

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Efeitos do enxerto de matriz dérmica no crescimento facial  
em um modelo de palatoplastia tipo Veau-Wardil-Kilner: um  
estudo experimental em ratos.**

Eduardo Madalosso Zanin

Porto Alegre, 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Efeitos do enxerto de matriz dérmica no crescimento facial em um modelo de palatoplastia tipo Veau-Wardil-Kilner: um estudo experimental em ratos.**

**Aluno:** Eduardo Madalosso Zanin

**CAAE:** 2020 - 0200

**Orientador:** Prof. Dr. Marcus Vinícius Martins Collares

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2021.

*“O sucesso não é o final; o fracasso não é fatal; é a coragem de seguir em frente que conta. “*

Winston Churchill

## Dedicatória

Ao meu querido irmão Ricardo e minha querida mãe Cláudia (in memoriam), sempre presentes guiando minhas decisões e iluminando meu caminho.

A Deus. "Tudo posso Naquele que me fortalece."

## Agradecimentos

“Se quer ir rápido, vá sozinho. Se quer ir longe, vá acompanhado.” Felizmente, durante minha trajetória, sempre estive acompanhado de pessoas especiais. Por isso, há muito a agradecer.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Marcus Collares que me deu esta oportunidade e de forma constante inspira, instiga e estimula o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus mestres professores da Cirurgia Plástica Dr. Antônio Carlos Pinto Oliveira e Dr. Ciro Paz Portinho todo reconhecimento e gratidão aos ensinamentos desses profissionais que moldaram minha formação.

À minha companheira de vida Isabella Kalil, parceira de incontáveis dias e noites de estudo. Agradeço por estar sempre presente alegrando meu dia a dia. Agradeço também o apoio e incentivo em momentos em que até eu mesmo duvidei de mim.

Também gostaria de agradecer aos preceptores e médicos residentes do Serviço de Cirurgia Plástica do HCPA, com os quais convivo diariamente em intensa troca de conhecimentos e aprendizado. Em especial, agradeço à preceptora Dra. Daniele Walter Duarte, ao colega Dr. Galo Verdugo - que estiveram ao meu lado na elaboração e execução deste projeto - e ao Dr. João Maximiliano pelo estímulo e ensinamentos.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, instituições que permitiram a realização deste trabalho.

Aos acadêmicos de medicina, alunos da iniciação científica, Nicolas Arpini e Julia Roth, sempre dispostos a ajudar.

Aos funcionários do Centro de Experimentação Animal dedico meu agradecimento.

Agradeço ao meu alicerce - minha família. Ao meu pai Ricardo, mãe Michelle, irmão Gabriel, Avós Carlos e Celina; Waldir e Jeni; Juarez e Cídia.

A todas as outras pessoas que de alguma forma colaboraram para este trabalho:

- Ao Dr. Marcelo Toneto, meu professor e grande incentivador da minha iniciação científica ainda na Faculdade de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

- Ao Dr. Antônio Kalil, meu professor da Residência de Cirurgia Geral e grande amigo. O estímulo e apoio foram indispensáveis para a execução deste projeto.

- À Vania Hirakata, contribuição inestimável na análise estatística.
- À Tuane Garcez e Marta Cioato pelo auxílio na elaboração e execução do projeto no Centro de Experimentação Animal.
- Aos meus amigos e colegas de profissão Dr. Rubem Lang e Dr. Pedro Piccinini.
- Aos queridos amigos e colegas da faculdade de medicina Bruna Lacerda, Felipe Laranjeira, Mariana Oliveira Luiz, Pedro Zandoná, Renan Noschang, Tatiana Tellechea. Minha gratidão.

## SUMÁRIO

<b>1-</b>	<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>8</b>
<b>2-</b>	<b>LISTA DE FIGURAS / TABELAS / GRÁFICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>3-</b>	<b>RESUMO.....</b>	<b>11</b>
<b>4-</b>	<b>ABSTRACT.....</b>	<b>12</b>
<b>5-</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>6-</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
	6.1.1 EPIDEMIOLOGIA DO PALATO.....	15
	6.1.2 EMBRIOLOGIA DO PALATO.....	15
	6.1.3 ANATOMIA DO PALATO.....	16
	6.2 ETIOPATOGENIA DA FISSURA PALATINA.....	18
	6.3. MANEJO DA FISSURA PALATINA.....	19
	6.3.1 DESENVOLVIMENTO MAXILAR.....	19
	6.3.2 TÉCNICA CIRÚRGICA.....	20
	6.3.2.1 PALATO DURO.....	20
	6.3.2.1.1 PALATOPLASTIA À VON LANGENBECK.....	20
	6.3.2.1.2 PALATOPLASTIA À VEAU-WARDILL-KILNER OU V-Y PUSCHBACK.....	20
	6.3.2.1.3 PALATOPLASTIA COM DOIS RETALHOS.....	21
	6.3.2.1.4 RETALHO DE VÔMER.....	22
	6.3.2.2 PALATO MOLE.....	22
	6.3.2.2.1 FURLOW Z-PLASTIA.....	22
	6.3.2.2.2 O RETALHO BUCAL DE DUPLA OPOSIÇÃO.....	23
	6.3.2.2.3 COLLARES Z-PLASTIA NASAL.....	23
	6.3.2.2.4 REPARO DO PALATO EM DOIS ESTÁGIOS.....	24
	6.4 MODELOS EXPERIMENTAIS DE DESNUDAMENTO DE PALATO EM RATOS.....	24
	6.5 APLICAÇÕES DA MATRIZ DÉRMICA E EFEITOS NA CICATRIZAÇÃO.....	25
<b>7-</b>	<b>JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....</b>	<b>26</b>
<b>8-</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>27</b>
	NULA:.....	27
	ALTERNATIVA:.....	27
<b>9-</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
	OBJETIVO PRINCIPAL.....	28
	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	28
<b>10-</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>
<b>11-</b>	<b>..... ARTIGO EM INGLÊS.....</b>	<b>34</b>
<b>12-</b>	<b>.....ARTIGO EM PORTUGUÊS.....</b>	<b>51</b>
<b>13-</b>	<b>..... CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>69</b>
<b>14-</b>	<b>..... PERSPECTIVAS.....</b>	<b>70</b>
<b>15-</b>	<b>.....ANEXOS.....</b>	<b>71</b>

### 13- LISTA DE ABREVIATURAS

#### Português

DP	Desvio Padrão
EEG	Equações de Estimações Generalizadas
FP	Fissura Palatina
FLP	Fissura Labiopalatina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IP	Intraperitoneal
MD	Matriz Dérmica de Colágeno Bioabsorvível
PM	Palato Mole
RGS	Rat Grimace Scale
WK	Veau-Wardil-Kilner

#### Inglês

DM	Bioabsorbable Collagen Dermal Matrix
CP	Cleft Palate
CLP	Cleft Lip and Palate
GEE	Generalized Estimating Equations
IP	Intraperitoneal
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
RGS	Rat Grimace Scale
SD	Standard Deviation
SP	Soft Palate
WK	Veau-Wardil-Kilner



**13- LISTA DE FIGURAS / TABELAS / GRÁFICOS****Figuras**

**Figura 1-** Modelo de Palatoplastia em Rato. (p.62)

**Figura 2-** Palatoplastia em Ratos (p.63)

**Figura 3-** Análise do Comprimento e Largura Palatina (p.64)

**Tabelas**

**Tabela 1-** Variáveis Pré-operatórias (p.61)

**Figures**

**Figure 1-** Rat Palatoplasty Model. (p.45)

**Figure 2-** Rat Palatoplasty (p.46)

**Figure 3-** Palate Length and Width Analysis (p.47)

**Tables**

**Table 1-** Preoperative Variables (p.44)

### 13-RESUMO

**Introdução:** O objetivo primário da palatoplastia é a restauração da fala normal, atingido dentre outras formas pelo alongamento do palato; uma de suas complicações é o crescimento anormal da maxila. O principal fator que afeta o crescimento facial nesses pacientes é o fechamento cirúrgico da fenda palatina - isso se deve à retração da cicatriz decorrente da técnica cirúrgica. A matriz de colágeno bioabsorvível de duas camadas não reticulada (Mucograft® - Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suíça) é uma ferramenta potencial para auxiliar no fechamento de feridas em situação de cicatrização por segunda intenção.

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi testar o uso da matriz dérmica acelular (Mucograft®) em um modelo experimental de palatoplastia, como ferramenta para reduzir a retração cicatricial da mucosa palatina desnudada.

**Metodologia:** Foram utilizados 24 ratos *Wistar* machos com 3 semanas de idade. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos. No grupo controle, foi feita uma excisão com exposição óssea no palato, simulando o defeito deixado na palatoplastia tipo Veau-Wardil-Kilner. No grupo intervenção, o mesmo procedimento foi realizado e posteriormente a área de osso palatino desnudado foi tratada com matriz de colágeno bioabsorvível, com duas camadas e não reticulada (Mucograft®). Para a coleta de dados, 9 semanas após a cirurgia (12 semanas de vida), os animais foram submetidos à eutanásia por dosagem excessiva de anestésico. O crescimento maxilar, aparência macroscópica da cicatriz, dor e sangramento foram avaliados.

**Resultados:** Houve diferença estatística significativa entre os grupos para o crescimento do comprimento do palato ( $73,2 \pm 3,8$  vs  $57,5 \pm 3,6$ ,  $p = 0,009$ ) e para o crescimento da largura do palato ( $14,7 \pm 8$  vs  $-0,9 \pm 5,5$ ,  $p = 0,001$ ), favorecendo o grupo com matriz dérmica comparado ao grupo controle. Quanto às variáveis dor e sangramento, não houve diferenças entre os grupos.

**Conclusão:** O uso de matriz dérmica em ratos com área de desnudação óssea no palato propicia um melhor padrão de crescimento do comprimento e largura maxilar. Além disso, não aumenta a dor, sangramento ou complicações pós-operatórias.

*Palavras-chave: Fenda palatina; Osso desnudado; Crescimento maxilar; Matriz Dérmica; Desenvolvimento Maxilofacial; Cirurgia Facial*

### 13- ABSTRACT

**Introduction:** The primary goal of palatoplasty is the restoration of normal speech, achieved, among other ways, by lengthening the palate; one of its complications is abnormal maxillary growth. The main factor affecting facial growth in these patients is surgical closure of the cleft palate - this is due to scar retraction resulting from the surgical technique. The non-crosslinked two-layer bioabsorbable collagen matrix (Mucograft® - Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Switzerland) is a potential tool to aid in wound closure in a second intention healing situation.

**Objective:** The objective of this work was to test the use of acellular dermal matrix (Mucograft®) in an experimental model of palatoplasty, as a tool to reduce scar retraction of the denuded palatine mucosa.

**Methodology:** Twenty-four 3-week-old male Wistar rats were used. The animals were randomly divided into two groups. In the control group, an excision was made with bone exposure in the palate, simulating the defect left in the Veau-Wardil-Kilner palatoplasty. In the intervention group, the same procedure was performed and later the area of denuded palatine bone was treated with a bioabsorbable collagen matrix, with two layers and not cross-linked (Mucograft®). For data collection, 9 weeks after surgery (12 weeks of life), the animals were euthanized by excessive anesthetic dosage. Maxillary growth, macroscopic appearance of the scar, pain and bleeding were evaluated.

**Results:** There were significant statistical differences between the groups for palate length growth ( $73.2 \pm 3.8$  vs  $57.5 \pm 3.6$ ,  $p = 0.009$ ) and for palate width growth ( $14.7 \pm 8$  vs  $-0.9 \pm 5.5$ ,  $p = 0.001$ ), favouring dermal matrix group compared to controls. Whereas for pain and bleeding, there were no differences between the groups.

**Conclusion:** The use of dermal matrix in rats with an area of bone denudation on the palate increases maxillary length and width growth pattern. Besides, it does not increase pain, bleeding, or post-operative complications.

*Keywords: Cleft palate; Denuded bone; Facial growth; Dermal Matrix; Maxillofacial Development; Facial surgery*

## 13-INTRODUÇÃO

O impacto da fenda palatina (FP) na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias pode ser severo e, por este motivo, além do cuidado médico e da correção cirúrgica do defeito, o suporte emocional e o acompanhamento psicológico fazem parte fundamental do tratamento. A abordagem e o cuidado deste tipo de paciente devem ter um enfoque multidisciplinar, incluindo as áreas de fonoaudiologia, cirurgia, psicologia, genética, otorrinolaringologia, odontologia, pediatria e assistência social <sup>1,2</sup>.

O manejo da FP tem como alicerce o tratamento cirúrgica. O objetivo primário da palatoplastia é o restabelecimento da fala normal, sem comprometimento do crescimento facial. O tratamento cirúrgico dessa entidade não se restringe ao restabelecimento da anatomia do palato. É fundamental promover uma adequada função velofaríngea, para propiciar as condições necessárias à produção apropriada da fala. Na FP, além da separação dos tecidos na linha média, há diminuição do comprimento do palato, aumentando o espaço nasofaríngeo. Portanto, a capacidade de separar a orofaringe da nasofaringe, o restabelecimento da anatomia e função muscular e o alongamento do palato são cruciais para a produção da fala.

O palato se eleva durante a geração de qualquer som, precisando de pressão positiva na orofaringe. O músculo elevador do véu palatino é o principal responsável por esse movimento. Se a função da musculatura palatina não for corrigida ou sua posição estiver muito anteriorizada, haverá insuficiência velofaríngea, que resultará em hipernasalidade associada frequentemente a uma voz rouca, em razão da dificuldade em direcionar o fluxo de ar pela via fisiológica<sup>1</sup>.

O restabelecimento da posição e função muscular está bem resolvido com técnicas propostas por Braithwaite<sup>3</sup>, Sommerlad<sup>4</sup> e Collares<sup>5</sup>, entre outros. Entretanto, o alongamento do palato ainda gera controvérsias. O retroposicionamento do palato foi proposto inicialmente por Veau, Wardill e Kilner, com foco no deslocamento anteroposterior de toda a mucosa palatina, desnudando parcialmente o palato duro. Essa técnica é majoritariamente considerada deletéria para o crescimento facial, apesar de encontrarmos resultados contraditórios na literatura <sup>6-8</sup>. Vários cirurgiões buscaram resolver essa limitação do alongamento atuando somente no palato mole, notadamente

Furlow, Collares e Mann <sup>9</sup>, com algumas limitações. Não existe uma técnica cirúrgica cientificamente estabelecida como padrão-ouro para tratamento da FP.

O alongamento do palato como um todo poderá ser um acréscimo na busca por uma técnica definitiva, se a sua possível influência negativa no crescimento facial for sanada.

## 13-REVISÃO DE LITERATURA

### 6.1.1 *Epidemiologia da Fenda Palatina*

A fissura labiopalatina (FLP) afeta aproximadamente 1 a cada 700 nascidos vivos<sup>1</sup>, sua incidência varia amplamente dependendo da origem geográfica, da raça, do grupo étnico e das exposições ambientais. Nos Estados Unidos 5,9 de cada 100.000 nascidos vivos têm fenda palatina (FP) isolada; 5,6 FLP e 3,1 fissura labial<sup>2</sup>. Internacionalmente tem sido descrita uma incidência de FP ao redor de 4,5 de cada 100.000 nascidos vivos<sup>10</sup>.

Collares et al., em 1995, em levantamento realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), revendo registros de nascimentos ocorridos nesse hospital no período de fevereiro de 1983 a julho de 1993 estimaram a prevalência de um caso para cada 757,7 nascimentos (entre nativos e natimortos). Encontrou incidência maior para os casos de fissuras envolvendo lábio e palato; e dos casos de fissuras unilaterais, o lado esquerdo esteve mais envolvido<sup>11</sup>.

No que tange ao gênero, o sexo masculino é mais comumente afetado pela fissura de lábio e/ou palato, numa proporção de 2:1, apresentando também manifestações mais graves. O sexo feminino é mais comumente e gravemente afetado pela fissura palatal isolada, numa proporção de 1,5:1<sup>12,13</sup>.

### 6.1.2 *Embriologia do Palato*

Embriologicamente, o nariz, o lábio e o palato são divididos em palato primário e secundário. A fusão do palato primário está completa na 6ª semana de gestação e as estruturas que irão se formar a partir dele são o nariz, o lábio, o pro-lábio e a pré-maxila. O palato secundário formará o palato duro e o palato mole (PM) a partir da fusão de duas proeminências maxilares que inicia a partir do forame incisivo e segue posteriormente até a úvula. A fusão do palato secundário está completa em torno da vigésima semana de gestação.<sup>1,14</sup>

### 6.1.3 Anatomia do Palato

O palato normal é composto do palato mole (PM) e palato duro (PD). O palato duro é recoberto por uma membrana mucosa densa que adere intimamente ao periósteo adjacente criando uma cobertura mucoperiosteal das estruturas ósseas orais. A superfície nasal também é recoberta pela mesma membrana. O vômer do septo nasal está fusionado à linha média<sup>10,11</sup>.

O palato duro mantém as dimensões e a projeção anterior das estruturas maxilofaciais. Já o PM funciona como uma valva muscular ativa conhecida como esfíncter velofaríngeo. Esse esfíncter tem a função de levantar o PM contra a parede faríngea posterior separando dinamicamente o nariz da boca. Esse movimento auxilia em funções como a respiração, deglutição, sopro e fonação. Os músculos que compõem o PM são o levantador do véu palatino, tensor do véu palatino, palatoglosso, palatofaríngeo e músculo da úvula. O tensor e o levantador palatino exercem função na abertura da tuba de Eustáquio aerando a orelha média e prevenindo a recorrência de otite média.<sup>12,13</sup>

É fundamental entender a anatomia normal da musculatura do véu palatino e a malformação secundária destas estruturas anatômicas em todas as fissuras palatinas. O véu palatino consiste em uma série de camadas com componentes característicos<sup>15</sup>:

1. Uma camada de mucosa oral constituída principalmente por tecido glandular.
2. Uma camada muscular média, constituída por fibras longitudinais do músculo da úvula e fibras transversais do músculo levantador do véu palatino.
3. Uma camada anterossuperior, constituída pelo músculo tensor do véu palatino.
4. Uma camada posteroinferior, constituída pela úvula.
5. Uma camada de mucosa nasal.

Normalmente o músculo levantador do véu palatino origina-se no ápice da parte petrosa do osso temporal e na parte medial da tuba auditiva<sup>16</sup>; suas fibras dirigem-se de forma oblíqua para se juntar ao nível da linha média com o músculo contralateral, inserindo-se finalmente na aponeurose palatina e formando uma banda através da metade posterior do PM. Sua contração movimenta o PM superior e posteriormente, entrando em contato com a parede posterior da faringe para constituir o fechamento do esfíncter velofaríngeo.

A vascularização do palato está determinada basicamente pelas artérias palatinas maior e menor, ramos da artéria palatina descendente, e pela artéria



tonsilar ramo da artéria facial. A artéria palatina maior emerge pelo forame palatino maior, dirigindo-se anteromedialmente para irrigar o palato duro; por outro lado, a artéria palatina menor passa pelo forame palatino menor em direção posteromedial para dar irrigação ao PM. A inervação está determinada pelos nervos palatinos maior e menor, que acompanham respectivamente o trajeto das artérias previamente descritas, e pelo plexo faríngeo.

Na FP, a inserção do músculo levantador ao nível da linha média está interrompida, gerando uma orientação e inserção aberrante das fibras musculares na borda posterior do palato duro, com aderências anormais ao músculo tensor do véu palatino. Como consequência, o músculo estende-se longitudinalmente na borda da fissura, resultando numa contração ineficaz e incapaz de ocluir o palato contra a faringe posterior, permitindo um escape de ar pelo nariz durante a fala, gerando assim a nasalidade característica dessa entidade. Adicionalmente, devido à fusão anormal com o músculo tensor do véu palatino, a função desse último na assistência do funcionamento da tuba auditiva acaba prejudicada, contribuindo assim na patologia otológica característica da FP. 1,13

## **6.2 Etiopatogenia da Fissura Palatina**

Embora existam inúmeros trabalhos sobre a etiologia das fissuras palatais, este assunto permanece um tema polêmico.

Acredita-se que a FP isolada é etiologicamente diferente da fissura labial com ou sem envolvimento do palato. Entretanto, é plausível a mescla dos fatores etiopatogênicos das fissuras labiais e palatinas.

É provável a existência de um componente genético – alterações gênicas, cromossômica, agentes virais e teratogênicos - somado a influências ambientais em graus variados.<sup>16</sup>

Descrito por Prochazkova & Vinsova, a distância através da qual a migração dos processos nasais deve decorrer pode ser um fator para a ocorrência dessa condição. Essa distância pode variar conforme a estrutura básica e o formato da face.<sup>17</sup>

A velocidade de movimentação desses processos nasais pode explicar a suscetibilidade a fissuras. Processo esse que pode ser alterado por determinados teratógenos. Essa teoria também justificaria a diferença entre gênero da incidência e gravidade das fissuras, uma vez que em embriões femininos essa velocidade é menor<sup>18</sup>.

Na mesma linha de pensamento, a direção do crescimento, uma correta justaposição e a migração das células da crista neural também são fatores para o crescimento normal da face.<sup>19,20</sup>

A Fenda palatina isolada é atribuída a um distúrbio da fusão normal dos processos palatinos entre si, com o septo nasal e/ou com o palato primário. A persistência da língua durante esse processo parece resultar em fissura do palato secundário.<sup>21</sup>

As fissuras faciais podem ocorrer como malformações isoladas ou associadas a síndromes genéticas com herança mendeliana, síndromes com malformações múltiplas ou síndromes que resultam de aberrações cromossômicas.<sup>22-25</sup>

Existe evidência científica para diversos fatores ambientais associados à ocorrência de fenda labial e palatina como aspectos morfológicos maternos, estresse, infecções, perfil nutricional, químicos, hormonais, dentre outros.<sup>26-34</sup>

### **6.3. Manejo da Fissura Palatina**

Inicialmente, na criança nascida com fenda palatina, deve-se avaliar síndromes associadas e suas potenciais comorbidades. Essa abordagem deve ser multidisciplinar. Atenção especial deve ser dada à alimentação do neonato, já que a incapacidade de realizar sucção pode impedi-lo de ser amamentado com eficiência. Eventualmente, dispositivos de auxílio podem ser necessários. A equipe deve ser composta, tradicionalmente, por cirurgião craniomaxilofacial, otorrinolaringologista, fonoaudiólogo, dentista, psicólogo, assistente social, geneticista e pediatra.

O tratamento da fenda palatina é cirúrgico. O objetivo principal da palatoplastia é a fala normal, obtida através da restauração da função plena do esfíncter velofaríngeo. Com a cirurgia também espera-se tratar doenças otológicas, normalizar crescimento dentofacial e evitar a ocorrência de fístula palatal. A fim de obter o resultado descrito, o fechamento deve ser em três camadas: mucosa nasal, muscular e mucosa oral. As técnicas descritas são diversas e não há consenso do padrão-ouro.<sup>35</sup>

Quanto ao melhor momento da realização da cirurgia, as evidências e práticas atuais levam a realização do tratamento cirúrgico com 9 a 15 meses de idade na criança com desenvolvimento normal.<sup>36-41</sup>

O reparo precoce beneficia o desenvolvimento normal da fala<sup>42</sup>, enquanto o reparo tardio beneficia o crescimento maxilofacial, uma vez que a fase inicial deste está completa somente aos 5 anos de idade<sup>43</sup>.

#### **6.3.1 Desenvolvimento Maxilar**

É sabido que a palatoplastia afeta o desenvolvimento maxilar. Análises cefalométricas de adultos que não realizaram a terapia cirúrgica evidenciam crescimento normal e dimensões normais<sup>44,45</sup>. Existe evidência mostrando que o fechamento da fenda labial pode alterar o crescimento maxilar; contudo, alguns estudos indicam que o principal fator é o fechamento da fenda palatal.<sup>46,47</sup>

O crescimento transversal da maxila é estreitado em pacientes submetidos à palatoplastia. Os principais fatores para esse acontecimento são o crescimento intrínseco maxilar diminuído e a cicatriz cirúrgica resultante. Também pode haver um crescimento sagital diminuído<sup>48,49</sup>. Há evidências de que a gravidade da fenda pode agravar a hipoplasia maxilar<sup>42,50</sup>.

### **6.3.2 Técnica Cirúrgica**

Atualmente há variações de reparo do palato duro envolvendo retalhos mucoperiosteais, e incluem a palatoplastia à Von Langenbeck, à Veau-Wardill-Kilner, a palatoplastia com dois retalhos a qual é creditada à Bardach e o retalho de vômer. Existem inúmeras técnicas para o tratamento do PM, descreveremos algumas.

#### **6.3.2.1 Palato Duro**

##### **6.3.2.1.1 Palatoplastia à Von Langenbeck**

Usada para fechamento de fendas envolvendo PM e palato duro.

É realizado incisões de relaxamento ao longo da borda lateral do palato duro, incisões iniciam anteriormente próximo à linha de sutura palatomaxilar e percorrem posteriormente medial à crista alveolar. Finaliza-se a incisão lateralmente ao hámulo, aproximadamente um cm posterior à grande tuberosidade do alvéolo. A mucosa ao longo das bordas da fenda também é incisada. Todo retalho mucoperiosteal é então descolado da superfície do palato duro. Deve-se atentar aos dois feixes neurovasculares. Então um retalho mucoperiosteal bipediculado é criado nos dois lados da fenda. A porção nasal da fenda é fechada por primeiro usando a mucosa redundante das incisões ao longo da borda da fenda. O músculo é então aproximado realizando uma veloplastia intravelar. O retalho mucoperiosteal bipediculado é então aproximado para cobrir a superfície oral da fenda. Esta técnica funciona de maneira adequada para defeitos incompletos do palato secundário sem a presença de fenda labial ou alveolar. <sup>51,52</sup>

##### **6.3.2.1.2 Palatoplastia à Veau-Wardill-Kilner ou V-Y puschback**

Usada para fechamento de fendas envolvendo PM e palato duro.

É uma modificação do reparo descrito por von Langenbeck. O mesmo retalho descrito previamente é usado, então o pedículo superior é dividido deixando um retalho nos dois lados da fenda palatina, estes são irrigados pela artéria palatina maior, posteriormente. Os retalhos são então aproximados em um fechamento no formato de V-Y na parte anterior livre para alongar o PM. Esse

reparo permite ganho em comprimento do palato e, teoricamente, melhora a função do esfíncter velofaríngeo. No entanto, o custo desse aumento em diâmetro é o palato desnudo anteriormente na superfície oral, fato que pode estar associado à diminuição do crescimento do terço médio da face em pacientes com fenda palatina.<sup>51-53</sup>

Um estudo recente retrospectivo comparou a quantidade de palato desnudo e o desfecho em três técnicas de fechamento do palato duro. Foram comparadas as técnicas Veau-Wardill-Kilner (maior quantidade de palato desnudo), a von Langenbeck (menos área de palato desnudo) e uma variação da von Langebeck (menor área de palato desnudo). O resultado sugere que quanto menor a área de palato desnudo melhor o crescimento maxilar.

### **6.3.2.1.3 Palatoplastia com dois retalhos**

A variação descrita por Bardach é utilizada para fechamento do palato primário e secundário podendo ser unilateral ou bilateral.

O retalho de mucosa anterior envolve toda mucosa oral do palato duro, incisões são feitas ao longo da borda medial da crista alveolar pela fenda alveolar e ao longo da margem da fenda palatal na junção da mucosa oral e nasal. A inclusão da mucosa palatal oral permite máxima obtenção de tecido para fechar a fenda na altura da fenda alveolar anterior. Essa técnica deixa uma área de osso desnudo nas laterais. A veloplastia intravelar é uma etapa essencial nessa técnica.<sup>54</sup>

#### **6.3.2.1.4 Retalho de Vômer**

O retalho de vômer pode ser usado tanto nas fissuras uni quanto bilaterais. Na fissura unilateral a incisão é na borda da porção não fendida do palato, a mucosa septal é descolada e suturada à mucosa nasal da borda medial do lado fissurado. Na fenda palatina bilateral, uma vez que o vômer não está conectado a nenhuma das bordas livres do palato duro e a fenda frequentemente é muito ampla para aproximação direta da mucosa nasal, o retalho de vômer é utilizado para fechamento da camada nasal. Uma incisão é feita ao longo da margem livre do vômer, a qual está exposta na fenda, e dois retalhos de mucosa septal são descolados criando retalhos de vômer. Esses retalhos são suturados à mucosa nasal recrutada a partir da parte inferior da borda medial do palato duro, para fechamento de ambos os lados da fenda.<sup>55</sup>

Essa técnica resulta em um fechamento em duas camadas da mucosa do palato duro, com baixas taxas de fístula e menos efeito no crescimento maxilar.<sup>54</sup>

O retalho de vômer isolado, sem mobilização de retalhos de mucosa oral, também pode ser usado para o fechamento do PD já na cirurgia do lábio, complementando a gengivoperiosteoplastia, separando as cavidades e tornando o risco de fístulas oro-nasais ainda menor quando da palatoplastia.<sup>56</sup>

#### **6.3.2.2 Palato Mole**

##### **6.3.2.2.1 Furlow Z-plastia**

Uma zetaplastia é realizada nas superfícies oral e nasal do PM, mas em direções opostas. Para as duas zetaplastias o membro central é a borda da fenda, e o retalho posterior é pensado para incluir o músculo levantador do palato. Essa técnica permite o fechamento do PM de uma forma que a mucosa oral e nasal fecha por completo, restabelecendo a cinta do músculo levantador.<sup>56,57</sup> Entretanto, o reposicionamento da musculatura não é completamente anatômico.

Podem ser necessárias incisões laterais de relaxamento para fechamento de fendas muito amplas onde a distância a ser percorrida pela zetaplastia torna-se excessivamente grande<sup>56,57</sup>. Essa tensão pode ser a causa de um índice maior de fístulas oro-nasais.

#### **6.3.2.2.2 O retalho bucal de dupla oposição**

Mann et al. propõem associar à técnica de Furlow um, ou dois, retalhos de mucosa bucal em casos em que a Z-plastia somente não é capaz de fechar o defeito do palato livre de tensão. A adição de retalhos bucais ao procedimento de Furlow elimina a necessidade de incisões relaxantes e permite que esta técnica seja usada em fendas largas. Essa abordagem mostrou excelentes resultados de fala com baixas taxas de fístula. Contudo, apresenta algumas desvantagens: necessidade de duas cirurgias (a segunda para secção do pedículo); aumento do comprimento da incisão em duas a três vezes em relação à técnica de Furlow aumentando a probabilidade de quebra da incisão e a formação de fístulas pontuais. Além disso, o comprimento da incisão maior aumenta nominalmente o tempo operatório; por fim, com sua técnica cria-se uma ou duas áreas doadoras na superfície da mucosa da bochecha <sup>58</sup>.

#### **6.3.2.2.3 Collares Z-plastia nasal**

Froes filho et al. em 2008, descreveu sua técnica utilizando pontos das técnicas mais difundidas na literatura e prática cirúrgica vigente <sup>4</sup>. Somou-se ao retroposicionamento da técnica de Veau-Wardill-Kilner <sup>51-53</sup>, a uma modificação da técnica de Furlow <sup>57</sup>, com alongamento promovido por zetaplastia somente da mucosa nasal, permitindo um posicionamento mais póstero-superior e anatômico da musculatura, numa dissecção mais radical que a proposta por Braithwaite <sup>3</sup>. Essa técnica propicia um melhor funcionamento do palato, através do seu alongamento e melhor posicionamento da musculatura do véu palatino, o mais próximo possível da parede posterior da nasofaringe <sup>4</sup>. Esta técnica mostrou excelentes resultados de fala e índice de complicações pós-operatórias mínimas <sup>59</sup>.

#### **6.3.2.4 Reparo do palato em dois estágios**

Na técnica cirúrgica proposta por Schweckendiek e Doz, o reparo do palato em dois estágios propõe fechamento do PM em um mesmo momento cirúrgico do fechamento da fenda labial – entre 4 e 6 meses. O fechamento do palato duro então é realizado entre 18 e 24 meses.<sup>59</sup>

Esse fechamento postergado diminuiria o espaço da fenda com o desenvolvimento da criança resultando em uma alteração do crescimento maxilar. Contudo, estudos realizados não corroboraram essa hipótese e o desenvolvimento normal da fala mostrou-se mais difícil de alcançar.<sup>60,61</sup>

### **6.4 Modelos experimentais de desnudamento de palato em Ratos**

Seal et al. demonstraram que os ratos eram adequados para estudar o crescimento e desenvolvimento da maxila após procedimento cirúrgico <sup>62</sup>. Os ratos são fáceis de manter e seu ciclo de crescimento é curto. A maxila em ratos machos desenvolve-se mais rapidamente e o tamanho é maior que os ratos fêmeas. Fatores que afetam o desenvolvimento da maxila são adequadamente observados nestes modelos. É um bom modelo para analisar as alterações conforme o esperado (relação entre os fatores e desenvolvimento da maxila)<sup>63</sup>. A mudança de peso em animais experimentais após a cirurgia não interfere no desenvolvimento dos ossos cranianos em estudos prévios <sup>64</sup>.

Kim et al. demonstraram que seu modelo experimental em ratos é adequado para avaliação do crescimento maxilar. Seu estudo é realizado por 8 a 9 semanas <sup>63,65-67</sup>.



## 6.5 Aplicações da Matriz Dérmica e Efeitos na Cicatrização

A matriz de colágeno bioabsorvível (MD), com duas camadas e não reticulada (Mucograft® - Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suíça) é uma ferramenta potencial para o fechamento de feridas em situações com uma quantidade inadequada de tecidos moles. O muco enxerto foi projetado para a regeneração de tecidos moles como uma alternativa ao enxerto gengival livre autógeno e enxerto de tecido conjuntivo. A matriz é feita a partir de colágeno suíno tipo I / III com duas camadas combinadas através de um processo de entrelaçamento biofísico sem qualquer tratamento químico adicional. A camada compacta externa protege a matriz em situações de cicatrização aberta e pode ser suturada às margens da mucosa do hospedeiro. A camada esponjosa interna serve para estabilizar o coágulo sanguíneo e atua como um suporte para o crescimento de células de tecidos moles, favorecendo a cicatrização de feridas<sup>68,69</sup>.

Estudos na literatura mostram bom resultado, diminuindo a retração cicatricial em adultos humanos<sup>70</sup>. Schmitt et al. sugere que a membrana Mucograft® é uma alternativa promissora para a regeneração de mucosa queratinizada, isto é, o Mucograft® é um substituto suficiente para o enxerto gengival livre quando se trata de aumentar a mucosa queratinizada<sup>71,72</sup>. A matriz mostrou integração aceitável do tecido, mesmo em situação de cicatrização aberta. As regiões regeneradas apresentaram aparência e resistência semelhantes aos tecidos circundantes em textura e cor, o que torna seu uso preferível em áreas estéticas difíceis de combinar com os enxertos palatinos<sup>73</sup>. É importante ressaltar que o uso da matriz de colágeno evita procedimentos dolorosos de colheita de tecidos e reduz a dor pós-operatória<sup>74</sup>.

Estudos com o objetivo de avaliar a eficácia do Mucograft® versus fechamento com outras terapias para regeneração óssea já foram realizados com êxito em modelos animais<sup>75</sup>. Esse fato corrobora a factibilidade de estudar o efeito da redução da retração cicatricial em palato de ratos com o uso do Mucograft® versus outras terapias.

### 13-JUSTIFICATIVA e RELEVÂNCIA

As técnicas cirúrgicas descritas têm como objetivo principal o desenvolvimento normal da fala. Como objetivo secundário, temos o desenvolvimento normal da maxila. Contudo, alguns dos estudos que mostram os melhores resultados da fala e reposicionamento velofaríngeo são obtidos com técnicas que desnudam o palato anterior e que potencialmente prejudicam o desenvolvimento maxilar. <sup>5-8,48,49,53,76-78</sup>

O objetivo deste trabalho é testar o uso da matriz dérmica acelular (mucograft®), já consolidada na literatura<sup>70-73</sup>, como ferramenta para reduzir a retração cicatricial do palato e avaliar se tem potencial para reduzir a diminuição do crescimento maxilar em ratos com área cruenta no palato – ainda não descrito na literatura. Com isso, será possível propor e testar protocolos e técnicas cirúrgicas para correção de fenda palatina em crianças que melhorem a função da fala com menor risco de limitar o crescimento da maxila.

### 13-HIPÓTESES

***Nula:***

O uso da MD, em um modelo experimental de palatoplastia em ratos não altera as dimensões das cicatrizes palatais em comparação a animais submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, porém com fechamento da ferida por segunda intenção sem uso da matriz.

***Alternativa:***

O uso da MD, em um modelo experimental de palatoplastia em ratos altera as dimensões das cicatrizes palatais em comparação a animais submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, porém com fechamento da ferida por segunda intenção sem uso da matriz.

## **13-OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO PRINCIPAL***

Testar o uso da MD, em um modelo experimental de palatoplastia como ferramenta para redução de complicações na cicatrização da mucosa palatal desnuda.

### ***OBJETIVOS SECUNDÁRIOS***

- Comparar alterações das dimensões das cicatrizes palatais dos animais tratados com uso da MD em relação a animais com fechamento da ferida por segunda intenção;
- Avaliar comparativamente o tamanho da maxila pré-operatória e pós-eutanásia de ambos os grupos com um paquímetro.
- Avaliar o aspecto macroscópico da cicatriz e suas variantes como necrose, perfuração e cicatriz incompleta.
- Comparar grau de dor no pós-operatório dos animais tratados com uso da MD em relação a animais com fechamento da ferida por segunda intenção.
- Avaliar a presença de intercorrências hemorrágicas em pós-operatório.

## 10-REFERÊNCIAS

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011 Mar;12(3):167–78.
2. Mai CT, Cassell CH, Meyer RE, Isenburg J, Canfield MA, Rickard R, et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet].* 2014 Nov;100(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399767>
3. Braithwaite F. Some observations on cleft palate surgery. In: Schuchardt K, editor. *Operations of clefts of the hard and soft palate, treatment of patients with clefts of the lip, alveolus and palate.* Stuttgart: Thieme; 1966.
4. Baillie L, Sell D. Benchmarking Speech, Velopharyngeal Function Outcomes and Surgical Characteristics Following the Sommerlad Protocol and Palate Repair Technique. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2020 Oct;57(10):1197–215.
5. Froes Filho R, Collares M, Pinto R. Comparing three palatoplasty techniques to elongate the soft palate: a morphometric study. *Rev Soc Bras Cir Craniomaxilofacial TI -.* 2008;11(2):55-61 ST-Comparing three palatoplasty techniques to elongate the soft palate: a morphometric study.
6. Iwasaki H, Kudo M, Yamamoto Y. Influences of palatoplasty by the push-back procedure on craniofacial morphology and growth. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2012 Dec;40(8):638–46.
7. Tome W, Yashiro K, Otsuki K, Kogo M, Yamashiro T. Influence of Different Palatoplasties on the Facial Morphology of Early Mixed Dentition Stage Children With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2016 Mar;53(2):28–33.
8. Dissaux C, Grollemund B, Bodin F, Picard A, Vazquez MP, Morand B, et al. Evaluation of 5-year-old children with complete cleft lip and palate: Multicenter study. Part 2: Functional results. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2016 Feb;44(2):94–103.
9. Mann RJ, Martin MD, Eichhorn MG, Neaman KC, Sierzant CG, Polley JW, et al. The Double Opposing Z-Plasty Plus or Minus Buccal Flap Approach for Repair of Cleft Palate: A Review of 505 Consecutive Cases. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Mar;139(3):735–44.
10. Tanaka SA, Mahabir RC, Jupiter DC, Menezes JM. Updating the epidemiology of isolated cleft palate. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2013 Apr;131(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542294>
11. Collares MVM, Westphalen ACA, Costa TCD, Goldim JR. Cleft lip and palate: incidence and prevalence of this pathology at the Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS-Brazil. *Rev AMRIGS.* 1995;39(3):6.
12. Silva Filho, O.G.; Ferrari Junior, F.M.. *Fissuras lábio palatais: considerações embriológicas.* Bauru: Hospital de Pesquisa e Re-abilitação de Lesões Lábio-Palatais da USP. 1990;58.
13. Andersen PF. Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7(7):50–3.
14. van Aalst JA, Kolappa KK, Sadove M. MOC-PSSM CME article: Nonsyndromic cleft palate. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2008 Jan;121(1 Suppl). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182955>

15. Marks MWMC. Fundamentals of plastic surgery [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. Available from: <http://dx.doi.org/>
16. Nguyen DC, Patel KB, Parikh RP, Skolnick GB, Woo AS. Five surgical maneuvers on nasal mucosa movement in cleft palate repair: A cadaver study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* [Internet]. 2016 Jun;69(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105546>
17. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF.. Genética dos distúrbios com herança multifatorial. In: THOMPSON JS, THOMPSON MW, editors. *Genética Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 290–249.
18. Procházková J, Vinsová J. Craniofacial morphology as a marker of predisposition to isolated cleft palate. *J Craniofac Genet Dev Biol* [Internet]. 1995 Sep;15(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8642056>
19. Burdi AR, Silvey RG. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J* [Internet]. 1969 Jan;6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5251435>
20. Eto K, Blakdinaronk A, King CTG, Johnston MC., Suppression of cleft lip formation in A/J mice following administration of X-irradiation and cyclophosphamide on gestacional day 10. *Teratology*. 1975;11:16A.
21. Johnston MC. Animal models for craniofacial disorders: a critique. *Prog Clin Biol Res*. 1980;46:33–8.
22. Sandham A. Embryonic facial vertical dimension and its relationship to palatal shelf elevation. *Early Hum Dev*. 1985 Dec;12(3):241–5.
23. Carter CO. Genetics of common disorders. *Br Med Bull* [Internet]. 1969 Jan;25(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5782759>
24. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* [Internet]. 1976 Jan;32(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/769886>
25. Fraser FC. The multifactorial/threshold concept -- uses and misuses. *Teratology* [Internet]. 1976 Dec;14(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1033611>
26. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet*. 1965;29(1):51–76.
27. Millard DR, McNeill KA. The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. *Cleft Palate J*. 1965 Oct;2:384–8.
28. Modolin MLA, Cerqueira EMM. Etiopatogenia. In: ALTMANN EBC, editor. *Fissuras Labiopalatinas*. Carapicuíba: Ed. Pró-Fono; 1993. p. 25–30.
29. Pick JB, Evans CA. Growth inhibition and occurrence of cleft palates due to hypervitaminosis A. *Experientia*. 1981 Nov 15;37(11):1189–91.
30. Capelozza, Filho L; Miranda E; Alvares ALG; Rossato C; Vale DMV; Janson GRP, et al. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras lábio-palatais. *Rev Bras Cir*. 1987;77(4):233–230.
31. Capelozza Filho L; Alvares ALG; Rossato C; Vale DMV; Janson GRP; Beltrami LER. Conceitos vigentes na etiologia das fissuras labiopalatinas. *Rev Bras Cir*. 1988;78(4):233–40.
32. Gordon JE, Shy CM. Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. *Arch Environ Health*. 1981 Oct;36(5):231–221.

33. Saxén I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors. *Int J Epidemiol.* 1974 Sep;3(3):263–70.
34. McComb H. Cleft lip and palate: new directions for research. *Cleft Palate J.* 1989 Apr;26(2):145–7.
35. McWilliams BJ, Randall P, LaRossa D, Cohen S, Yu J, Cohen M, et al. Speech characteristics associated with the Furlow palatoplasty as compared with other surgical techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1996 Sep;98(4):619.
36. Evans D, Renfrew C. The timing of primary cleft palate repair. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1974;8(1–2):153–5.
37. Dalston RM. Timing of cleft palate repair: a speech pathologist's viewpoint. *Probl Plast Reconstr Surg.* 1992;2(1):30–8.
38. Kaplan EN. Cleft palate repair at three months? *Ann Plast Surg.* 1981 Sep;7(3):179–90.
39. Desai SN. Early cleft palate repair completed before the age of 16 weeks: observations on a personal series of 100 children. *Br J Plast Surg.* 1983 Jul;36(3):300–4.
40. Copeland M. The effects of very early palatal repair on speech. *Br J Plast Surg.* 1990 Nov;43(6):676–82.
41. Nunn DR, Derkay CS, Darrow DH, Magee W, Strasnick B. The effect of very early cleft palate closure on the need for ventilation tubes in the first years of life. *The Laryngoscope.* 1995 Sep;105(9 Pt 1):905–8.
42. Peltomäki T, Vendittelli BL, Grayson BH, Cutting CB, Brecht LE. Associations between severity of clefting and maxillary growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated with infant orthopedics. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2001 Nov;38(6):582–6.
43. Randall P, LaRossa DD, Fakhraee SM, Cohen MA. Cleft palate closure at 3 to 7 months of age: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1983 May;71(5):624–8.
44. Ortiz-Monasterio F, Serrano A, Barrera G, Rodriguez-Hoffman H, Vinageras E. A study of untreated adult cleft palate patients. *Plast Reconstr Surg.* 1966 Jul;38(1):36–41.
45. Boo-Chai K. The unoperated adult bilateral cleft of the lip and palate. *Br J Plast Surg.* 1971 Jul;24(3):250–7.
46. Bardach J, Klausner EC, Eisbach KJ. The relationship between lip pressure and facial growth after cleft lip repair: an experimental study. *Cleft Palate J.* 1979 Apr;16(2):137–46.
47. Bardach J. The influence of cleft lip repair on facial growth. *Cleft Palate J.* 1990 Jan;27(1):76–8.
48. Rudolph W. Follow-up investigations on operated cleft palates. *Int J Oral Surg.* 1978 Aug;7(4):281–5.
49. Kremenak CR, Huffman WC, Olin WH. Growth of maxillae in dogs after palatal surgery. I. *Cleft Palate J.* 1967 Jan;4:6–17.
50. Hellquist R, Pontén B, Skoog T. The influence of cleft length and palatoplasty on the dental arch and the deciduous occlusion in cases of clefts of the secondary palate. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1978;12(1):45–54.
51. LaRossa D. The state of the art in cleft palate surgery. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2000 May;37(3):225–8.

52. Marsh JL, Grames LM, Holtman B. Intravelar veloplasty: a prospective study. *Cleft Palate J*. 1989 Jan;26(1):46–50.
53. Pigott RW, Albery EH, Hathorn IS, Atack NE, Williams A, KH, et al. A comparison of three methods of repairing the hard palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2002 Jul;39(4):383–91.
54. Bardach J. Two-Flap palatoplasty: Bardach's technique. *Oper Tech Plast Reconstr Surg*. 1995;2(4):211–4.
55. Delaire J, Precious D. Avoidance of the use of vomerine mucosa in primary surgical management of velopalatine clefts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Dec;60(6):589–97.
56. Tovo AH, Prietsch JR, Collares MV. Tomographic Assessment of Bone Formation After the Collares Technique of Gingivoperiosteoplasty in Patients With Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2016 Jan;53(1):47–56.
57. Furlow LT. Cleft palate repair by double opposing z-plasty. *Oper Tech Plast Reconstr Surg*. 1995;2(4):223–32.
58. Kim T, Ishikawa H, Chu S, Handa A, Iida J, Yoshida S. Constriction of the maxillary dental arch by mucoperiosteal denudation of the palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2002 Jul;39(4):425–31.
59. Paniagua LM, Signorini AV, Costa SS, Collares MV, Dornelles S. Comparison of videonasoscopy and auditory-perceptual evaluation of speech in individuals with cleft lip/palate. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Jul;17(3):265–73.
60. Rohrich RJ, Byrd HS. Optimal timing of cleft palate closure. Speech, facial growth, and hearing considerations. *Clin Plast Surg*. 1990 Jan;17(1):27–36.
61. Witzel MA, Salyer KE, Ross RB. Delayed hard palate closure: the philosophy revisited. *Cleft Palate J*. 1984 Oct;21(4):263–9.
62. Searls JC, Biggs DR. Surgically Induced Maxillary Growth Inhibition in Rats. <https://cleftpalatejournal.pitt.edu/ojs/cleftpalate> [Internet]. 1974 Jan 1;11. Available from: <https://cleftpalatejournal.pitt.edu/ojs/cleftpalate/article/view/497>
63. Meng T, Shi B, Huang X, Zheng Q, Wang Y, Wu M, et al. Roles of different areas of palatine bone denudation on growth and development of the maxilla and dental arch: an experimental study. *J Craniofac Surg*. 2007 Mar;18(2):391–8.
64. Alberius P. Cranial suture growth as correlated with weight gain in rabbits. *Arch Oral Biol*. 1987;32(9):637–41.
65. Kim T., Chu S., Ishikawa H. Influence of scar tissue and periosteum on the palatal growth. *Hokkaido J Dent Sci TI*. 1999;2:21-30 ST-Influence of scar tissue and periosteum on the palatal growth.
66. Shi B, Song Q, Huang X. [Maxillary growth following tissue engineered oral mucosal implantation on mucoperiosteal denudated palate process in young rat]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi West China J Stomatol*. 2003 Aug;21(4):255–8.
67. Barutca SA, Aksan T, Usçetin I, Sahin D, Akan M. Effects of palatine bone denudation repair with periosteal graft on maxillary growth: an experimental study in rats. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2014 Jan;42(1):1–7.



68. Ghanaati S, Schlee M, Webber MJ, Willershausen I, Barbeck M, Balic E, et al. Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic. *Biomed Mater Bristol Engl*. 2011 Feb;6(1):178–6041.
69. De Santis D, Cucchi A, de Gemmis A, Nocini Pier F. New collagen matrix to avoid the reduction of keratinized tissue during guided bone regeneration in postextraction sites. *J Craniofac Surg*. 2012 May;23(3):186–9.
70. Stankovic D, Labudovic-Borovic M, Radosavljevic R, Marinkovic M, Isenovic ER. Use of acellular collagen matrix for the closure of the open oral wound in bone regeneration. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018 Nov;119(5):446–9.
71. Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival graft: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Nov;27(11):125–33.
72. Schmitt CM, Tudor C, Kiener K, Wehrhan F, Schmitt J, Eitner S, et al. Vestibuloplasty: porcine collagen matrix versus free gingival graft: a clinical and histologic study. *J Periodontol*. 2013 Jul;84(7):914–23.
73. Nevins M, Nevins ML, Kim SW, Schupbach P, Kim DM. The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011 Aug;31(4):367–73.
74. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Oct;36(10):868–76.
75. Basudan A, Babay N, Ramalingam S, Nooh N, Al-Kindi M, Al-Rasheed A, et al. Efficacy of Mucograft vs Conventional Resorbable Collagen Membranes in Guided Bone Regeneration Around Standardized Calvarial Defects in Rats: An In Vivo Microcomputed Tomographic Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36 Suppl:109–21.
76. Zheng ZW, Fang YM, Lin CX. Isolated Influences of Surgery Repair on Maxillofacial Growth in Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;74(8):1649–57.
77. Leow AM, Lo LJ. Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Med J*. 2008 Aug;31(4):335–45.
78. Mars M, Houston WJ. A preliminary study of facial growth and morphology in unoperated male unilateral cleft lip and palate subjects over 13 years of age. *Cleft Palate J*. 1990 Jan;27(1):7–10.

### **13-CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nosso estudo vem somar ao arsenal terapêutico do tratamento da fenda palatina. Destacamos a possibilidade do uso da matriz dérmica como opção para redução da retração cicatricial resultante das técnicas cirúrgicas para correção de fenda palatina. Contudo, novos estudos - em humanos - são necessários para comprovar a real aplicabilidade da matriz dérmica para este fim.

### 13- PERSPECTIVAS

O projeto aprovado previa um estudo experimental para testar o uso da matriz dérmica acelular (MUCOGRAFT®); como ferramenta para reduzir a retração cicatricial, e avaliar seu potencial para diminuir o dano ao crescimento maxilar, em ratos com área cruenta no palato. Nossa hipótese foi comprovada, alcançando os objetivos principal e secundários do estudo.

Com este estudo geramos dados de qualidade, possibilitando propor projetos clínicos nesta mesma linha de pesquisa. Esse é o caminho inicial para testar novos protocolos e técnicas cirúrgicas que mantenham a função da fala como objetivo primordial, mas com menor risco de limitar o crescimento facial, quando da correção da fenda palatina.

Os autores estão iniciando um novo projeto, um ensaio clínico em humanos, como sequência natural da linha de pesquisa e servirá como base para o doutoramento do aluno Eduardo Madalosso Zanin.

## ANEXOS

## a. ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO



## HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

## Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

## Carta de Aprovação

Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.

**Projeto:** 2020/0200

**Título:** Efeitos Da Desnudação Do Osso Palatino Com Enxerto Matriz Dérmica No Crescimento Maxilar: Um Estudo Experimental Em Ratos

**Pesquisador Responsável:** **MARCUS VINICIUS MARTINS COLLARES**

**Equipe de Pesquisa:**

EDUARDO MADALOSSO ZANIN

NICOLAS ENDRIGO ARPINI

DANIELE WALTER DUARTE

**Data de Aprovação:** 27/05/2020

**Data de Término:** 06/12/2022

Espécie/Linhagem	Sexo/Idade	Quantidade	Data Reunião	Documento
RATO HETEROGÊNICO	M/21 Dia(s)	24	26/05/2020	Projeto
RATO HETEROGÊNICO	F/80 Dia(s)	3	26/05/2020	Projeto

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.



Assinado digitalmente por:  
PATRICIA ASHTON PROLLA  
Grupo de Pesquisa e Pós-graduação  
28/05/2020 23:00:21

Assinatura digitalizada por: [patricia.ashton@ufrgs.br](mailto:patricia.ashton@ufrgs.br)

## b. ANEXO 2 – RAT GRIMACE SCALE



National Centre  
for the Replacement  
Refinement & Reduction  
of Animals in Research

## The Rat Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in rats.

The specific facial action units shown below have been used to generate the Rat Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can be used as part of a clinical assessment.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

	Not present "0"	Moderately present "1"	Obviously present "2"
<b>Orbital tightening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Closing of the eyelid (narrowing of orbital area)</li> <li>A wrinkle may be visible around the eye</li> </ul>			
<b>Nose/cheek flattening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Flattening and elongation of the bridge of the nose</li> <li>Flattening of the cheeks (potentially sunken look)</li> </ul>			
<b>Ear changes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ears curl inwards and are angled forward to form a 'pointed' shape</li> <li>Space between the ears increases</li> </ul>			
<b>Whisker change</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Whiskers stiffen and angle along the face</li> <li>Whiskers may 'clump' together</li> <li>Whiskers lose their natural 'downward' curve</li> </ul>			

Read the original paper:  
Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JCS, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS. 2011. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain* 7: 55. doi:10.1186/1744-8069-7-55

For guidance on using the Rat Grimace Scale, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: [www.nc3rs.org.uk/grimacescales](http://www.nc3rs.org.uk/grimacescales)  
To request copies of this poster, please email: [enquiries@nc3rs.org.uk](mailto:enquiries@nc3rs.org.uk)  
The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at: [www.nc3rs.org.uk/resources](http://www.nc3rs.org.uk/resources)  
Images kindly provided by Dr Jeffrey Mogil, McGill University

**C. ANEXO 3 - PROJETO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Efeitos da desnudação do osso palatino com enxerto matriz dérmica no crescimento maxilar: um estudo experimental em ratos

**Aluno:** Eduardo Madalosso Zanin

**Orientar / Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Marcus Vinícius Martins Collares

Porto Alegre, 2021.

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>1</b>
<b>2- JUSTIFICATIVA.....</b>	
<b>3 - REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
3.1. EMBRIOLOGIA E ANATOMIA DO PALATO .....	15
3.2 ETIOPATOGENIA DA FISSURA PALATINA .....	44
3.3 MANEJO DA FISSURA PALATINA.....	19
3.4 MODELOS EXPERIMENTAIS DE PALATOPLASTIA EM RATOS.....	
3.5 APLICAÇÕES DA MATRIZ DÉRMICA E EFEITOS NA CICATRIZAÇÃO.....	
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
5.1 DELINEAMENTO.....	51
5.2 LOCAIS DE REALIZAÇÃO .....	51
5.3 ANIMAIS EXPERIMENTAIS .....	51
5.4 MATRIZ DÉRMICA .....	52
5.5 MODELO CIRÚRGICO.....	52
5.6 GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	53
5.7 AVALIAÇÕES DAS AMOSTRAS .....	56
<b>5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	
<b>5.9 CRONOGRAMA.....</b>	
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>

## 2 – JUSTIFICATIVA e RELEVÂNCIA

O manejo da Fissura Palatina tem como alicerce a terapia cirúrgica. O objetivo primário da palatoplastia é o restabelecimento da fala normal, sem comprometimento do crescimento facial ou piora da hipoplasia maxilar. A finalidade do tratamento cirúrgico desta entidade não se restringe ao restabelecimento da anatomia do palato. É fundamental promover uma adequada função velofaríngea, para que propicie as condições necessárias à produção apropriada da fala. A capacidade de separar a orofaringe da nasofaringe é crucial para a produção da fala. O palato se eleva durante a produção de qualquer som, precisando de pressão positiva na orofaringe. O músculo levantador do véu palatino é o principal responsável por este movimento. Se a função da musculatura palatina não for corrigida, gera uma insuficiência velofaríngea, que resulta em hipernasalidade, associada frequentemente a uma voz rouca, em razão da dificuldade em direcionar o fluxo de ar pela via fisiológica.<sup>1</sup>

O impacto da fissura palatina na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias pode ser severo e, por este motivo, além do cuidado médico e da correção cirúrgica do defeito, o suporte emocional e o acompanhamento psicológico fazem parte fundamental do tratamento. A abordagem e o cuidado deste tipo de paciente devem ter um enfoque multidisciplinar, incluindo as áreas de fonoaudiologia, cirurgia, psicologia, genética, otorrinolaringologia, odontologia, pediatria e assistência social.<sup>2</sup>

As técnicas cirúrgicas descritas têm como objetivo principal o desenvolvimento normal da fala. Como objetivo secundário, temos o desenvolvimento normal da maxila. Contudo, alguns dos estudos que mostram os melhores resultados da fala e reposicionamento velofaríngeo são obtidos com técnicas que desnudam o palato anterior e que potencialmente prejudicam o desenvolvimento maxilar.<sup>3-12</sup>

O objetivo deste trabalho é testar o uso da MATRIZ DÉRMICA acelular (MUCOGRAFT®), já consolidada na literatura<sup>13-16</sup>, como ferramenta para reduzir a retração cicatricial do palato e avaliar se tem potencial para reduzir a diminuição do crescimento maxilar em ratos com área cruenta no palato – ainda não descrito na literatura. Com isso, será possível propor e testar protocolos e técnicas cirúrgicas para correção de fenda palatina em crianças que melhorem a função da fala com menor risco de limitar o crescimento da maxila.



### 3 - REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1.1 *Epidemiologia do Palato*

A fissura labiopalatina afeta aproximadamente 1 de cada 700 nascidos vivos<sup>1</sup>, sua incidência varia amplamente dependendo da origem geográfica, da raça, do grupo étnico e das exposições ambientais. Nos Estados Unidos 5,9 de cada 100.000 nascidos vivos tem fissura palatina isolada; 5,6 fissuras labiopalatina e 3,1 fissura labial<sup>2</sup>. Internacionalmente tem sido descrita uma incidência de fissura palatina ao redor de 4,5 de cada 100.000 nascidos vivos<sup>17</sup>.

O orientador do presente trabalho, Collares, em 1995, em levantamento realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, revendo registros de nascimentos ocorridos neste hospital no período de fevereiro de 1983 a julho de 1993 estimou a prevalência de um caso para cada 757,7 nascimentos (entre nativos e natimortos). Encontrou incidência maior para os casos de fissuras envolvendo lábio e palato; e dos casos de fissuras unilaterais, o lado esquerdo esteve mais envolvido.<sup>18</sup>

No que tange ao gênero, o sexo masculino é mais comumente afetado pela fissura de lábio e/ou palato, numa proporção de 2:1, apresentando também manifestações mais graves. O sexo feminino é mais comumente e gravemente afetado pela fissura palatal isolada, numa proporção de 1,5:1<sup>19,20</sup>.

#### 3.1.2 *Embriologia do Palato*

Embriologicamente, o nariz, o lábio e o palato são divididos em palato primário e secundário. A fusão do palato primário está completa na 6 semana de gestação e as estruturas que irão se formar a partir dele são o nariz, o lábio, o pro-lábio e a pré-maxila. O palato secundário formará o palato duro e o palato mole a partir da fusão de duas proeminências maxilares que inicia a partir do forame incisivo e segue posteriormente até a úvula. A fusão do palato secundário está completa em torno da vigésima semana de gestação.<sup>1,21</sup>

### 3.1.3 Anatomia do Palato

O palato normal é dividido em orofaringe e nasofaringe. É composto do palato mole e palato duro. O palato duro é recoberto por uma membrana mucosa densa que adere intimamente ao periósteo adjacente criando uma cobertura mucoperiosteal das estruturas ósseas orais. A superfície nasal também é recoberta pela mesma membrana. O vômer do septo nasal está fusionado à linha média.<sup>17,18</sup>

O palato duro mantém as dimensões e a projeção anterior das estruturas maxilofaciais. Já o palato mole funciona como uma valva muscular ativa conhecida como esfíncter velofaríngeo. Esse esfíncter tem a função de levantar o palato mole contra a parede faríngea posterior separando dinamicamente o nariz da boca. Esse movimento auxilia em funções como a respiração, deglutição, sopro e fonação. Os músculos que compõem o palato mole são o levantador do véu palatino, tensor do véu palatino, palatoglossos, palatofaríngeo e úvula. O tensor e o levantador palatino exercem função na abertura da tuba de Eustáquio aerando a orelha média e prevenindo a recorrência de otite média.<sup>20,22</sup>

É fundamental entender a anatomia normal da musculatura do véu palatino e a malformação secundária destas estruturas anatômicas em todas as fissuras palatinas. O véu palatino consiste em uma série de camadas com componentes característicos<sup>23</sup>:

1. Uma camada de mucosa oral constituída principalmente por tecido glandular
2. Uma camada muscular média, constituída por fibras longitudinais do músculo da úvula e fibras transversais do músculo levantador do véu palatino
3. Uma camada anterossuperior, constituída pelo músculo tensor do véu palatino
4. Uma camada posteroinferior, constituída pela úvula
5. Uma camada de mucosa nasal

Normalmente o músculo levantador do véu palatino origina-se no ápice da parte petrosa do osso temporal e na parte medial da trompa auditiva<sup>24</sup>; suas fibras dirigem-se de forma oblíqua para se juntar ao nível da linha média com o músculo contralateral, inserindo-se finalmente na aponeurose palatina e formando uma banda através da metade posterior do palato mole. Sua contração

movimenta o palato mole superior e posteriormente, entrando em contato com a parede posterior da faringe para constituir o fechamento do esfíncter velofaríngeo.

A vascularização do palato está determinada basicamente pelas artérias palatinas maior e menor, ramos da artéria palatina descendente, e pela artéria tonsilar ramo da artéria facial. A artéria palatina maior emerge pelo forâmen palatino maior, dirigindo-se anteromedialmente para irrigar o palato duro; por outro lado, a artéria palatina menor passa pelo forâmen palatino menor em direção posteromedial para dar irrigação ao palato mole. A inervação está determinada pelos nervos palatinos maior e menor, que acompanham respectivamente o trajeto das artérias previamente descritas, e pelo plexo faríngeo.

Na fissura palatina, a inserção do músculo levantador ao nível da linha média está interrompida, gerando uma orientação e inserção aberrante das fibras musculares na borda posterior do palato duro, com aderências anormais ao músculo tensor do véu palatino. Como consequência, o músculo estende-se longitudinalmente na borda da fissura, resultando numa contração ineficaz e incapaz de ocluir o palato contra a faringe posterior, permitindo um escape de ar pelo nariz durante a fala, gerando assim a nasalidade característica desta entidade. Adicionalmente, devido à fusão anormal com o músculo tensor do véu palatino, a função deste último na assistência do funcionamento da trompa auditiva acaba prejudicada, contribuindo assim na patologia otológica característica da fissura palatina. <sup>1,20</sup>

### **3.2 Etiopatogenia da Fissura Palatina**

Existem diversos trabalhos realizados em todo o mundo sobre a etiologia das fissuras palatais, contudo este assunto permanece um tema polêmico.

Acredita-se que a fissura palatina isolada é etiologicamente diferente da fissura labial com ou sem envolvimento do palato. Entretanto, é provável a mescla dos fatores etiopatogenéticos das fissuras labiais e palatinas.

É provável a existência de um componente genético – alterações gênicas, cromossômica, agentes virais e teratogênicos - somado a influências ambientais em graus variados. <sup>24</sup>

Descrito por Prochazkova & Vinsova, a distância através da qual a migração dos processos nasais deve decorrer pode ser um fator para a ocorrência dessa condição. Essa distância pode variar conforme a estrutura básica e o formato da face. <sup>25</sup>

A velocidade de movimentação destes processos nasais pode explicar a suscetibilidade a fissuras. Processo esse que pode ser alterado por determinados teratógenos. Essa teoria também justificaria a diferença entre gênero da incidência e gravidade das fissuras, dado que em embriões femininos essa velocidade é menor<sup>26</sup>.

Na mesma linha de pensamento, a direção do crescimento, uma correta justaposição e a migração das células da crista neural também são fatores para o crescimento normal da face. <sup>27,28</sup>

A Fenda palatina isolada é atribuída a um distúrbio da fusão normal dos processos palatinos entre si, com o septo nasal e/ou com o palato primário. A persistência da língua durante esse processo parece resultar em fissura do palato secundário. <sup>29</sup>

As fissuras faciais podem ocorrer como malformações isoladas ou associadas a síndromes genéticas com herança mendeliana, síndromes com malformações múltiplas ou síndromes que resultam de aberrações cromossômicas. <sup>30-33</sup>

Existe evidência científica para diversos fatores ambientais associados a ocorrência de fenda labial e palatina como aspectos morfológicos maternos, estresse, infecções, perfil nutricional, químicos, hormonais, dentre outros. <sup>12,34-41</sup>

### **3.3. Manejo da Fissura Palatina**

Inicialmente, na criança nascida com fenda palatina, deve-se avaliar síndromes associadas e seus potenciais comorbidades. Essa abordagem deve ser multidisciplinar. Atenção especial deve ser dada à alimentação do neonato, já que a inabilidade de realizar sucção pode impedi-lo de amamentar com eficiência. Eventualmente dispositivos de auxílio podem ser necessários. A equipe deve ser composta, tradicionalmente, por cirurgião craniomaxilofacial, otorrinolaringologista, fonoaudiólogo, dentista, psicólogo, assistente social, geneticista e pediatra.

O tratamento da fenda palatina é cirúrgico. O objetivo principal da palatoplastia é a fala normal, obtida através da restauração da função plena do esfíncter velofaríngeo. Com a cirurgia também espera-se tratar doenças otológicas, normalizar crescimento dentofacial e evitar a ocorrência de fístula palatal. De modo a obter o resultado descrito, o fechamento deve ser em três camadas: nasal, muscular e mucosa oral. As técnicas descritas são diversas e não há consenso do padrão-ouro.<sup>42</sup>

Quanto ao melhor momento da realização da cirurgia, as evidências e práticas atuais levam a realização do tratamento cirúrgico com 10 a 12 meses de vida na criança com desenvolvimento normal.<sup>43-48</sup>

O reparo precoce beneficia o desenvolvimento normal da fala<sup>49</sup>, enquanto o reparo tardio beneficia o crescimento maxilofacial, uma vez que esse está completo somente aos 5 anos de vida.<sup>50</sup>

#### **3.3.1 Desenvolvimento Maxilar**

Sabe-se que a palatoplastia afeta o desenvolvimento maxilar acarretando sintomas odontológicos e estéticos. Análises cefalométricas de adultos que não realizaram a terapia cirúrgica evidenciam crescimento normal e dimensões normais<sup>51,52</sup>. Existe evidência mostrando que o fechamento da fenda labial pode alterar o crescimento maxilar, mas tudo indica que o principal fator é o fechamento da fenda palatal.<sup>53,54</sup>

O crescimento transversal da maxila é estreitado em pacientes submetidos a cirurgia em questão. Os principais fatores para esse acontecimento são o crescimento intrínseco maxilar diminuído e a cicatriz cirúrgica resultante. Também pode haver um crescimento sagital diminuído<sup>3,4</sup>. Há evidências de que a gravidade da fenda pode agravar a hipoplasia maxilar<sup>49,55</sup>.

### **3.3.2 Técnica Cirúrgica**

Atualmente há variações de reparo do palato duro envolvendo retalhos mucoperiosteais, e incluem a palatoplastia à Von Langenbeck, à Veau-Wardill-Kilner, a palatoplastia com dois retalhos a qual é creditada à Bardach e o retalho de vômer. Existem inúmeras técnicas para o tratamento do palato mole, descreveremos algumas.

#### **3.3.2.1 Palato Duro**

##### **3.3.2.1.1 Palatoplastia à Von Langenbeck**

Usada para fechamento de fendas envolvendo palato mole e palato duro.

É realizado incisões de relaxamento ao longo da borda lateral do palato duro, incisões iniciam anteriormente próximo à linha de sutura palatomaxilar e percorrem posteriormente medial à crista alveolar. Finaliza-se a incisão lateralmente ao hámulo, aproximadamente um cm posterior à grande tuberosidade do alvéolo. A mucosa ao longo das bordas da fenda também é incisada. Todo retalho mucoperiosteal é então descolado da superfície do palato duro. Deve-se atentar aos dois feixes neurovasculares. Então um retalho mucoperiosteal bipediculado é criado nos dois lados da fenda. A porção nasal da fenda é fechada por primeiro usando a mucosa redundante das incisões ao longo da borda da fenda. O músculo é então aproximado realizando uma veloplastia intravelar. O retalho mucoperiosteal bipediculado é então aproximado para cobrir a superfície oral da fenda. Esta técnica funciona de maneira adequada para defeitos incompletos do palato secundário sem a presença de fenda labial ou alveolar.<sup>56,57</sup>

##### **3.3.2.1.2 Palatoplastia à Veau-Wardill-Kilner ou V-Y puschback**

Usada para fechamento de fendas envolvendo palato mole e palato duro.

É uma modificação do reparo descrito por von Langenbeck. O mesmo retalho descrito previamente é usado, então o pedículo superior é dividido deixando um retalho nos dois lados da fenda palatina, estes são irrigados pela artéria palatina posteriormente. Os retalhos são então aproximados em um fechamento no formato de V-Y na parte anterior livre para alongar o palato mole.

Esse reparo permite ganho em comprimento do palato e, teoricamente, melhora a função do esfíncter velofaríngeo. No entanto, o custo desse aumento em diâmetro é o palato desnudo anteriormente na superfície oral, fato que pode estar associado a diminuição do crescimento do terço médio da face em pacientes com fenda palatina.<sup>5,56,57</sup>

Um estudo recente retrospectivo comparou a quantidade de palato desnudo e o desfecho em três técnicas de fechamento do palato duro. Foram comparadas as técnicas Veau-Wardill-Kilner (maior quantidade de palato desnudo), a von Langenbeck (menos área de palato desnudo) e uma variação da von Langebeck (menor área de palato desnudo). O resultado sugere que quanto menor a área de palato desnudo melhor o crescimento maxilar. Contudo, esse estudo não comprovou se esse crescimento diminuído se deve ao palato desnudo em si, o qual cicatriza por segunda intenção, ou pela extensão do retalho mucoperiosteal utilizado para fechamento do palato anterior desnudo.<sup>5</sup>

### ***3.3.2.1.3 Palatoplastia com dois retalhos***

A variação descrita por Bardach é utilizada para fechamento do palato primário e secundário podendo ser unilateral ou bilateral.

O retalho de mucosa anterior envolve toda mucosa oral do palato duro, incisões são feitas ao longo da borda medial da crista alveolar pela fenda alveolar e ao longo da margem da fenda palatal na junção da mucosa oral e nasal. A inclusão da mucosa palatal oral permite máxima obtenção de tecido para fechar a fenda na altura da fenda alveolar anterior. Essa técnica deixa uma área de osso desnudo nas laterais. A veloplastia intravelar é uma etapa essencial nessa técnica.<sup>58</sup>

#### **3.3.2.1.4 Collares Z-plastia nasal**

O orientador do presente trabalho, Collares, em 2008, descreveu sua técnica utilizando os melhores pontos das técnicas mais difundidas na literatura e prática<sup>22</sup>. Somou-se o menor índice de complicações pós-operatórias e o posicionamento mais anatômico da musculatura da técnica de Veau-Wardill-Kilner<sup>5,56,57</sup> modificada por Braithwaite<sup>59</sup>, com o maior alongamento da mucosa nasal promovido pela zetaplastia da técnica de Furlow<sup>60,61</sup>, criando-se uma terceira técnica, a qual foi denominada V-W-K+B+Z, cuja pretensão é pretensão obter o melhor funcionamento do palato, promovendo seu alongamento e reposicionando corretamente a musculatura do véu palatino, o mais próximo possível da parede posterior da nasofaringe.

#### **3.3.2.2 Palato Mole**

##### **3.3.2.2.1 Retalho de Vômer**

Em se tratando de uma fenda palatina completa bilateral, considerações são feitas no que diz respeito ao fechamento. Uma vez que o vômer não está conectado a nenhuma das bordas livres do palato duro e a fenda frequentemente é muito ampla para aproximação da mucosa nasal, um retalho de vômer pode ser utilizado para fechamento da mucosa nasal. Uma incisão é feita ao longo da margem livre do vômer, a qual está exposta na fenda, e dois retalhos de mucosa septal são descolados criando os retalhos de vômer. Esses retalhos são então usados para preencher a lacuna com a mucosa nasal recrutada a partir da parte inferior da borda média do palato duro.<sup>62</sup>

Essa técnica resulta em um fechamento em duas camadas da mucosa do palato duro, com baixas taxas de fístula e menos efeito no crescimento maxilar.<sup>63</sup>

##### **3.3.2.2.2 Furlow Z-plastia**

Uma zetaplastia é realizada nas superfícies oral e nasal do palato mole, mas em direções opostas. Para as duas zetaplastias o membro central é a borda da fenda, e o retalho posterior é pensado para incluir o músculo levantador do palato. Essa técnica permite o fechamento do palato mole de uma forma que a mucosa oral e nasal fecha por completo uma vez que restabelece a cinta do músculo levantador.<sup>60,61</sup>

O uso é de incisões de relaxamento para fechamento de fendas muito amplas onde a distância a ser percorrida pela zetaplastia torna-se excessivamente grande.<sup>60,61</sup>



### **3.3.2.5 Reparo do palato em dois estágios**

Técnica cirúrgica proposta por Schweckendiek e Doz, o reparo do palato em dois estágios propõe fechamento do palato mole em um mesmo momento cirúrgico do fechamento da fenda labial – entre 4 e 6 meses. O fechamento do palato duro então é realizado entre 18 e 24 meses <sup>64</sup>.

Esse fechamento postergado diminuiria o espaço da fenda com o desenvolvimento da criança resultando em uma alteração do crescimento maxilar. Contudo, estudos realizados não corroboraram essa hipótese e o desenvolvimento normal da fala mostrou-se mais difícil de alcançar. <sup>65,66</sup>

## **3.4 Modelos experimentais de desnudamento de palato em Ratos**

Seal et al. demonstrou que os ratos eram adequados para estudar o crescimento e desenvolvimento da maxila após procedimento cirúrgico<sup>67</sup>. Os ratos são fáceis de manter e seu ciclo de crescimento é curto. A maxila em ratos machos desenvolve-se mais rapidamente e o tamanho é maior que os ratos fêmeas. Fatores que afetam o desenvolvimento da maxila são de adequada observação nestes modelos. É um bom modelo para analisar as alterações conforme o esperado (relação entre os fatores e desenvolvimento da maxila) <sup>68</sup>. A mudança de peso em animais experimentais após a cirurgia não interfere no desenvolvimento dos ossos cranianos em estudo prévios<sup>69</sup>.

Kim demonstrou que seu modelo experimental em ratos é adequado para avaliação do crescimento maxilar. Seu estudo é realizado por 8 semanas a 9 semanas<sup>68,70-72</sup>.

### 3.5 Aplicações da Matriz Dérmica e Efeitos na Cicatrização

A matriz de colágeno bioabsorvível, com duas camadas e não reticulada (Mucograft®) é uma ferramenta potencial para o fechamento de feridas em situações com uma quantidade inadequada de tecidos moles. O muco enxerto foi projetado para a regeneração de tecidos moles como uma alternativa ao enxerto gengival livre autógeno e enxerto de tecido conjuntivo. A matriz é feita a partir de colágeno suíno tipo I / III com duas camadas combinadas através de um processo de entrelaçamento biofísico sem qualquer tratamento químico adicional. A camada compacta externa protege a matriz em situações de cicatrização aberta e pode ser suturada às margens da mucosa do hospedeiro. A camada esponjosa interna serve para estabilizar o coágulo sanguíneo e atua como um suporte para o crescimento de células de tecidos moles, favorecendo a cicatrização de feridas<sup>73,74</sup>.

Existem na literatura casos com bom resultado, diminuindo a retração cicatricial em adultos humanos<sup>13</sup>. Schmitt sugere que a membrana Mucograft® é uma alternativa promissora para a regeneração de mucosa queratinizada, isto é, o Mucograft® é um substituto suficiente para o enxerto gengival livre quando se trata de aumentar a mucosa queratinizada<sup>14,15</sup>. A matriz mostrou integração aceitável do tecido, mesmo em situação de cicatrização abertas. As regiões regeneradas apresentaram aparência e resistência semelhantes aos tecidos circundantes em textura e cor, o que torna seu uso preferível em áreas estéticas difíceis de combinar com os enxertos palatinos<sup>16</sup>. É importante ressaltar que o uso da matriz de colágeno evita procedimentos dolorosos de colheita de tecidos e reduz a dor pós-operatória<sup>75</sup>.

Estudos com o objetivo de avaliar a eficácia do Mucograft® em relação ao fechamento com outras terapias para regeneração óssea já foram realizados com êxito em modelos animais<sup>76</sup>. Fato esse que corrobora a factibilidade de estudar o efeito da redução da retração cicatricial em palato de ratos com o uso do Mucograft® versus outras terapias.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Testar o uso da matriz de colágeno bioabsorvível, em um modelo experimental de palatoplastia como ferramenta para redução de complicações na cicatrização da mucosa palatal desnuda.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar alterações das dimensões das cicatrizes palatais dos animais tratados com uso da matriz de colágeno bioabsorvível em relação a animais com fechamento da ferida por segunda intenção;
- Avaliar comparativamente o tamanho da maxila pré-operatória e pós-eutanásia de ambos os grupos com um paquímetro.
- Avaliar o aspecto macroscópico da cicatriz e suas variantes como necrose, perfuração e cicatriz incompleta.
- Comparar grau de dor no pós-operatório dos animais tratados com uso da matriz de colágeno bioabsorvível em relação a animais com fechamento da ferida por segunda intenção.
- Avaliar a presença de intercorrências hemorrágicas em pós-operatório.

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento**

Estudo experimental.

### **5.2 Locais de realização**

O presente estudo será desenvolvido no Laboratório de Embriologia e Diferenciação Celular, na Unidade de Experimentação Animal e na Unidade de Patologia Experimental, localizados no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### **5.3 Animais experimentais**

Serão utilizados ratos, *Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia da linhagem Wistar, Peso de 50 a 100g, 3 semanas conforme modelo proposto por Kim descrito previamente na literatura<sup>68,70-72,77</sup>, obtidos conforme os critérios

da Unidade de Experimentação Animal do HCPA. Os animais serão ratos, machos, jovens.

Serão utilizadas 3 fêmeas com ninhadas padronizadas de 8 machos. Estas fêmeas serão eutanasiadas por sobredosagem de anestésico inalatório após o desmame da ninhada.

Os ratos serão alojados na UEA-HCPA, conforme padrão de utilização desta unidade, em grupos de 2 a 4 animais onde receberão ração comercial e água *ad libitum*, sob temperatura (20 – 24 C) e umidade relativa do ar (40 - 60%) controladas e fotoperíodo de 12/12 horas. Os procedimentos *in vivo* serão realizados conforme a legislação vigente no Brasil, Lei 11.794 (Diário Oficial da União - 08/10/2008), que estabelece Procedimentos para o Uso Científico de Animais e regulamenta o registro dos Biotérios e Centros de Experimentação. Todos os procedimentos são embasados na Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos – DBCA (2016). Os procedimentos seguirão a resolução normativa 33/2016 do CONCEA. Os procedimentos de finalização seguem as normas indicadas pelas Diretrizes da Prática de Eutanásia do CONCEA (Rn 37/2018).

#### **5.4 Matriz Dérmica**

Os animais serão tratados com uso da matriz de colágeno bioabsorvível, com duas camadas e não reticulada (Mucograft®) em região de incisão com exposição óssea em palato. Serão avaliados com 9 semanas de pós-operatório, ou 12 semanas de vida, correspondendo a idade adulta do ser humano, onde já há um crescimento maxilar muito similar com o desenvolvimento completo<sup>47</sup> conforme proposto pelo modelo experimental em uso <sup>68,70-72</sup>.

#### **5.5 Modelo cirúrgico**

Os animais serão submetidos à anestesia geral inalatória, com Isoflurano, vaporizado em oxigênio 100%, na concentração de 5% para indução e 2% para manutenção, em 0,5 L/min. Para analgesia, será administrado cloridrato de tramadol<sup>1</sup> (20 mg.kg<sup>-1</sup>), por via intraperitoneal (IP) e continuará, após a indução das lesões, a cada 12 horas, durante 5 dias (sujeito a alterações sob orientação veterinária).

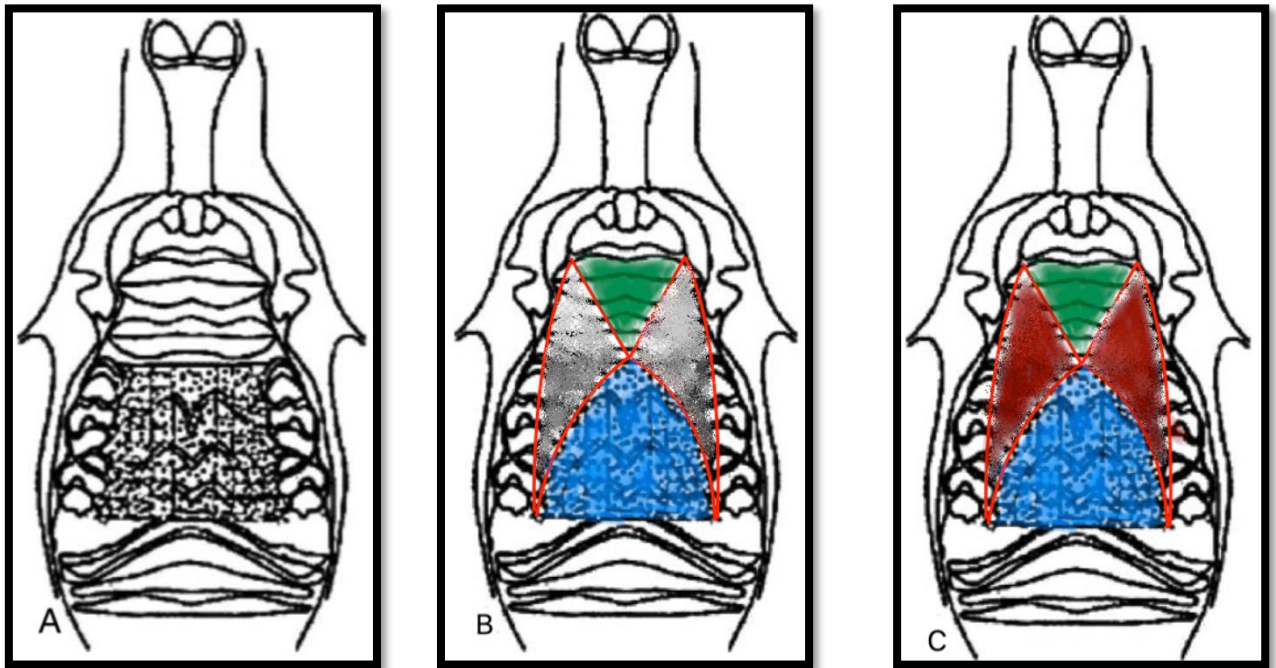
Será utilizado o modelo proposto por Kim <sup>68,70-72,77</sup> com modificações. A modificação consiste na mudança do formato do desnudamento, Kim propôs

---

<sup>1</sup> Tramadol, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, Itapira - SP

este retangular, os autores realizarão essa etapa em formato triangular e acrescentarão um descolamento e reposicionamento do palato posterior a fim de simular mais precisamente a técnica utilizada para palatoplastia em seres humanos. Sob técnica asséptica, com avental cirúrgico e luva estéril e mesa cirúrgica com plástico estéril será inicialmente realizado antissepsia com Clorexidine 0,12% solução Oral. No grupo controle é realizado incisão com lâmina de bisturi bilateralmente em forma triangular que começa na margem anterior do primeiro molar decíduo e terminando na margem posterior do segundo molar. Os retalhos de mucoperiósteo são removidos completamente. Não há remoção óssea. A parte anterior do palato permanece fixa, a parte posterior será descolada e, após, reposicionada e fixada com vycril 5-0 simulando uma palatoplastia. Os animais têm defeitos criados cirurgicamente simulando uma desnudação óssea, sem remoção óssea, com tamanho total aproximado de 10 mm vs 10 mm ou até 1/3 do tamanho do palato do rato quando somados os dois lados<sup>77</sup>. A hemostasia será realizada com cotonetes com haste e gazes. No grupo intervenção os mesmos passos serão realizados e, ao final, triângulos de Matriz Dérmica são enxertados sobre o desnudamento ósseo triangular bilateralmente e fixados com fio Vycril 5-0 incolor.

Após o procedimento os animais serão monitorados diariamente até a completa recuperação. Será avaliado o comportamento, sinais de dor, perda de peso, ingesta hídrica e sólida. A dieta será amolecida, hipercalóricas para facilitar a alimentação. Serão adotadas medidas de antecipação de morte, como procedimento de refinamento e proteção/preservação do bem-estar animal, sempre que animais apresentarem sangramentos incoercíveis, inapetência, incapacidade de se alimentar, desidratação, infecção e perda de peso superior a 10% em 24-48h e superior a 15% no restante do protocolo, seguindo as recomendações do CONCEA (33/2016). Estabelecidas essas condições, o veterinário responsável entrará em contato com o pesquisador ou vice-versa e, em comum acordo, definirão o destino destes animais. Caso não for conseguido analgesia adequada para retorno dos sinais vitais estáveis e controle da agitação do rato, será considerado "*end point*".



### Modelo de Palatoplastia em Ratos.

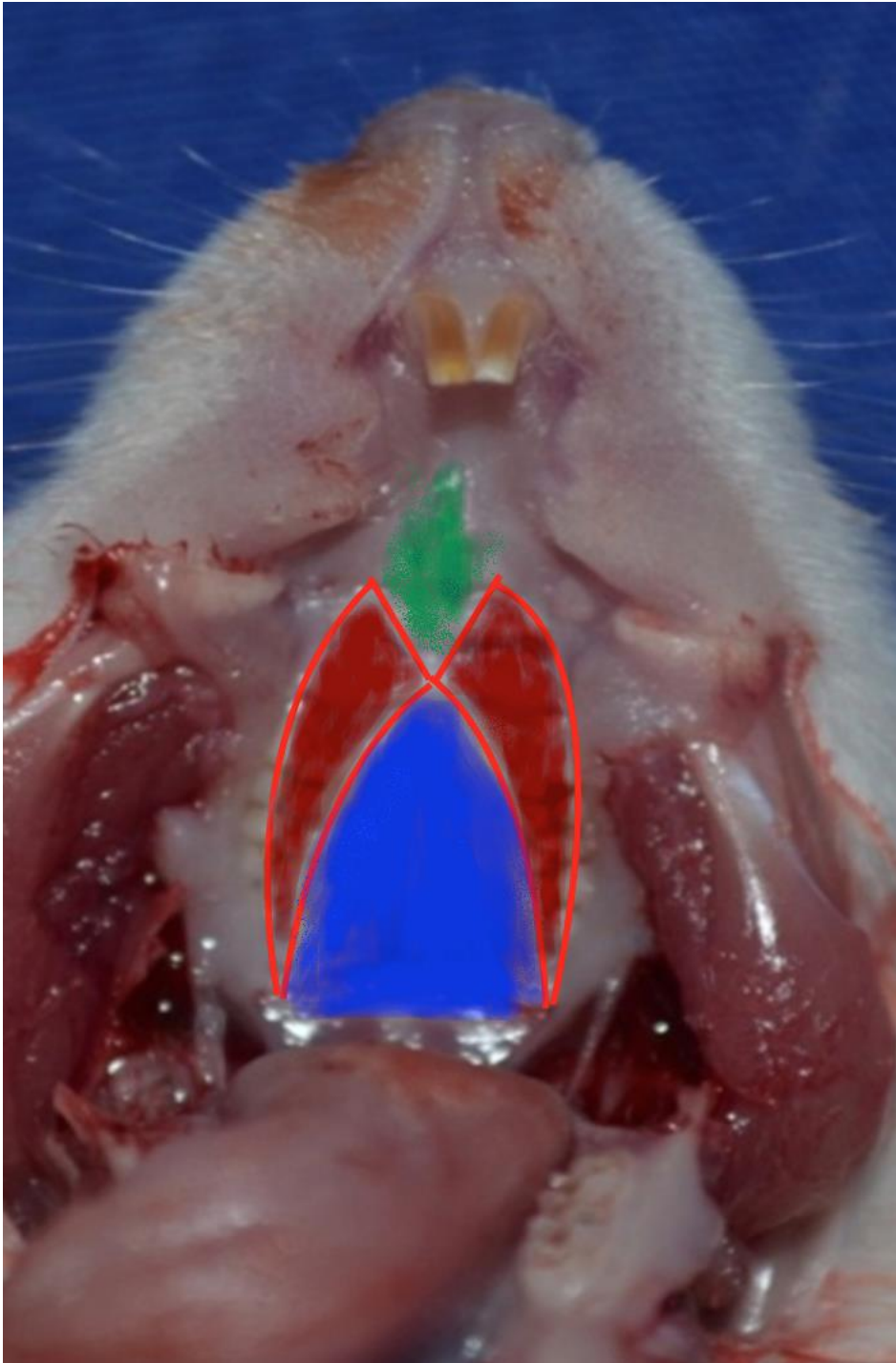
A) Palato do rato sem intervenção

B) Palato do rato com intervenção. Em cinza a área com desnudamento ósseo. Em azul a área com descolamento e reposicionamento. Em verde a área fixa.

C) Palato do rato com intervenção e Mucograft®. Em vermelho a área com Mucograft®. Em azul a área com descolamento e reposicionamento. Em verde a área fixa.

### Modelo de Mucograft® para Palatoplastia em Ratos.

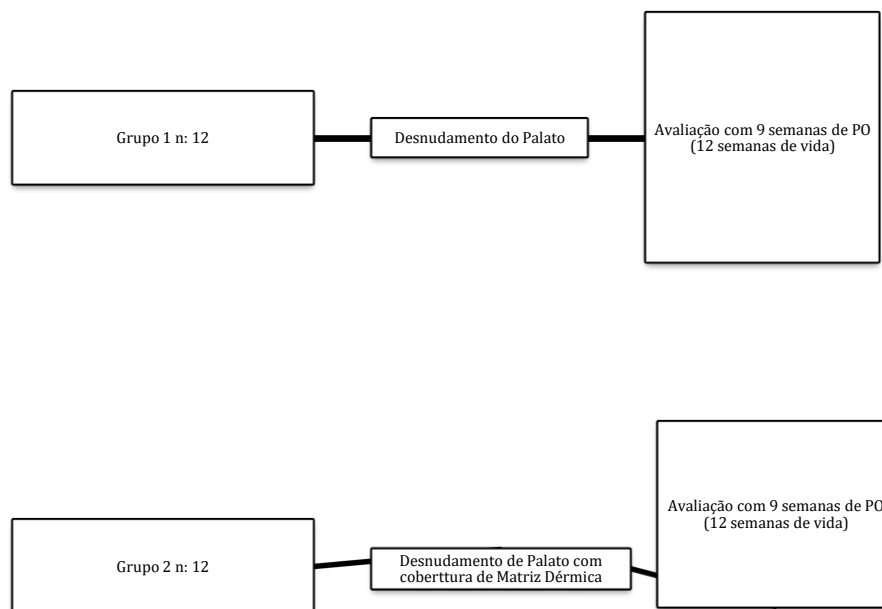
O palato do rato. Em vermelho a área a ser enxertado Mucograft®. Em azul área com descolamento e reposicionamento. Em verde a área fixa. A incisão operatória começará na margem anterior do primeiro molar decíduo e terminará na margem posterior do segundo molar.



### 5.6 Grupos experimentais

Todos os ratos do estudo serão divididos em dois grupos (grupo com tratamento da ferida com Mucograft® e grupo controle) para avaliação dos resultados.

Tabela 1: Diagrama com distribuição dos animais nos grupos experimentais.



### 5.7 Avaliações das variáveis

Para a coleta das medidas, os animais serão submetidos à eutanásia que será realizada por sobre dosagem anestésica com isoflurano diluído em oxigênio 100% na maior concentração possível. Após parada cardiorrespiratória estabelecida (10 minutos adicionais ao início da parada cardiorrespiratória) os animais serão posicionados e a região do palato examinada e avaliada as variáveis. Não haverá avaliação sequencial, serão avaliados somente após a eutanásia. Caso os animais apresentem sinais de dor, desconforto, inapetência ou sangramento poderão ser brevemente anestesiados para inspeção da cavidade oral.

Os animais que porventura não obtiverem integração completa da matriz dérmica ocasionando perda dela, caso não apresentem nenhum dos critérios de *endpoints* descritos anteriormente serão mantidos no estudo.



### 5.7.1 Avaliação da área Cicatricial

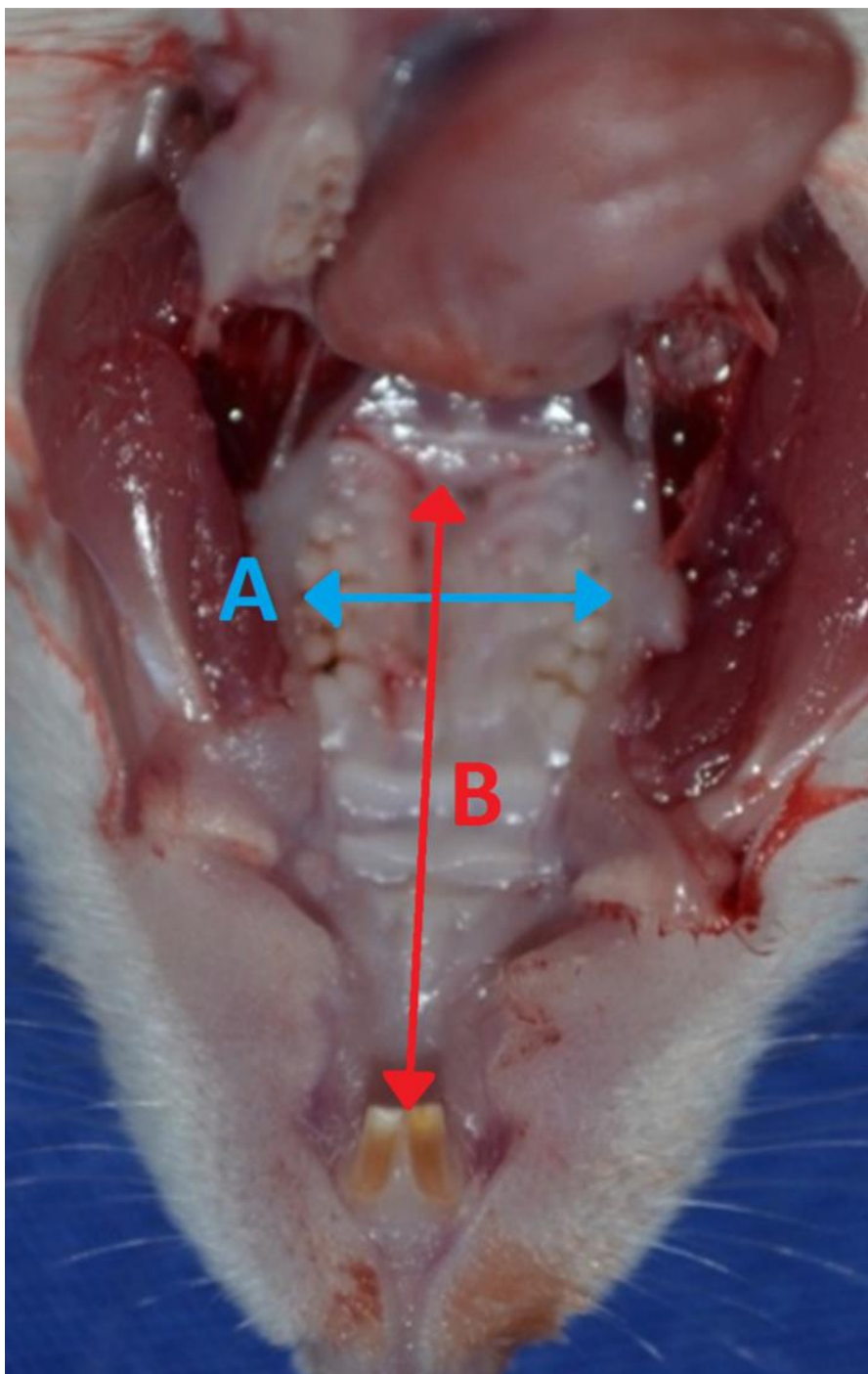
Será avaliado o aspecto macroscópico da cicatriz.

Serão avaliadas de forma qualitativa as seguintes variáveis

- Ausência de necrose; Presença <10% de área cicatricial com necrose; Presença de 10 – 50% de área cicatricial com necrose; Presença de >50% de área cicatricial com necrose
- Ausência de perfuração; Presença de 1 orifício < 1 mm de diâmetro de perfuração; Presença de 1 ou mais orifícios >1 mm de diâmetro de perfuração,
- Ausência de exposição óssea em tecido cicatricial; Presença de área < 1mm de exposição óssea em tecido cicatricial; Presença de área > 2 mm de exposição óssea em tecido cicatricial

Ressaltamos que para esta variável no que diz respeito ao escopo do estudo a avaliação clínica mostra-se suficiente para obter informações necessárias.

A largura palatina é definida como a distância entre as cúspides laterais da bochecha do segundo molar (A) e o comprimento palatino entre os incisivos e a espinha nasal posterior (B). Será realizado a medida pré-operatória e pós-eutanásia.



### 5.7.3 Avaliação da Dor

A dor será avaliada conforme protocolo Rat Grimace Scale (RGS) e suas variáveis avaliadas por fotos conforme proposto<sup>78</sup> :

Aperto orbital

- Achatamento do nariz / bochecha
- Alterações auriculares (posição, orientação, forma)
- Mudança de bigode

Os animais serão avaliados diariamente em pós-operatório até a recuperação e, após, a cada 3 dias. Caso apresentarem scores compatíveis com dor ou desconforto de acordo com Rat Grimace Scale (RGS)<sup>78</sup> serão tratados com analgésicos tramadol 20 mg/kg IP ou morfina 2 mg/kg IP e fluidoterapia IP. Casos não resgatados serão submetidos à finalização humanitária conforme *endpoints* descritos anteriormente.

### 5.7.4 Avaliação do Sangramento

A variável Sangramento será avaliada diariamente sob inspeção visual de forma Categórica da seguinte forma:

- Ausência de intercorrência hemorrágica;
- Presença de intercorrência hemorrágica em pós-operatório
- Presença de intercorrência hemorrágica em pós-operatório (sangramento incoercível espontaneamente por mais de 10 minutos).

Caso intercorrência hemorrágica seja diagnosticada, será realizado anestesia breve e sangramentos serão contidos com compressão com cotonete estéril por 10 minutos. Caso sangramento não seja controlado com as medidas citadas os animais serão submetidos a eutanásia previamente descrita.

## 5. 8 Análise Estatística

Para ser possível detectar uma diferença no percentual de retração cicatricial cujo tamanho de efeito padronizado seja de pelo menos 1,2 desvios padrão (tamanho de efeito clinicamente importante), considerando um poder de 80%, e nível de significância de 0,05, serão necessários, no mínimo 11 ratos por grupo. Prevendo possíveis perdas serão acrescentados 10% do N para cada grupo, totalizando em 24 animais.

As variáveis quantitativas serão o comprimento palatino, largura palatal e a comparação entre o comprimento palatino e largura palatal e dor pela escala (RGS). As variáveis qualitativas serão a presença de complicações do processo da cicatrização e sangramento previamente descritos.

Para análise estatística, será utilizado *software* IBM SPSS versão 18 (SPSS Inc. IBM Company®). Os resultados serão expressos em média e erro padrão, considerando o nível de significância de  $p < 0,05$ . A análise estatística utilizará as Equações de Estimações Generalizadas (GEE), com Matriz de correlação trabalho não estruturada, um estimador robusto para a Matriz de covariância. Será utilizado o protocolo de enriquecimento ambiental padrão da unidade.



## 6 REFERÊNCIA

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011 Mar;12(3):167–78.
2. Mai CT, Cassell CH, Meyer RE, Isenburg J, Canfield MA, Rickard R, et al. Birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2007 to 2011: highlighting orofacial clefts. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet].* 2014 Nov;100(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399767>
3. Rudolph W. Follow-up investigations on operated cleft palates. *Int J Oral Surg.* 1978 Aug;7(4):281–5.
4. Kremenak CR, Huffman WC, Olin WH. Growth of maxillae in dogs after palatal surgery. I. *Cleft Palate J.* 1967 Jan;4:6–17.
5. Pigott RW, Albery EH, Hathorn IS, Atack NE, Williams A, K H, et al. A comparison of three methods of repairing the hard palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2002 Jul;39(4):383–91.
6. Zheng ZW, Fang YM, Lin CX. Isolated Influences of Surgery Repair on Maxillofacial Growth in Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016 Aug;74(8):1649–57.
7. Leow AM, Lo LJ. Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Med J.* 2008 Aug;31(4):335–45.
8. Mars M, Houston WJ. A preliminary study of facial growth and morphology in unoperated male unilateral cleft lip and palate subjects over 13 years of age. *Cleft Palate J.* 1990 Jan;27(1):7–10.
9. Iwasaki H, Kudo M, Yamamoto Y. Influences of palatoplasty by the push-back procedure on craniofacial morphology and growth. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2012 Dec;40(8):638–46.
10. Tome W, Yashiro K, Otsuki K, Kogo M, Yamashiro T. Influence of Different Palatoplasties on the Facial Morphology of Early Mixed Dentition Stage Children With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2016 Mar;53(2):28–33.
11. Dissaux C, Grollemund B, Bodin F, Picard A, Vazquez MP, Morand B, et al. Evaluation of 5-year-old children with complete cleft lip and palate: Multicenter study. Part 2: Functional results. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2016 Feb;44(2):94–103.
12. Paniagua LM, Signorini AV, Costa SS, Collares MV, Dornelles S. Comparison of videonasoscopy and auditory-perceptual evaluation of speech in individuals with cleft lip/palate. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jul;17(3):265–73.
13. Stankovic D, Labudovic-Borovic M, Radosavljevic R, Marinkovic M, Isenovic ER. Use of acellular collagen matrix for the closure of the open oral wound in bone regeneration. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018 Nov;119(5):446–9.
14. Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival

- graft: a comparative prospective clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Nov;27(11):125–33.
15. Schmitt CM, Tudor C, Kiener K, Wehrhan F, Schmitt J, Eitner S, et al. Vestibuloplasty: porcine collagen matrix versus free gingival graft: a clinical and histologic study. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):914–23.
  16. Nevins M, Nevins ML, Kim SW, Schupbach P, Kim DM. The use of mucograft collagen matrix to augment the zone of keratinized tissue around teeth: a pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2011 Aug;31(4):367–73.
  17. Tanaka SA, Mahabir RC, Jupiter DC, Menezes JM. Updating the epidemiology of isolated cleft palate. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2013 Apr;131(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542294>
  18. Collares MVM, Westphalen ACA, Costa TCD, Goldim JR. Cleft lip and palate: incidence and prevalence of this pathology at the Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS-Brazil. *Rev AMRIGS.* 1995;39(3):6.
  19. SILVA FILHO, O.G., FERRARI JUNIOR, F.M. Fissuras lábio palatais: considerações embriológicas. Bauru: Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais da USP. 1990;58.
  20. Andersen PF. Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7(7):50–3.
  21. van Aalst JA, Kolappa KK, Sadove M. MOC-PSSM CME article: Nonsyndromic cleft palate. *Plast Reconstr Surg [Internet].* 2008 Jan;121(1 Suppl). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182955>
  22. Froes Filho R, Collares M, Pinto R. Comparing three palatoplasty techniques to elongate the soft palate: a morphometric study. *Rev Soc Bras Cir Craniomaxilofacial TI -* 2008;11(2):55-61 ST-Comparing three palatoplasty techniques to elongate the soft palate: a morphometric study.
  23. Marks MWMC. *Fundamentals of plastic surgery [Internet].* Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. Available from: <http://dx.doi.org/>
  24. Nguyen DC, Patel KB, Parikh RP, Skolnick GB, Woo AS. Five surgical maneuvers on nasal mucosa movement in cleft palate repair: A cadaver study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS [Internet].* 2016 Jun;69(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105546>
  25. THOMPSON MW, McINNEN RR, WILLARD HF. Genética dos distúrbios com herança multifatorial. In: THOMPSON JS, THOMPSON MW, editors. *Genética Médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 290–249.
  26. Procházková J, Vinsová J. Craniofacial morphology as a marker of predisposition to isolated cleft palate. *J Craniofac Genet Dev Biol [Internet].* 1995 Sep;15(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8642056>
  27. Burdi AR, Silvey RG. Sexual differences in closure of the human palatal shelves. *Cleft Palate J [Internet].* 1969 Jan;6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5251435>

28. ETO K, BLAKDINARONK A, KING CTG, JOHNSTON MC. Suppression of cleft lip formation in A/J mice following administration of X-irradiation and cyclophosphamide on gestacional day 10. *Teratology*. 1975;11:16A.
29. Johnston MC. Animal models for craniofacial disorders: a critique. *Prog Clin Biol Res*. 1980;46:33–8.
30. Sandham A. Embryonic facial vertical dimension and its relationship to palatal shelf elevation. *Early Hum Dev*. 1985 Dec;12(3):241–5.
31. Carter CO. Genetics of common disorders. *Br Med Bull* [Internet]. 1969 Jan;25(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5782759>
32. Carter CO. Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* [Internet]. 1976 Jan;32(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/769886>
33. Fraser FC. The multifactorial/threshold concept -- uses and misuses. *Teratology* [Internet]. 1976 Dec;14(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1033611>
34. FALCONER DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet*. 1965;29(1):51–76.
35. Millard DR, McNeill KA. The incidence of cleft lip and palate in Jamaica. *Cleft Palate J*. 1965 Oct;2:384–8.
36. MODOLIN MLA, CERQUEIRA EMM. Etiopatogenia. In: ALTMANN EBC, editor. *Fissuras Labiopalatinas*. Carapicuíba: Ed. Pró-Fono; 1993. p. 25–30.
37. Pick JB, Evans CA. Growth inhibition and occurrence of cleft palates due to hypervitaminosis A. *Experientia*. 1981 Nov 15;37(11):1189–91.
38. CAPELOZZA FILHO L, ALVARES ALG, ROSSATO C, VALE DMV, JANSON GRP, BELTRAMILER. Conceitos vigentes na etiologia das fissuras labiopalatinas. *Rev Bras Cir*. 1988;78(4):233–40.
39. CAPELOZZA FILHO L, MIRANDA E, ALVARES ALG, ROSSATO C, VALE DMV, JANSON GRP, et al. Conceitos vigentes na epidemiologia das fissuras lábio-palatais. *Rev Bras Cir*. 1987;77(4):233–230.
40. Gordon JE, Shy CM. Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. *Arch Environ Health*. 1981 Oct;36(5):231–221.
41. McComb H. Cleft lip and palate: new directions for research. *Cleft Palate J*. 1989 Apr;26(2):145–7.
42. McWilliams BJ, Randall P, LaRossa D, Cohen S, Yu J, Cohen M, et al. Speech characteristics associated with the Furlow palatoplasty as compared with other surgical techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Sep;98(4):619.
43. Evans D, Renfrew C. The timing of primary cleft palate repair. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1974;8(1–2):153–5.
44. Dalston RM. Timing of cleft palate repair: a speech pathologist's viewpoint. *Probl Plast Reconstr Surg*. 1992;2(1):30–8.



45. Kaplan EN. Cleft palate repair at three months? *Ann Plast Surg.* 1981 Sep;7(3):179–90.
46. Desai SN. Early cleft palate repair completed before the age of 16 weeks: observations on a personal series of 100 children. *Br J Plast Surg.* 1983 Jul;36(3):300–4.
47. Copeland M. The effects of very early palatal repair on speech. *Br J Plast Surg.* 1990 Nov;43(6):676–82.
48. Nunn DR, Derkay CS, Darrow DH, Magee W, Strasnick B. The effect of very early cleft palate closure on the need for ventilation tubes in the first years of life. *The Laryngoscope.* 1995 Sep;105(9 Pt 1):905–8.
49. Peltomäki T, Vendittelli BL, Grayson BH, Cutting CB, Brecht LE. Associations between severity of clefting and maxillary growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated with infant orthopedics. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2001 Nov;38(6):582–6.
50. Randall P, LaRossa DD, Fakhraee SM, Cohen MA. Cleft palate closure at 3 to 7 months of age: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1983 May;71(5):624–8.
51. Ortiz-Monasterio F, Serrano A, Barrera G, Rodriguez-Hoffman H, Vinageras E. A study of untreated adult cleft palate patients. *Plast Reconstr Surg.* 1966 Jul;38(1):36–41.
52. Boo-Chai K. The unoperated adult bilateral cleft of the lip and palate. *Br J Plast Surg.* 1971 Jul;24(3):250–7.
53. Bardach J, Klausner EC, Eisbach KJ. The relationship between lip pressure and facial growth after cleft lip repair: an experimental study. *Cleft Palate J.* 1979 Apr;16(2):137–46.
54. Bardach J. The influence of cleft lip repair on facial growth. *Cleft Palate J.* 1990 Jan;27(1):76–8.
55. Hellquist R, Pontén B, Skoog T. The influence of cleft length and palatoplasty on the dental arch and the deciduous occlusion in cases of clefts of the secondary palate. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1978;12(1):45–54.
56. LaRossa D. The state of the art in cleft palate surgery. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc.* 2000 May;37(3):225–8.
57. Marsh JL, Grames LM, Holtman B. Intravelar veloplasty: a prospective study. *Cleft Palate J.* 1989 Jan;26(1):46–50.
58. Bardach J. Two-Flap palatoplasty: Bardach's technique. *Oper Tech Plast Reconstr Surg.* 1995;2(4):211–4.
59. Braithwaite F. Some observations on cleft palate surgery. In: Schuchardt K, editor. *Operations of clefts of the hard and soft palate, treatment of patients with clefts of the lip, alveolus and palate.* Stuttgart: Thieme; 1966.
60. Furlow LT. Cleft palate repair by double opposing z-plasty. *Oper Tech Plast Reconstr Surg.* 1995;2(4):223–32.
61. Furlow LT. Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg.* 1986 Dec;78(6):724–38.

62. Delaire J, Precious D. Avoidance of the use of vomerine mucosa in primary surgical management of velopalatine clefts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Dec;60(6):589–97.
63. Cohen SR, Kalinowski J, LaRossa D, Randall P. Cleft palate fistulas: a multivariate statistical analysis of prevalence, etiology, and surgical management. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jun;87(6):1041–7.
64. Schweckendiek W, Doz P. Primary veloplasty: long-term results without maxillary deformity. a twenty-five year report. *Cleft Palate J*. 1978 Jul;15(3):268–74.
65. Rohrich RJ, Byrd HS. Optimal timing of cleft palate closure. Speech, facial growth, and hearing considerations. *Clin Plast Surg*. 1990 Jan;17(1):27–36.
66. Witzel MA, Salyer KE, Ross RB. Delayed hard palate closure: the philosophy revisited. *Cleft Palate J*. 1984 Oct;21(4):263–9.
67. Searls JC, Biggs DR. Surgically Induced Maxillary Growth Inhibition in Rats. <https://cleftpalatejournal.pitt.edu/ojs/cleftpalate> [Internet]. 1974 Jan 1;11. Available from: <https://cleftpalatejournal.pitt.edu/ojs/cleftpalate/article/view/497>
68. Meng T, Shi B, Huang X, Zheng Q, Wang Y, Wu M, et al. Roles of different areas of palatine bone denudation on growth and development of the maxilla and dental arch: an experimental study. *J Craniofac Surg*. 2007 Mar;18(2):391–8.
69. Alberius P. Cranial suture growth as correlated with weight gain in rabbits. *Arch Oral Biol*. 1987;32(9):637–41.
70. Kim T., Chu S., Ishikawa H. Influence of scar tissue and periosteum on the palatal growth. *Hokkaido J Dent Sci TI*. 1999;2:21-30 ST-Influence of scar tissue and periosteum on the palatal growth.
71. Shi B, Song Q, Huang X. [Maxillary growth following tissue engineered oral mucosal implantation on mucoperiosteal denudated palate process in young rat]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi West China J Stomatol*. 2003 Aug;21(4):255–8.
72. Barutca SA, Aksan T, Usçetin I, Sahin D, Akan M. Effects of palatine bone denudation repair with periosteal graft on maxillary growth: an experimental study in rats. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2014 Jan;42(1):1–7.
73. Ghanaati S, Schlee M, Webber MJ, Willershausen I, Barbeck M, Balic E, et al. Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix in vivo and its translation to the clinic. *Biomed Mater Bristol Engl*. 2011 Feb;6(1):178–6041.
74. De Santis D, Cucchi A, de Gemmis A, Nocini Pier F. New collagen matrix to avoid the reduction of keratinized tissue during guided bone regeneration in postextraction sites. *J Craniofac Surg*. 2012 May;23(3):186–9.
75. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: a randomized prospective clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009 Oct;36(10):868–76.

76. Basudan A, Babay N, Ramalingam S, Nooh N, Al-Kindi M, Al-Rasheed A, et al. Efficacy of Mucograft vs Conventional Resorbable Collagen Membranes in Guided Bone Regeneration Around Standardized Calvarial Defects in Rats: An In Vivo Microcomputed Tomographic Analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2016;36 Suppl:109–21.
77. Kim T, Ishikawa H, Chu S, Handa A, Iida J, Yoshida S. Constriction of the maxillary dental arch by mucoperiosteal denudation of the palate. *Cleft Palate-Craniofacial J Off Publ Am Cleft Palate-Craniofacial Assoc*. 2002 Jul;39(4):425–31.
78. Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, et al. The Rat Grimace Scale: a partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Mol Pain*. 2011 Jul 29;7:55.