., Prandini M.N. & Alves M.T.S. 2006.** Estudo de membrana biológica em ratos na prevenção de fibrose pós laminectomia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 64(2): 259-263.
- 5 **Iamaguti L.S. & Brandão C.V.S. 2007.** Uso de membrana bio sintética a base de celulose na regeneração tecidual guiada. *Semina: Ciências Agrárias*. 28(4): 701-708.
- 6 **Lobato R. 2002.** Efeitos do ultra-som terapêutico na prevenção de aderências tendinosas. 67f. São Carlos, SP. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) - Programa de Pós-graduação Interunidades em Bioengenharia, Universidade de São Paulo.
- 7 **Manske P. 1988.** Flexor Tendon Healing. *Journal of Hand Surgery*. 13(3): 237-245.
- 8 **Mello L.R., Feltrin L.T., Fontes Neto P.T. & Abreu A.R. 1996.** Duraplastia com celulose bio sintética - estudo experimental. *Arquivo Brasileiro de Neurocirurgia*. 15:14-21.
- 9 **Mello L.R., Feltrin Y., Selbach R., Macedo Junior G., Spautz C. & Haas L.J. 2001.** Uso da celulose liofilizada em lesões de nervos periféricos com perda de substância. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 59(2): 372-379.
- 10 **Oliveira R.C.S., Valente P.R., Abou-jamra R.C., Araújo A., Saldiva P.H. & Pedreira D.A.L. 2007.** Biosynthetic cellulose induces the formation of a neoduramater following pre-natal correction of meningocele in fetal sheep. *Acta Cirurgica Brasileira*. 22(2): 174-181.
- 11 **Pihlajamäki H., Tynninen O., Karjalainen P. & Rokkanen P. 2008.** Enveloping bioabsorbable polyglycolide membrane and immobilization in Achilles tendon repair: a comparative experimental study on rabbits. *Journal of Orthopaedic Research*. 26(2): 264-270.
- 12 **Schoenau L., Pippi N. & Schossier J. 1993.** Avaliação clínica preliminar do fechamento comparativo de incisões corneanas com sutura e Biofill (película celulósica). *Ciência Rural*. 23(2): 173-177.
- 13 **Temiz A., Ozturk C., Bakunov A., Kara K. & Kaleli T. 2008.** A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (interceed), an absorbable adhesion barrier. *International Orthopaedics*. 32(3): 389-394.
- 14 **Wouk A.F.P.F., Diniz J., Círio S., Santos H.D., Baltazar E.L. & Acco A. 1998.** Membrana biológica (Biofill) - estudo comparativo com outros agentes promotores da cicatrização da pele em suínos: aspectos clínicos, histopatológicos e morfométricos. *Archives of Veterinary Science*. 3(1): 31-37.
- 15 **Xu C., Ma X., Chen S., Tao M., Yuan L. & Jing Y. 2014.** Bacterial cellulose membranes used as artificial substitutes for dural deflection in rabbits. *Internal Journal of Molecular Sciences*. 15(6): 10855-10867.