



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE BIOMATERIAIS
PARA A CONSTRUÇÃO DE UM MOLDE VAGINAL
USADO EM CIRURGIAS DE VAGINOPLASTIA**

LUANNE CARDOSO MENDES

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS
2019

LUANNE CARDOSO MENDES

**AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE BIOMATERIAIS
PARA A CONSTRUÇÃO DE UM MOLDE VAGINAL
USADO EM CIRURGIAS DE VAGINOPLASTIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de **MESTRE EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

Orientador: Prof. Dr. Adriano Alves Pereira
Coorientadora: Profa. Dra. Flávia do Bonsucesso Teixeira

Assinatura do Orientador

UBERLÂNDIA – MINAS GERAIS
2019

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M538 Mendes, Luanne Cardoso, 1994-
2019 Avaliação do desempenho de biomateriais para a construção de um molde vaginal usado em cirurgias de vaginoplastia [recurso eletrônico] / Luanne Cardoso Mendes. - 2019.

Orientador: Adriano Alves Pereira.
Coorientadora: Flávia do Bonsucceso Teixeira.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Pós-graduação em Engenharia Biomédica.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2203>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Engenharia biomédica. I. Alves Pereira, Adriano , 1964-, (Orient.). II. do Bonsucceso Teixeira, Flávia, 1968-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Engenharia Biomédica. IV. Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ATA DE DEFESA

Programa de Pós-Graduação em:	Pós Graduação em Engenharia Biomédica			
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 049, PPGBE			
Data:	doze de julho de dois mil e dezenove	Hora de início:	[8:42]	Hora de encerramento:
Matrícula do Discente:	11722EBI011			
Nome do Discente:	Luanne Cardoso Mendes			
Título do Trabalho:	AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DE BIOMATERIAIS PARA A CONSTRUÇÃO DE UM MOLDE VAGINAL USADO EM CIRURGIAS DE VAGINOPLASTIA			
Área de concentração:	Engenharia Biomédica			
Linha de pesquisa:	Sistemas computacionais e Dispositivos Aplicados à Saúde			
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Caracterização de sinais motores da doença de Parkinson por meio de sensores capacitivos sem contato			

Reuniu-se no Anfiteatro 50-C, Campus [Santa Mônica](#), da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, assim composta: Professores Doutores: Flávia do Bonsucesso Teixeira - FAMED/UFU; Murilo Vieira da Silva - REBIR/UFU; Lacordaire Kemel Pimenta Cury - IF Goiano; Adriano Alves Pereira - PPGBE/UFU orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr. Adriano Alves Pereira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

[Aprovada.](#)

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de [Mestre](#).

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Adriano Alves Pereira, Presidente**, em 12/07/2019, às 10:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flávia do Bonsucesso Teixeira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 12/07/2019, às 10:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Murilo Vieira da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 12/07/2019, às 10:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lacordaire Kemel Pimenta Cury, Usuário Externo**, em 12/07/2019, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1392903** e o código CRC **FCF9B0BB**.

Dedico este trabalho aos meus pais, e à toda minha família e amigos, pelo apoio, carinho e incentivo.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela proteção e por todas as bênçãos concebidas ao longo destes anos.

Aos meus amados pais, Marcos e Neide, e ao meu irmão Lucas pelo amor imensurável, pela educação, paciência, e por sempre acreditarem em mim.

Ao meu namorado Luiz Humberto por ter caminhado comigo durante todo este tempo, apresentando-se sempre carinhoso, compreensivo e companheiro.

Ao meu querido professor orientador Adriano Alves Pereira por embarcar comigo no desconhecido, e por estar novamente me orientando e me motivando a cada vez mais “fazer ciência”.

À professora da Faculdade de Medicina Rosuita Fratari Bonito por me oferecer os recursos destinados à compra dos materiais utilizados nesta pesquisa. Sua ajuda foi de grande relevância para o desenvolvimento do trabalho.

À minha coorientadora Flávia Teixeira do Bonsucesso pelo empenho e dedicação às questões sociais que se relacionam com o tema do projeto.

Ao responsável técnico da Rede de Biotérios de Roedores Murilo Vieira da Silva pela imprescindível ajuda com o desenvolvimento do trabalho.

Ao professor da Faculdade de Medicina Veterinária Francisco Cláudio Dantas Mota pelo auxílio e direcionamento em todo o procedimento cirúrgico que foi executado.

Ao professor da Faculdade de Medicina Veterinária Marcelo Emílio Beletti por me orientar no desenvolvimento das análises histológicas do projeto, e por se manter sempre prestativo e atencioso.

À técnica do laboratório de Histologia Ester Cristina por me auxiliar nos processos relacionados à análise histológica da pesquisa.

Ao professor da Faculdade de Medicina Wallisen Tadashi Hattori pela ajuda no desenvolvimento das análises estatísticas.

À todos os meus tios (as) e primos (as) que me proporcionam alegria e descontração sempre que estamos juntos.

Aos meus amigos por sempre se manterem presentes em minha vida, e por todo o apoio, carinho e risadas.

Aos meus avós pela transmissão de sabedoria e amor incondicional.

Muito obrigada a todos! Sem vocês eu não teria conseguido!

RESUMO

Portadoras da síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), assim como indivíduos transexuais que desejam fazer a cirurgia de redesignação sexual (CRS) de masculino para feminino, são extremamente afetados pela ausência de um canal vaginal. Isto faz com que muitos recorram à vaginoplastia, procedimento responsável por criar uma cavidade vaginal. Após realizada a cirurgia, é necessário que um molde (constituído de uma base e um material de recobrimento) seja inserido na neocavidade, a fim de manter intacta a estrutura física recém construída e facilitar a epitelização do canal. Estudos evidenciam a carência de moldes vaginais no mercado, além da aplicação de alternativas improvisadas para esta conjuntura. Adicionalmente, em uma recente revisão de literatura (MENDES, 2017) dois materiais de características favoráveis foram identificados: o Cica-Care, representando a base do molde; e o Interceed, como material de recobrimento. Entretanto, eles não foram ainda testados e aplicados em conjunto. Assim, o objetivo deste projeto foi comparar o desempenho destes dois materiais com um terceiro, a esponja, cuja função é induzir processos inflamatórios, a fim de observar o nível de aderências formadas e a existência ou não de células inflamatórias. Um estudo experimental utilizando 34 ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar foi realizado, sendo composto de quatro grupos: Esponja, Cica-Care, Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care. Os moldes foram criados com os materiais seguindo a definição dos grupos e foram implantados na região dorsal dos animais. Após 21 dias, realizou-se as biópsias, fez-se a classificação dos escores de aderências estruturais, e posteriormente os materiais coletados foram analisados histologicamente quanto aos fatores: infiltrado mononucleado, infiltrado polimorfonucleado, fibrose, reação de corpo estranho e vascularização. Para os escores de aderências, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Esponja x Interceed + Cica-Care ($p=0,0018$), Cica-Care x Interceed + Cica-Care ($p=0,0035$) e Interceed + Esponja x Interceed + Cica-Care ($p<0,0001$). Para o fator reação de corpo estranho, foi encontrada diferença significativa em quase todos os grupos na comparação dois a dois, exceto para Cica-Care x Interceed + Cica-Care ($p=1$). Para os demais fatores, foram encontradas diferenças estatísticas comparando todos os grupos dois a dois ($p<0,0001$). Em suma, pode-se concluir que o Interceed como material de recobrimento aliado ao Cica-Care como base constituem excelentes materiais que, em conjunto, não induzem formação de aderências e tampouco processos inflamatórios, representando uma excelente alternativa para moldes vaginais utilizados em cirurgias de vaginoplastia.

Palavras-chave: Moldes Vaginais, Vaginoplastia, Reconstrução Vaginal.

ABSTRACT

Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH), as well as transsexuals individuals who wish to undergo sex reassignment surgery (CRS) from male to female, are extremely affected by the absence of a vaginal canal. Because of this, these people search for vaginoplasty, the procedure responsible for creating a vaginal cavity. After surgery, a mold (consisting of a base and a covering material) is required to be inserted into the neocavity in order to keep the newly constructed physical structure intact and facilitate channel epithelization. Studies evidenced the lack of vaginal molds in the market, besides the application of improvised alternatives for this conjuncture. In addition, in a recent review of the literature (MENDES, 2017), two materials with favorable characteristics were identified: Cica-Care, representing the base of the mold; and Interceed, as coating material. However, they have not yet been tested and applied together. Thus, the objective of this project was to compare the performance of the two materials with a third one, a sponge, whose function is to induce inflammatory processes in order to observe the level of adhesions formed and the existence or not of inflammation's cells. An experimental study using 34 rats (*Rattus norvegicus*) Wistar was performed, consisting of four groups: Sponge, Cica-Care, Interceed + Sponge and Interceed + Cica-Care. The molds were created with the materials following the definition of the groups and were implanted in the dorsal region of the animals. After 21 days, the biopsies were performed, the structural adhesion scores were classified, and the materials collected were analyzed histologically and statistically for the following factors: mononuclear infiltrate, polymorphonucleated infiltrate, fibrosis, foreign body reaction and vascularization. For the adhesion scores, significant differences were found between the Sponge \times Interceed + Cica-Care groups ($p=0.0018$), Cica-Care \times Interceed + Cica-Care ($p=0.0035$) and Interceed + Sponge \times Interceed + Cica-Care ($p<0.0001$). For the foreign body reaction factor, a significant difference was found in almost all groups in the two-to-two comparison, except for Cica-Care \times Interceed + Cica-Care ($p=1$). For the other factors, statistical differences were found comparing all groups two to two ($p<0.0001$). Finally, it can be concluded that Interceed as a coating material allied to Cica-Care as a base are excellent materials that, together, do not induce adhesion formation nor inflammatory processes, representing an excellent alternative for vaginal molds used in surgeries of vaginoplasty.

Keywords: Vaginal Molds, Vaginoplasty, Vaginal Reconstruction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cica-Care®.....	14
Figura 2 - Interceed®.....	15
Figura 3 - Resposta imunológica dos leucócitos agranulócitos.....	16
Figura 4 - Resposta imunológica dos leucócitos granulócitos	17
Figura 5 – Representação de um molde formado por preservativo preenchido com espuma, coberto por enxerto de pele.	36
Figura 6 – Simulação do preparo da malha. Enxerto antes (A) e depois (B) das perfurações que aumentam sua superfície.....	38
Figura 7 – Modelo de molde vaginal formado por uma seringa coberta com Interceed.	40
Figura 8 – Representação de mucosas bucais fenestradas, prontas para serem anastomosadas.	42
Figura 9 – Simulação da base do molde vaginal, constituída de folha de gel de silicone enrolada sobre o cateter Foley.	45
Figura 10 - A) Esponja, B) Cica-Care, C) Interceed + Esponja e D) Interceed + Cica-Care...	48
Figura 11 - Tricotomia na região dorsal do animal.	49
Figura 12 - A) Colocação do molde na cavidade e B) Estado final do procedimento.	49
Figura 13 - Fluxograma do processo experimental.	52
Figura 14 - Evolução do peso corporal dos animais nos 21 dias de experimento.....	53
Figura 15 - Média dos valores de peso corporal no dia 0 do experimento.....	54
Figura 16 - Média dos valores de peso corporal no dia 21 do experimento.....	55
Figura 17 - Comparação dos níveis de aderências.	56
Figura 18 - Mediana dos grupos para o fator infiltrado mononucleado.	58
Figura 19 - Violin plot para infiltrado mononucleado.....	59
Figura 20 - Mediana dos grupos para o fator infiltrado polimorfonucleado.	60
Figura 21 - Violin plot para infiltrado polimorfonucleado.	61
Figura 22 - Mediana dos grupos para o fator fibrose.	62
Figura 23 - Violin plot para fibrose.	64
Figura 24 - Mediana dos grupos para o fator reação de corpo estranho.....	64
Figura 25 - Violin plot para reação de corpo estranho.	66
Figura 26 - Mediana dos grupos para o fator vascularização.	66
Figura 27 - Violin plot para vascularização.	68
Figura 28 - Resposta inflamatória mínima observada no grupo Interceed + Cica-Care.	70
Figura 29 – Fibrose, muito presente nas lâminas do grupo Cica-Care.	71
Figura 30 – Aglomerado de linfócitos, evidenciados no grupo Esponja.....	71
Figura 31 - Mastócitos, macrófagos e neutrófilos observados no grupo Esponja.....	72
Figura 32 - Reação de corpo estranho presente no grupo Esponja.....	72
Figura 33 – Vascularização evidenciada no grupo Esponja.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos escores de aderências.....	50
Tabela 2 - Estatística dos dados para o peso corporal dos animais no dia 0	54
Tabela 3 - Estatística dos dados para o peso corporal dos animais no dia 21	55
Tabela 4 - Escore de aderências	56
Tabela 5 - Estatística dos dados para os escores de aderências	57
Tabela 6 - Estatística dos dados para infiltrado mononucleado	59
Tabela 7 - Estatística dos dados para Infiltrado polimorfonucleado	61
Tabela 8 - Estatística dos dados para fibrose.....	63
Tabela 9 - Estatística dos dados para reação de corpo estranho.....	65
Tabela 10 - Estatística dos dados para vascularização	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- MRKH** – Mayer Rokitansky Küster Hauser
- CRS** – Cirurgia de Redesignação Sexual
- SRS** – Sex Reassignment Surgery
- MURCS** – do inglês, Müllerian duct aplasia–renal agenesis–cervicothoracic somite dysplasia)
- DSM** – do inglês, Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders
- CID** – Classificação Internacional de Doenças
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- STP** – do inglês, Stop Trans Patholization
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- STF** – Supremo Tribunal Federal
- HIV** – do inglês, Human Immunodeficiency Virus
- LGBTT** – Lésbicas, Gays, Bissexuais, Travestis, Transexuais
- IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- PBS** – do inglês, Phosphate Buffered Saline
- CEUA** – Comissão de Ética na Utilização de Animais
- UFU** – Universidade Federal de Uberlândia
- CONCEA** – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
- REBIR** – Rede de Biotérios de Roedores
- CIAEP** – Credenciamento Institucional para Atividades com Animais em Ensino ou Pesquisa
- CTNBio** - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança
- CQB** - Certificado de Qualidade em Biossegurança
- SPF** – do inglês, Specific-Patholization-Free
- HE** – Hematoxilina-Eosina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Justificativa	18
1.1.1	Objetivos Gerais	18
1.1.2	Objetivos Específicos	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1	Aspectos Históricos para a Concepção da Agenesia Vaginal	20
2.2	Aspectos Históricos para a Concepção da Transexualidade	24
2.3	Métodos Cirúrgicos para a Criação do Canal Vaginal.....	32
2.4	Moldes Vaginais	35
2.4.1	Base de Silicone Rígida Coberta por Enxerto de Pele de Espessura Total	37
2.4.2	Preservativo Preenchido com Espuma Coberto por Membrana Amniótica	39
2.4.3	Seringa de Plástico Descartável Coberta por Interceed.....	40
2.4.4	Dilatador Vaginal com Tecido de Mucosa Bucal Fenestrado	41
2.4.5	Base Rígida de Plástico Coberta por Tecido Autólogo Cultivado <i>in vitro</i>	43
2.4.6	Folha de Gel de Silicone Coberta por Enxerto de Pele de Espessura Parcial	44
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
3.1	Aspectos Éticos.....	46
3.2	Animais	46
3.3	Desenho Experimental.....	46
3.4	Preparo dos Moldes	47
3.5	Procedimento Cirúrgico	48
3.6	Análise de Aderências	49
3.7	Análise Histológica	50
3.8	Análise Estatística	50
3.8.1	Reamostragem e Visualização dos Dados	51
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	53
4.1	Curva de Peso	53
4.2	Escore de Aderências	56
4.3	Infiltrado Mononucleado	58
4.4	Infiltrado Polimorfonucleado.....	60
4.5	Fibrose	62
4.6	Reação de Corpo Estranho.....	64
4.7	Vascularização	66
4.8	Comparação dos Resultados	68
4.9	Fotomicrografias	70

5	CONCLUSÃO.....	74
6	REFERÊNCIAS	76

1 INTRODUÇÃO

O aparelho genital feminino, formado por órgãos internos e externos, constitui o sistema reprodutor da mulher. Os órgãos genitais internos são compostos pela vagina, ovários, tubas uterinas e útero; e os externos, pelo monte púbico e vulva¹.

A vagina é um canal tubular fibromuscular que se estende da vulva ao colo do útero, apresentando aproximadamente 12 cm de comprimento. Suas funções são, dentre outras, formar o canal do parto para a saída do feto, liberar o conteúdo menstrual e receber o pênis no momento do coito². Desta forma, é possível constatar a importância deste órgão para a concepção da relação sexual, assim como para a reprodução.

A ausência ou o subdesenvolvimento do canal vaginal pode afetar diretamente a qualidade de vida e o equilíbrio emocional³ de dois principais grupos de indivíduos: mulheres portadoras da síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), e pessoas que apresentam disforia de gênero. Este último grupo é composto por transgêneros que desejam alterar sua genitália masculina através da criação de uma estrutura vaginal funcional.

A síndrome de MRKH, uma anomalia congênita, é caracterizada pela ausência ou subdesenvolvimento da vagina e do útero. Esta síndrome ocorre devido à malformação inibitória dos ductos müllerianos, estrutura presente no desenvolvimento embrionário feminino que forma as tubas uterinas, útero, e o terço superior da vagina. Por isto, esta patologia também pode ser denominada de agenesia mülleriana. É considerada a segunda causa mais comum de amenorréia primária, e sua incidência é de aproximadamente uma em 5000 nascimentos vivos do sexo feminino^{4,5}.

Apesar de serem portadoras da síndrome, as mulheres possuem cariotípico feminino e genitália externa normais. Além disso, elas apresentam ovários funcionais e desenvolvimento normal das características sexuais secundárias⁶.

A síndrome de MRKH pode ser isolada (tipo I), ou estar associada à outras anormalidades (tipo II). O primeiro caso ocorre quando existe apenas o subdesenvolvimento dos 2/3 proximais do canal vaginal. Já o tipo II caracteriza-se por estar relacionado a anomalias renais, vertebrais e, em menor extensão, auditivas e cardíacas^{4,6}.

A ausência da vagina não só traz sérias implicações anatômicas e fisiológicas, mas também precipita uma carga psicológica significativa para a paciente e sua família. Desta forma, a criação de um canal vaginal eficiente é fundamental para o bem-estar das mulheres que apresentam a síndrome⁴.

A disforia de gênero diz respeito à incongruência entre o sexo biológico e o gênero ao qual o indivíduo pertence. Em outras palavras, refere-se à inadequação do sexo imposto no nascimento, fazendo com que se acredite estar em um papel social incorreto. A disforia de gênero afeta pessoas transgêneras, em especial, transexuais⁷.

Os transgêneros constituem um amplo grupo de indivíduos que não se identificam com seu sexo biológico, havendo um conflito relacionado à própria identidade de gênero. Os transexuais, um subgrupo dos transgêneros, são aqueles que buscam uma adequação com o sexo desejado, submetendo-se à tratamentos hormonais e/ou cirúrgicos⁸.

Desta forma, a busca pela cirurgia de redesignação sexual (CRS) se torna cada vez mais frequente. O procedimento cirúrgico tem como objetivos: a criação de uma vulva feminina, composta de clitóris sensitivo e grandes e pequenos lábios; e, principalmente, um canal vaginal operante⁹.

É importante ressaltar que, para a realização da cirurgia, a paciente deve estar amparada por tratamentos psicológicos e psiquiátricos, realizados por profissionais qualificados⁹. O acompanhamento é extremamente necessário para avaliar a elegibilidade da paciente em relação aos tratamentos hormonais e cirúrgicos, já que estes são irreversíveis.

A criação de um canal vaginal para ambos os grupos de pacientes consiste basicamente em realizar a dissecação sem cortes de tecidos entre a bexiga e o reto. Depois disso, para que a estrutura física da nova cavidade seja mantida, utiliza-se no pós-operatório um molde vaginal.

O molde é composto por dois materiais: a base, cuja função é manter a estrutura formada aberta; e o material de recobrimento, que tem o objetivo de facilitar a cicatrização e a epitelização do canal vaginal criado. O tamanho e dimensão dos moldes variam de acordo com as características fenotípicas de cada paciente, apresentando diâmetros entre 2,5 e 3,5 cm, e comprimento variando de 10 a 14 cm¹⁰.

Além disso, de acordo com as características dos materiais que os formam, os moldes vaginais podem ser rígidos ou maleáveis. Os moldes rígidos geralmente apresentam desconforto considerável à paciente, fazendo com que seu uso seja abandonado e o resultado do procedimento cirúrgico comprometido. Já os maleáveis, formados por materiais flexíveis e dinâmicos, apresentam melhores resultados quanto à aceitabilidade pelas pacientes¹¹.

Hodiernamente, utilizam-se moldes inconsistentes e improvisados para tal aplicação, como por exemplo, preservativo preenchido com espuma e tubo de plástico de laboratório, ambos recobertos por enxerto de pele. Moldes formados por estes materiais apresentam graves riscos às pacientes, podendo trazer diversas complicações pós-operatórias. Além disso, a retirada do enxerto de pele configura um procedimento cirúrgico extra, que pode causar outras

intercorrências, tais como: dor intensa na região doadora, cicatrizes desagradáveis, infecções, entre outras^{10,11}. Desta forma, o desenvolvimento de um molde vaginal constituído de materiais biocompatíveis (ou seja, que não apresentam rejeição imunológica e são compatíveis com tecidos ou órgãos vivos), se torna interessante.

Em uma revisão sistemática sobre as práticas mais atuais de utilização de moldes vaginais¹², foram identificados dois materiais com propriedades consideradas excelentes para a prática em questão: o Cica-Care, representando a base; e o Interceed, como material de recobrimento. Entretanto, apesar destes materiais terem sido reconhecidos, eles não foram testados e aplicados juntos, constituindo um molde vaginal.

O Cica-Care® (Smith&Nephew) é uma folha de gel de silicone autoadesiva constituída de uma membrana de elastômero de silicone. É macia e semi-oclusiva (transparente), sendo utilizada no tratamento de cicatrizes em geral¹³. O Cica-Care® é mostrado na Figura 1 abaixo.



Figura 1 - Cica-Care®

Uma característica importante deste material é a sua flexibilidade. Ela permite que o Cica-Care® se adapte nos contornos e estruturas no corpo, contribuindo para a correta modelagem e manutenção do canal. Além disso, a folha de gel de silicone pode ser recortada de acordo com o tamanho do molde pretendido para cada paciente, fazendo com que se tenha um material relativamente personalizável^{13,14}.

O Interceed® (Johnson&Johnson Medical, Ethicon Inc.) é uma barreira absorvível e antiaderente, estéril, constituída de celulose regenerada oxidada. Este tecido é absorvido pelo organismo de três a quatro semanas, dependendo da quantidade de material usado e do local de implantação¹⁵. A Barreira Interceed® é apresentada na Figura 2.



Figura 2 - Interceed®

A principal característica deste material é a redução da formação de aderências pós-operatórias em cirurgias ginecológicas. Para isto, a tela deve ser aplicada em camadas simples e interpostas entre estruturas anatômicas adjacentes. Além disso, sua utilização não demonstra aumento no crescimento bacteriano¹⁶.

Sendo assim, é esperado que o Cica-Care® e o Interceed® apresentem boas condições para serem utilizados como molde vaginal em cirurgias de vaginoplastia. Estes materiais prometem resultados prósperos e eficazes para esta aplicação.

Contudo, para que os materiais sejam aprovados e possivelmente utilizados para a construção de um molde, alguns requisitos devem ser testados, como por exemplo: a aderência do material às paredes do canal, que deve ser fortemente evitada; e aspectos relacionados à processos inflamatórios, ressaltando que esta também é uma característica não desejada.

A aderência constitui-se de um tecido fibroso neoformado que liga de forma anormal duas superfícies ou dois órgãos internos¹⁷. Sua formação indica persistência de infecção, exagero e desregulação da resposta inflamatória ao trauma, geralmente causada por material externo. Assim, em decorrência de um processo inflamatório intenso, tem-se um depósito de matriz extracelular de tecido conectivo (constituído de colágeno e vasos sanguíneos), caracterizando a formação de aderências¹⁸.

Durante processos inflamatórios, algumas modificações qualitativas em relação às células podem ser observadas, que se associam à presença de cinco características: infiltrado mononucleado, infiltrado polimorfonucleado, fibrose, reação de corpo estranho e vascularização. Todas elas envolvem os mecanismos de resposta imunológica à inflamação.

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo contra diversos tipos de agentes patogênicos. É composto principalmente por células de defesa, chamadas de leucócitos

ou glóbulos brancos, que se diferenciam em vários tipos celulares, dentre eles os fagócitos, capazes de prolongar porções celulares para englobar partículas estranhas (processo chamado de fagocitose); e os linfócitos (B e T), que produzem anticorpos e substâncias específicas para degradar determinado antígeno¹⁹.

O infiltrado mononucleado se refere às células do sistema imunológico (leucócitos) que apresentam apenas um núcleo, como por exemplo, monócitos, macrófagos, linfócitos B e linfócitos T (auxiliadores e/ou citotóxicos). Estas são células agranulócitas, ou seja, que não apresentam grânulos visíveis no citoplasma, e estão relacionadas à diversos mecanismos de defesa do organismo, como por exemplo, os processos de fagocitose e destruição de抗ígenos, além da produção de anticorpos²⁰.

Já o infiltrado polimorfonucleado, também chamado de infiltrado granulócito (que apresentam grânulos visíveis no citoplasma), representa as células do sistema imune que apresentam múltiplos núcleos com variadas morfologias, como por exemplo, os neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Elas também estão relacionadas aos processos de resposta imunológica do corpo, tais como fagocitose e liberação de histamina (substância vasodilatadora), além de estarem presentes em situações que envolvem contaminação^{19,20}.

Ao detectar um antígeno, os macrófagos realizam a fagocitose e se comunicam com os linfócitos T CD4+ (auxiliadores). Estes, por sua vez, estimulam os linfócitos T CD8+ (citotóxicos) a produzirem substâncias tóxicas específicas para degradar aquele antígeno. Além disso, os linfócitos auxiliadores também estimulam os linfócitos B a se diferenciarem em plasmócitos, produzindo anticorpos circulantes^{20,21}. Este processo é apresentado na Figura 3.

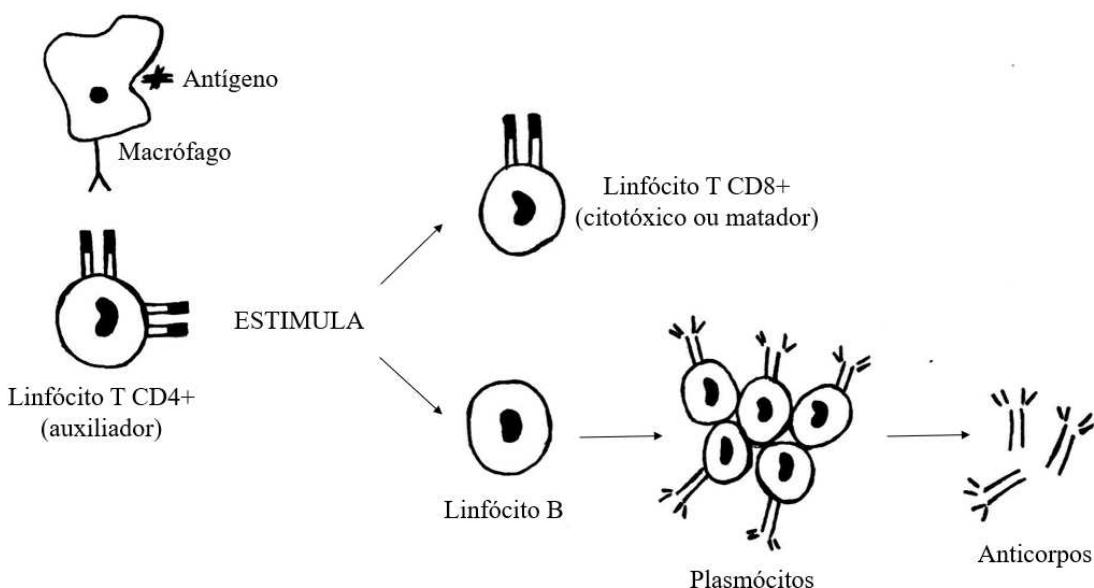


Figura 3 - Resposta imunológica dos leucócitos agranulócitos.

Concomitantemente, os mastócitos, presentes no tecido, são estimulados à liberarem histamina, que induzem a vasodilatação, levando ao aumento da permeabilidade capilar. Assim, as células imunes presentes nos capilares sanguíneos (como os neutrófilos, eosinófilos e basófilos), migram para os tecidos e contribuem com o processo de fagocitose de抗ígenos, conforme ilustra a Figura 4. Todo este processo, devido à vasodilatação e aumento da permeabilidade dos vasos, representa uma reação inflamatória caracterizada por edema, rubor, calor, dor e perda de função²¹.

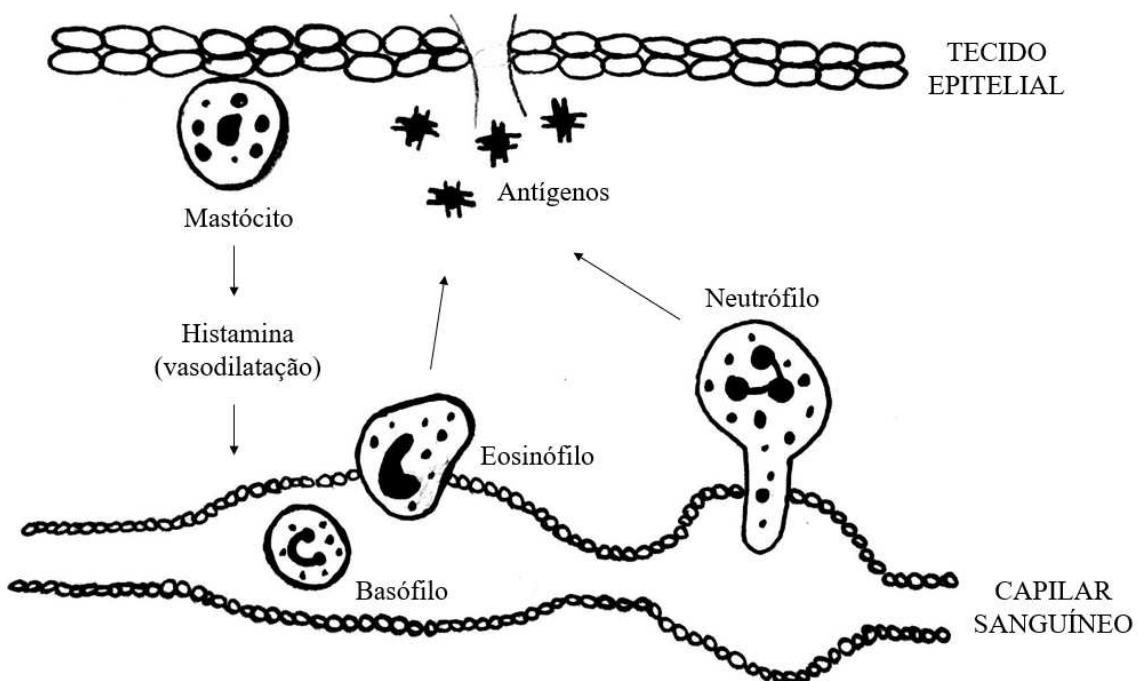


Figura 4 - Resposta imunológica dos leucócitos granulócitos.

A fibrose, por sua vez, caracteriza-se pela formação de tecido conjuntivo posteriormente ao processo de inflamação. Representa uma proliferação vascular e de fibroblastos que produzem e depositam colágeno no interstício. Desta forma, a fibrose apresenta-se como resultado de depósitos extensos de tecidos, na tentativa de curar a lesão ou como consequência de inflamação crônica²¹. Vale ressaltar que, quanto mais intensa é a inflamação, maior é a formação de tecido fibroso.

Os granulomas de corpo estranho são agregados microscópicos de leucócitos mononucleares (macrófagos modificados) que se formam quando certas estruturas são grandes o suficiente para não serem fagocitadas por um macrófago, como por exemplo, fios de sutura²². Isto pode gerar a formação de células gigantes e comprometer a função do tecido ou órgão. Frequentemente, são observadas enormes células multinucleadas, consistindo em uma grande

massa de citoplasma e muitos núcleos, derivadas da fusão de vários macrófagos, que se encontram circundados por um colar de linfócitos^{22,23}.

Por fim, a vascularização relaciona-se ao aumento da permeabilidade capilar provocada pela liberação de histamina, aumentando assim o fluxo de sangue. Desta forma, quanto mais intenso o processo inflamatório, maior é a necessidade de liberação de células de defesa presentes no sangue para o tecido, e consequentemente maior é a formação de neovasos (vascularização)²³.

1.1 Justificativa

Diversos materiais são frequentemente utilizados como moldes vaginais em cirurgias de vaginoplastia, mas apresentam-se inconsistentes e inseguros. Devido à isso, muitas pacientes não conseguem usar o molde no pós-operatório, prejudicando de forma significativa o resultado do procedimento. Tal fato relaciona-se ao grande sofrimento e angústia sentidos pelos pacientes que apresentam a síndrome e também pelos transexuais, que chegam a esperar mais de 10 anos para conseguirem realizar a cirurgia de mudança de sexo pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Como mencionado anteriormente, os dois materiais que obtiveram bons resultados nas aplicações encontradas para moldes vaginais foram o Cica-Care (base) e o Interceed (recobrimento). Entretanto, como estes materiais não foram testados em conjunto, ou seja, o Interceed recobrindo o Cica-Care, justifica-se a necessidade e a importância da realização deste estudo a fim de avaliar os possíveis resultados favoráveis desta associação.

Além disso, a realização de mais estudos em larga escala utilizando o Interceed como material de recobrimento para a epitelização da neovagina é de suma importância para que se chegue à conclusões mais definitivas²⁴. Assim, o desenvolvimento deste trabalho faz-se necessário.

1.1.1 Objetivos Gerais

Comparar o desempenho do Interceed e do Cica-Care com o desempenho de um terceiro material, a esponja, cujas principais funções são induzir reações imunológicas e processos inflamatórios nas células.

Ademais, de forma geral, avaliar os resultados da associação entre o Interceed recobrindo o Cica-Care.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliação clínica dos animais pela análise de sinais de inflamação;
- b) Avaliação da região operada no vigésimo primeiro dia pós cirurgia (macroscopicamente);
- c) Avaliação histológica da região do implante 21 dias pós cirurgia (microscopicamente).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos Históricos para a Concepção da Agenesia Vaginal

A síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser foi nomeada após cada uma das contribuições de August Franz Joseph Karl Mayer (anatomista e fisiologista alemão), Karl Freiherr von Rokitansky (médico patologista austríaco), Hermann Küster (cirurgião alemão) e Georges André Hauser (ginecologista suíço). Além disso, muitos outros cientistas e médicos também contribuíram para o entendimento da fisiopatologia desta condição. Os registros históricos variam desde vagina ocluída ou subdesenvolvida à órgãos genitais ausentes, como útero e colo do útero²⁵.

A primeira referência sobre esta patologia foi atribuída por Hipócrates (460 - 377 a.C.), na Grécia²⁶. Ele, que foi um médico grego considerado o “pai da medicina”, mencionou uma “obstrução membranosa” na vagina em seu livro *“De la nature de la femme”*, “A Natureza da Mulher”²⁷.

Depois de Hipócrates, Aulo Cornélio Celso (25 a.C. - 50 d.C.) surgiu como um dos mais renomados escritores médicos romanos, seguindo a maior parte dos trabalhos de Hipócrates²⁸. Ele mencionou a remoção cirúrgica da “obstrução membranosa” da vagina em seu livro *“De Medicina”*, afirmando que, em caso de uma obstrução dos genitais por uma membrana, uma incisão em forma de “X” deveria ser feita sem danificar a uretra, e então a membrana deveria ser extirpada²⁹.

Seguindo o trabalho de Hipócrates e Celso, Sorano de Éfeso (98 - 138 d.C.) fez a maior parte de sua contribuição para a obstetrícia e a ginecologia, e seus escritos foram especialmente direcionados para auxiliar as parteiras³⁰. Seu livro “Doenças das Mulheres” foi saudado como uma “bíblia” para quem praticava obstetrícia e ginecologia durante este período. Sorano de Éfeso foi o primeiro autor a mencionar o uso do espéculo vaginal, um instrumento usado pelos médicos para afastar as paredes vaginais, a fim de realizar investigações ginecológicas. Ele identificou e relatou a atresia vaginal (ausência da vagina), sendo o primeiro a mencionar sua origem congênita³¹.

Nas linhas de trabalhos feitos por Celsus e Sorano, Galeno (130 - 200 d.C.), Aécio de Amida (502 - 575 d.C.) e Paulo de Égina (625 - 690 d.C.), ambos médicos de origem grega, relataram uma forma de dissecação na vagina, em seus respectivos trabalhos. Utilizando bisturis e outros instrumentos cirúrgicos, eles mencionaram sobre a dissecação da membrana que obstruía o canal vaginal²⁶.

Avicena (980 - 1037 d.C.), um médico persa que escreveu tratados sobre diversos assuntos, foi um dos primeiros a usar o termo “endoscopia”³¹. Além disso, ele foi o primeiro a documentar a incidência de fistulas vaginais observadas durante um trabalho de parto, e a relatar a presença de uma “vagina sólida”, caracterizada por um canal vaginal fechado³².

Um médico cirurgião islâmico no século X medieval chamado Albucasis, considerado o pai da cirurgia moderna, publicou a primeira ilustração cirúrgica em um livro sobre cauterização³³. Ele defendeu o estudo de cadáveres para obter uma melhor compreensão da anatomia humana, e se interessou muito pela obstetrícia e ginecologia em uma época em que os homens não podiam tratar as mulheres (ou examinar a genitália feminina). Também justificou o uso do espéculo vaginal para examinar a mulher durante a gravidez; descreveu a chamada “vagina imperfurada”; identificou a presença de crescimento carnoso na parede vaginal; e relatou sobre o chamado “útero entupido”. Albucasis mencionou que estas malformações eram de natureza congênita ou patológica, e constatou que as obstruções dificultavam o fluxo menstrual, o coito e o parto³⁴.

Durante o início do século XVI, Matteo Realdo Colombo, professor de anatomia e cirurgião, foi o primeiro a relatar na literatura médica (mas não detalhadamente) a ausência da vagina e do útero em uma paciente³⁵. Em uma edição posterior de seu livro publicado em 1572, Colombo forneceu a descrição da agenesia uterovaginal sob o termo "vulva rara"³⁶.

Já em 1781, o cirurgião Heinrich Theophilus Engel forneceu em sua dissertação um relato detalhado sobre a ausência de órgãos reprodutivos em vários casos de autópsia. Engel também sugeriu que era bem possível que uma paciente com agenesia vaginal tivesse o útero ausente e/ou subdesenvolvido, e, portanto, seria infértil³⁷.

August Franz Joseph Karl Mayer, no ano de 1829, relatou pela primeira vez, o que é hoje considerado como síndrome de MRKH, depois de revisar autópsias de pacientes com útero subdesenvolvido³⁸. Um ano depois, o biólogo, fisiologista e anatomista alemão Johannes Müller, em uma publicação de embriologia da genitália dos vertebrados, mencionou que a malformação dos canais intestinais, ductos urinários e canal vaginal ocorria devido ao comprometimento do desenvolvimento embrionário³⁹.

Um relato de agenesia mülleriana foi feito por Karl Freiherr von Rokitansky em 1838, quando a patologia foi denominada como síndrome de Rokitansky⁴⁰. Oito anos depois, Rokitansky observou ainda que a agenesia mülleriana parcial fazia com que os órgãos genitais estivessem presentes de forma incompleta no corpo da paciente (tipo I)^{40,41}. Após novas contribuições de Mayer, a condição foi descrita como síndrome de Mayer-Rokitansky⁴¹.

No ano de 1859, o médico Adolf Kussmaul expandiu a descoberta de Rokitansky, relatando o primeiro caso de gravidez em um útero subdesenvolvido. Ele descreveu e diferenciou duas condições: "*útero foetalis*" e "*útero infertalis*" (útero fértil e infértil, respectivamente), evidenciando que esse "defeito anatômico" era, portanto, evidência da síndrome de Mayer-Rokitansky⁴².

Hermann Küster escreveu um artigo de revisão, em 1910, intitulado "*Útero bipartitus solidus rudimentaris cum vagina solida*", "Útero bipartido sólido rudimentar com vaginal sólida", no qual ele descreve o primeiro caso desta condição envolvendo uma mulher viva, bem como uma revisão do então cenário encontrado na literatura. Küster também relatou a associação entre deformação esquelética e agenesia vaginal, descrevendo a associação de defeitos renais e esqueléticos com agenesia uterovaginal. Depois da colaboração de Küster, a síndrome passou a ser chamada de Mayer-Rokitansky- Küster⁴³.

Georges André Hauser cunhou o termo "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser" em 1961, o nome atual da síndrome. Apresentou em um artigo 21 casos de agenesia vaginal, bem como uma definição completa da síndrome de MRKH, incluindo sintomas, aspectos psicossociais e estrutura genital interna⁴⁴.

Em 1977, Schmid-Tannwald e Hauser descreveram a forma atípica da síndrome de MRKH (tipo II) em seus estudos⁴⁵. Duncan e colaboradores, dois anos depois, constituíram o primeiro grupo a relatar a associação MURCS (aplasia do ducto mülleriano, displasia renal e anomalias somáticas cervicais) desta condição⁴⁶.

Um acontecimento curioso, ocorrido na Grécia em meados do século XVII, relaciona-se ao destronamento do rei Otto. Após os dez anos de guerra da independência, Otto foi declarado o primeiro rei da Grécia, e, em 1836, ele se casou com Amélia, filha do duque de Oldenburg. Devido aos problemas financeiros do país, seus assessores pediram a ele e a Amélia que tivessem um herdeiro ao trono, reduzindo a possibilidade de revoltas⁴⁷. Entretanto, de acordo com os médicos, Amélia sofria de hipersensibilidade da vagina devido a defeitos anatômicos no útero, e por isso não conseguiu conceber um filho. Assim, o rei e a rainha acabaram sendo destronados em 1863. Alguns historiadores acreditam que o destronamento do rei Otto foi principalmente devido à agenesia vaginal da rainha Amélia, além de outros fatores relacionados^{47,48}.

Anteriormente, acreditava-se que a síndrome de MRKH estivesse associada a defeitos em genes embrionários do desenvolvimento²⁵. Algum tempo depois, os casos eram considerados ocorrências aleatórias⁴⁹, mas, com o desenvolvimento de análises genéticas mais

aprofundadas, um certo grau de associação familiar foi observado⁵⁰, sugerindo assim que a síndrome poderia ser um distúrbio genético⁵¹.

Mais recentemente, acredita-se que a síndrome de MRKH seja um distúrbio autossômico com expressões fenotípicas variáveis⁵¹ e descobertas atuais sugerem que as mutações ou genes variantes ligados a essa condição podem estar localizados em vários *locus* cromossômicos⁵². Contudo, estudos genéticos mais abrangentes e robustos ainda são necessários para a etiologia exata, a fim de desenvolver melhores opções de diagnóstico e tratamento²⁵.

Além do fato de as portadoras não terem conhecimento da forma em que ocorreram as alterações que resultaram na síndrome, apresentar canal vaginal subdesenvolvido ou ausente contribui para aumentar o sofrimento das mesmas de forma significativa. A interferência da patologia na vida sexual dessas mulheres causa grande impacto psicológico, associado principalmente à incapacidade sexual e à esterelidade⁵². Assim, o diagnóstico da síndrome remete cada vez mais à rápida procura das pacientes pela construção de um canal vaginal, e pela busca do transplante de útero⁵³.

Como marco da luta das mulheres que sofrem com a síndrome, estipulou-se o dia 19 de fevereiro como o Dia Mundial da Síndrome de Rokitansky, data do nascimento de Karl Freiherr von Rokitansky³. Portadora da síndrome e fundadora do blog “Síndrome de Rokitansky”, Márcia Marques publicou no dia 19 de fevereiro de 2018 o seguinte texto:

[...] Dia de mostrar ao mundo que existimos, merecemos respeito, diagnóstico correto e humanizado. Merecemos o apoio da família, amigos e companheiros. Merecemos ser amadas e respeitadas sem sentir nenhum tipo de preconceito, cobranças ou questionamentos. Merecemos felicidade. Merecemos realizar a maternidade!! [...] Merecemos que exista incentivo à estudos que torne menos dolorosa a cirurgia. Merecemos que haja acesso à tratamento em todos Estados brasileiros e em todos os países [...]⁵⁴.

Ausência congênita de vagina e útero foi observada ao longo da história, mas a etiologia ou fisiopatologia da síndrome de MRKH ainda não é bem compreendida. A importância de se oferecer melhor qualidade de vida às mulheres que apresentam a síndrome é imensurável³. Desenvolver produtos ou técnicas mais seguras e eficazes, aplicadas aos procedimentos de construção de um canal vaginal, representam um grande passo para a melhora da satisfação e bem-estar destas mulheres.

2.2 Aspectos Históricos para a Concepção da Transexualidade

Desde a mitologia greco-romana, encontram-se relatos de casos que contribuíram para o desenvolvimento do que se conhece atualmente como transexualidade. Fatos envolvendo castração (ato de mutilação sexual); hermafroditismo (presença dos dois sexos e/ou de caracteres secundários dos dois sexos num mesmo indivíduo); e eunucoidismo (quadro clínico de homens que apresentam incapacidade reprodutiva, combinada de sinais externos de falta de virilidade, tendendo a feminização), são considerados peças chaves para a deflagração do fenômeno transexual⁵⁵.

O mito de Tirésias inicia os pensamentos relacionados à tal questão. Ele, considerado um dos mais notáveis adivinhos da mitologia grega, era um famoso profeta de Tebas. Certo dia em que foi orar sobre um monte, localizado na região de Atenas, Tirésias deparou-se com um casal de cobras venenosas copulando. Ambas as cobras se voltaram contra ele, e assim, Tirésias matou a fêmea, sendo transformado em mulher como punição dos deuses. Alguns anos depois, já adaptado ao corpo feminino, ele novamente encontrou duas cobras copulando, mas desta vez matou o macho, voltando à sua forma masculina^{55,56}.

Pelo fato de ter conhecido e experimentado as particularidades e os prazeres sexuais tanto no corpo feminino quanto no masculino, Tirésias foi designado a opinar em um debate a fim de descobrir quem sentia mais prazer sexual: o homem ou a mulher. Por um lado, Hera afirmava que o homem sentia mais prazer; por outro, Zeus dizia o inverso. Diante disso, Tirésias apresentou a sua opinião: “Se dividirmos o prazer em dez partes, a mulher fica com nove e o homem com uma”^{56,57}. Devido à não concordância de Tirésias com o pensamento de Hera, ela o cegou. Entretanto, compadecido com o estado do profeta, Zeus lhe concedeu diversos dons, tais como: o da adivinhação; o de conhecer o futuro; e o de sobreviver a sete gerações humanas⁵⁸.

Outra narrativa de grande significância, também na mitologia grega, foi a do deus Hermafrodito, filho de Afrodite e Hermes. Segundo o mito, uma ninfa chamada Salmacis não poupou esforços para seduzir Hermafrodito, mas não conseguiu. Em um dia, quando ele se despiu e entrou em uma lagoa, a ninfa mergulhou e o surpreendeu com um abraço, invocando aos deuses uma união carnal a fim de que nunca mais se separassem. Desta forma, originou-se a fusão dos dois sexos: Hermafrodito possuía mamas como uma mulher e pênis como um homem, se assemelhando bastante ao travesti que se conhece na atualidade^{57,58}.

Diversos países e culturas tem sua forma própria de nomear determinados grupos de transexuais. Na Índia, por exemplo, existem há séculos as sagradas “Hijras”, consideradas

pessoas que foram tocadas pelos deuses, sendo sinônimo de boa sorte. Elas foram designadas como homens no nascimento, e posteriormente, depois de realizados rituais de castração, passaram a ser aceitas e viver como mulheres. As “Hijras” possuem uma deusa própria chamada Bahuchara Mata, e podem pertencer tanto a uma casta quanto a um culto. Segundo a medicina ocidental, elas podem ser consideradas como mulheres transexuais⁵⁹.

Na Tailândia existem há muito tempo as “Kathoeys”, termo empregado às pessoas semelhantes às mulheres transexuais da atualidade. Em um estudo realizado no país, 165 “Kathoeys” com idade média de 25 anos foram entrevistadas com perguntas relacionadas à infância das mesmas. O trabalho revelou que por volta dos 10 anos de idade 71 % já se sentiam diferentes dos outros meninos; 42 % sentiam que tinham uma mente feminina; e 35 % já se percebiam exatamente na forma como estavam na idade adulta. À medida que avançavam para a adolescência e juventude, as “Kathoeys” desenvolviam uma nova preferência sexual, florescendo atração por homens com desejo de serem penetradas⁶⁰.

No século I, o filósofo Filo relatou que havia no Egito os chamados eunucos, homens que se vestiam e viviam como mulheres, e que extirpavam o órgão sexual. Além disso, foram encontrados nos poemas de Manilo e Juvenal, poetas e retóricos romanos, casos de indivíduos do sexo masculino que tinham vergonha e ódio de serem vistos como homens, vivendo e se comportando então como mulheres⁶¹.

Já no século XIII, a lenda de Papisa Joana se difundiu pelo mundo. Segundo o conto, Papisa Joana nasceu mulher e adotou o nome masculino de John Anglicus, que governou a igreja católica como Papa João VIII por quase três anos. Apesar de ser uma lenda, diversos autores acreditam que o Papa João VIII poderia ter sido de fato uma mulher pseudo-hermafrodita⁶².

Em 1889 surgiu a primeira teoria que remete ao transtorno de incongruência com o sexo biológico, mas ainda definido em relação ao homossexualismo. O advogado homossexual Carl Heinrich Ulrichs propôs que as pessoas homoafetivas não eram nem criminosos nem insanos, mas sim, almas de mulheres aprisionadas em corpos de homens, resultado de um erro na diferenciação embrionária. Até hoje é comum muitos transexuais usarem esta teoria para justificarem sua condição⁵⁸.

Relatado em diversas evidências como a primeira transexual que entrou para a história, encontra-se o caso de Lili Elbe. Nascido em 28 de dezembro de 1882 na pequena cidade de Vejle, Dinamarca, Einar Mogens Wegener era um jovem artista paisagista, o qual, quando adolescente, viajou para Copenhague a fim de estudar arte na Academia Real Dinamarquesa de Belas Artes. Lá, Einar conheceu Gerda Gottlieb, com a qual se casou no ano de 1904. Enquanto

Einar pintava paisagens, Gerda era uma ilustradora de livros e revistas de moda, destacando-se pelos seus retratos femininos⁶³.

Certo dia, uma modelo que posaria para Gerda não compareceu, e a mesma pediu ao seu marido que vestisse meias, um vestido de saias plissadas, e calçasse sapatos de salto. Einar, que naquela situação se sentira autêntico e esplêndido, começou a vislumbrar a vida como mulher, passando a se vestir gradualmente como tal. Assim, ele criou uma personagem fictícia a fim de saciar seus desejos pela vivência feminina, e a chamou de Lili, vivendo e se vestindo como uma dama à partir de então^{63,64}.

Paralelamente à história de Einer (e Lili), o médico alemão Magnus Hirschfeld tentou fazer da pesquisa sobre sexualidade e gênero uma disciplina médica tão respeitada como qualquer outra. Nos principais jornais nazistas de 1920, Hirschfeld foi retratado como um inimigo central, e, em 1928, fundou a Liga Mundial pela Reforma Sexual, a primeira associação que defendia grupos excluídos ou rejeitados por incongruências sexuais⁶⁵.

Com a existência da Liga fundada pelo médico alemão, Lili soube da possibilidade de transformar permanentemente seu corpo de homem para mulher. No Instituto Alemão de Ciência Sexual, em Berlim, Hirschfeld realizou a castração cirúrgica de Lili, em 1930. Posteriormente, a mesma passou por mais três operações nas mãos de Kurt Warnekros, e se transformou legalmente na primeira pessoa transexual registrada ao passar pelo procedimento de redesignação de gênero^{63,64}.

Desta forma, a Dinamarca reconheceu a nova identidade de Lili, e o rei do país anulou seu casamento com Gerda. Antes de passar pela sua última operação cirúrgica, ela escreveu a um amigo: “Provei que tenho o direito de viver existindo como Lili Elbe há 14 meses. Podem dizer que 14 meses não são muito, mas para mim é uma vida humana completa e feliz”⁶⁴.

Em 13 de setembro de 1931, quando Warnekros planejava completar o processo implantando em Elbe um útero e criando uma vagina artificial, ela não resistiu à problemas pós-operatórios, e faleceu em Dresden, Alemanha, próximo ao seu 49º aniversário⁶⁴. O instituto de Magnus Hirschfeld foi saqueado pelos nazistas em 6 de maio de 1933, os quais queimaram todos os trabalhos e pertences do médico⁶⁶.

A história da vida de Lili foi transformada em arte. No ano de 1931, foi publicado na Dinamarca o livro de memórias de Lili Elbe intitulado “*Fra mand til kvinde: Lili Elbe's bekendelser*”, em português “De Homem para Mulher: Confissões de Lili Elbe”, que conta detalhes de sua vida. Já em 1933, quando o livro foi publicado pela primeira vez em tradução inglesa, editado por Niels Hoyer, o título foi modificado para “Homem para Mulher: Um Registro Autêntico de uma Mudança de Sexo - A Verdadeira História da Transformação

Milagrosa do Pintor Dinamarquês Einar Wegener". Posteriormente, em 2000, David Ebershoff publicou seu romance “*The Danish Girl*” - “A Garota Dinamarquesa”, um *best seller* internacional⁶⁷.

David Oliver Cauldwell, no ano de 1949, utilizou pela primeira vez o termo “psicopatia transexual”, que posteriormente foi declarado como “transexualismo”. O vocábulo foi usado com o objetivo de retratar o exemplo mais marcante e extremo de incômodo relacionado ao gênero de uma garota que desejava ser homem⁶⁸.

Com o fim da Segunda Guerra Mundial, nos anos 50, a quantidade de feridos e mutilados necessitando de operações para enxerto era imensurável. Desta forma, a medicina precisou aprender diferentes técnicas cirúrgicas para implante, reconstrução de órgãos e regeneração de tecidos. Concomitantemente, como os ideais nazistas afirmavam que somente os fatores biológicos explicavam as condutas humanas, as pessoas que sentiam certa incongruência com o sexo biológico começaram a buscar por dosagem hormonal⁶⁹.

No ano de 1952, o soldado americano George Willian Jorgensen, que apresentava trejeitos femininos e sentia atração sexual por homens, buscou auxílio médico com o endocrinologista Christian Hamburger⁶⁹. De fato, o soldado não tinha desejo por um homem no sentido de homossexualidade, mas sim um desejo sexual como mulher. Assim, o soldado contou ao médico uma história inventada, dizendo que era hermafrodita, e que desejava passar por um procedimento cirúrgico, já que sempre viveu como mulher. Como George apresentava silhueta feminina por já fazer uso de hormônios, Christian Hamburger extirpou o órgão genital do mesmo, mas sem ainda pensar em desenvolver uma vagina. Agora como Christine, o ex-soldado voltou ao seu país, onde procurou o doutor Harry Benjamin. A partir da experiência de Christine, o doutor publicou um artigo em 1953 sobre o transexualismo, marcando o momento em que o fenômeno adentra o campo médico⁷⁰.

Segundo Benjamin, qualquer pessoa poderia manifestar uma discordância entre os sexos, o que representava a base de sua compreensão sobre o transexualismo: “O transexual representa o ponto máximo de discordância entre os sexos macho e fêmea, e mais particularmente entre os seus componentes psicossociais e biomorfológicos. Os tratamentos hormonal e cirúrgico constituem os mais adequados para os transexuais”⁷⁰.

Em 1959, ocorreu no Brasil a primeira cirurgia de redesignação sexual, feita em um homem transexual, na cidade de Itajaí, em Santa Catarina. Como não se identificava com o sexo biológico feminino, a jovem passou pela cirurgia de mudança de sexo pelas mãos do médico José Eliomar da Silva, que mudou as características do seu corpo para o sexo masculino⁷¹.

Com o decorrer do tempo, a noção de gênero e transexualismo passou a ganhar mais importância, aprimorando definições fundamentais para o desenrolar do que se tem hoje como transexualidade. Na década de 60, as teses de John Money, psicólogo, sexólogo e autor, especializado em pesquisas de identidade de gênero, alcançaram grande credibilidade nos meios médico e psiquiátrico norte-americanos. Segundo ele, em sua obra *Gay, straight, and In-between* (1988, p. 112),

Na constituição da identidade sexual, o registro subjetivo do gênero tem predominância sobre o registro biológico do sexo, o qual é definido pela anatomia. Se normalmente gênero e sexo concordam no indivíduo, o que ocorre no transexualismo é justamente um desacordo insuportável para o sujeito entre seu gênero e seu sexo [...] E se o que predomina é a experiência subjetiva do gênero, o que deve ser corrigido é o sexo anatômico⁵⁹.

Muitas vezes Money substituía a palavra “transexualismo” por “disforia de gênero”, expressão bastante autoexplicativa do fenômeno. Segundo ele, a disforia podia e devia ser corrigida, cabendo à medicina realizar esta correção, livrando o indivíduo de um erro cometido pela natureza.

O livro de Harry Benjamin, “*The transsexual phenomenon*”, publicado em 1966, discute sobre o que ele descreve como o “verdadeiro transexual”. Para ele, o principal critério para definir um indivíduo transexual seria a intensa e frequente repulsa com suas genitálias⁷². Entretanto, muitos profissionais da área da saúde somente autorizavam a realização da cirurgia de redesignação sexual quando o sofrimento pessoal era alçado à condição de elemento essencial para sua caracterização, o que refletia em uma condição abusiva de diagnóstico. Apesar de o indivíduo desejar a cirurgia, o mesmo poderia estar ou não se martirizando por isso⁷³.

No Brasil, a primeira cirurgia de mudança de sexo em uma mulher transexual foi realizada em 1971 pelo cirurgião Roberto Farina. Segundo Waldirene, anteriormente Waldir, “A cirurgia resultou na fixação do meu verdadeiro sexo, que sempre foi feminino”. Apesar de toda a satisfação da paciente, o médico foi processado pelo Conselho Federal de Medicina, que o acusou de lesões corporais, sendo condenado a dois anos de reclusão sob alegação de haver infringido o disposto no artigo 129, § 2º, III, do Código Penal Brasileiro⁷⁴.

Após a relevância de diversos estudos e a execução de diversas cirurgias de redesignação sexual, a condição transexual aderiu ao Manual de Diagnóstico e Estatística das Desordens Mentais (DSM-III) em 1980. Doze anos depois, ingressou na Classificação

Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), fazendo com que o cidadão transexual deixasse de ser considerado um pervertido para ser um doente⁷³.

A partir disso, o transexualismo passa cada vez mais a se transformar em um fenômeno social. Segundo Millot, (1992, p. 132),

É definido como transexual uma pessoa que solicita a modificação do seu corpo para conformá-lo às aparências do sexo oposto, em nome da certeza de que sua identidade sexual verdadeira é contrária ao seu sexo biológico. O transexualismo é atualmente a conjunção de uma convicção, que nada deve a ninguém, e de um pedido que se dirige ao outro. Nada de transexual sem cirurgião e sem endocrinologista. Neste sentido, o transexualismo é um fenômeno essencialmente moderno⁷⁵.

Depois que a condição transexual foi incorporada ao DSM-IV como Transtorno de Identidade de Gênero em 1995, diversos pensamentos surgiram para defender a ideia de que o transexualismo não era um distúrbio da identidade sexual. Segundo Hergott, (1996, p. 47),

A insistência com a qual o indivíduo transexual sustenta que ele ou ela pertence ao outro sexo não é, propriamente falando, delirante, visto que ela corresponde sempre ao sentimento geral de ser semelhante a um sujeito do outro sexo e não a uma convicção real de ser um sujeito do outro sexo⁷⁶.

No Brasil, quando o Conselho Federal de Medicina regulamentou a realização de cirurgias experimentais de redesignação sexual em hospitais universitários pela resolução nº 1482/97, iniciou-se, de fato, o processo transexualizador no país⁵⁵. No ano de 1998 ocorreu a primeira transgenitalização legalizada, quando Bianca Magro se submeteu à cirurgia de conformidade de sexo masculino para feminino, através do (SUS)⁷⁴.

O Conselho Federal de Medicina, por meio da resolução 1955/2010, definiu que, para um indivíduo ser diagnosticado com transexualismo, deviam ser obedecidos, no mínimo, quatro critérios básicos: 1) sentir desconforto com o sexo anatômico natural; 2) ter o desejo expresso de eliminar os genitais, perder as características primárias e secundárias do próprio sexo e ganhar as do sexo oposto; 3) permanecer com estes distúrbios de forma contínua e consistente por, no mínimo, dois anos; 4) não apresentar outros transtornos mentais. Esta mesma resolução definiu os critérios para a seleção dos pacientes para a cirurgia de transgenitalismo, obedecendo a avaliação da equipe multidisciplinar com no mínimo dois anos de acompanhamento conjunto: 1) apresentar diagnóstico médico de transgenitalismo; 2) ser maior de 21 (vinte e um) anos; 3) ter ausência de características físicas inapropriadas para a cirurgia⁷⁷.

Foi somente em 2012 que ocorreu a despatologização do transexualismo, dando espaço então ao termo transexualidade. O manifesto da Rede Internacional pela Despatologização Trans, criado pela campanha STP (*Stop Trans Pathologization*), declara que,

Legitimar as normas sociais que constrangem nossas vivências e maneiras de sentir implica invisibilizar e patologizar o restante das opções existentes e marcar um único caminho que não questione o dogma político sobre o qual se fundamenta nossa sociedade: a existência, única e exclusiva, de somente duas formas de ser e sentir. [...] Não acatamos nenhum tipo de catalogação, nem etiqueta, nem definição imposta por parte da instituição médica. Reclamamos nosso direito a autodenominarmos⁷⁸.

Desta forma, consagrou-se no dia 20 de outubro o Dia Internacional de Ação pela Despatologização da Identidade Trans, a fim de defender que a transexualidade não fosse tratada como doença, já que isto patologizava a diversidade e prejudicava o desenvolvimento de uma sociedade democrática⁷⁹.

O Congresso Nacional decretou, em 2014, a ampliação da proteção de que trata a Lei 11.340 – Lei Maria da Penha – às pessoas transexuais e transgêneros. Segundo a deputada Jandira Feghali, a Lei seria um instrumento de combate à violência doméstica contra a mulher e deveria ser aplicada também às transexuais, pois a cirurgia somente ajustava o que havia entre corpo e mente, sendo então algo natural e necessário⁸⁰. Dois anos depois, a Presidência da República emitiu um decreto que dispõe sobre o uso do nome social e o reconhecimento da identidade de gênero de pessoas travestis e transexuais no âmbito da administração pública federal⁸¹, contribuindo assim para o avanço da condição transexual no âmbito da soberania popular.

Recentemente, em 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) retirou a transexualidade da lista de transtornos mentais, mas ela ainda permanece na Classificação Estatística Internacional de Doenças em uma outra categoria (CID-11), chamada “saúde sexual”. Assim, a transexualidade deixa de ser considerada um transtorno de gênero e passa a ser diagnosticada como incongruência de gênero⁸². Além disso, em agosto de 2018, o Supremo Tribunal Federal (STF) confirmou jurisprudência permitindo que transexuais e transgêneros tenham o direito de alterar seu nome social e gênero no registro civil, mesmo sem terem passado pelo procedimento cirúrgico de mudança de sexo ou tratamento hormonal. “Somos iguais, sim, na nossa dignidade, mas temos o direito de ser diferentes em nossa pluralidade e nossa forma de ser”, disse a presidente do STF antes de proferir o resultado⁸³.

É facilmente notável que, com o passar dos anos, mudanças radicais ocorrem em relação à transexualidade. As representações de transexuais tornaram-se extremamente onipresentes,

podendo ser facilmente encontradas em diversas fontes de mídia, tais como filmes, seriados e novelas⁸⁴.

Frequentemente, indivíduos transexuais tornam-se o foco de pessoas ou grupos que não concordam e não aceitam o fato de se poder modificar o próprio corpo quando há incongruência entre sexo biológico e identidade sexual⁸⁴. E o mais importante: essa atenção raramente é amistosa, sendo diversas vezes refletida em forma de ódio e violência⁸⁵.

Segundo Herek, “a importância da não-conformidade de gênero permanece relativamente inalterada: as pessoas que transgridem papéis de gênero permanecem no limite inferior da hierarquia de aceitabilidade”. As pessoas dentro da comunidade transgênero sentem que existe um padrão generalizado de discriminação e preconceito da sociedade para com os mesmos⁸⁵.

Por não estarem em conformidade com as normas da sociedade em relação às questões de gênero, a discriminação econômica para com transexuais também é resultado de interações sociais. Profissionais adultos que revelam sua experiência transgênero são demitidos, assediados, intimidados ou agredidos por supervisores e colegas de trabalho, têm sua privacidade violada, ou são assassinados. Não somente no trabalho, mas também em locais públicos, por exemplo, os transgêneros visivelmente são perseguidos, assaltados e atacados de forma desumana⁸⁶. Ademais, os jovens transgêneros têm uma probabilidade maior de tentar o suicídio, fazer o uso de substâncias ilegais, cometer práticas sexuais inseguras, estar expostos a doenças sexualmente transmissíveis (inclusive o HIV), ficar desabrigados, abandonar a escola e vivenciar altos níveis de sofrimento^{85,86}.

Em um estudo feito por Fielding, que entrevistou diversos grupos de transexuais, descobriu-se que mais da metade das pessoas amostradas sofreram alguma forma de assédio ou violência durante suas vidas, com um quarto passando por um incidente violento. Este mesmo trabalho evidenciou o fato de que experimentar discriminação econômica porque uma pessoa é transgênero, era o mais forte preditor de que eles vivenciassem um incidente violento. Outro achado deste estudo foi o fato de que pessoas mais jovens têm maior probabilidade de sofrer violência do que pessoas mais velhas. Os jovens transexuais que revelam seu status são desprezados, trancados ou expulsos de suas casas, fazendo com que muitos recorram ao trabalho sexual⁸⁷.

O quadro de violência contra transexuais faz com que essa parcela da sociedade morra muito cedo⁸⁵. Dados da União Nacional LGBTT (lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais) apontam que o tempo médio de vida de uma pessoa transexual no Brasil é de

apenas 35 anos, enquanto a expectativa de vida da população em geral é de 75,5 anos, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁸⁸.

As mudanças políticas são necessárias para que a vitimização baseada na orientação sexual seja interrompida⁸⁵. A violência e a discriminação contra transgêneros é uma questão que não pode ser ignorada por mais tempo. Atualmente, ativistas de todo o mundo estão se organizando para lidar com essas questões em todos os níveis do governo. A menos que as políticas sejam alteradas para permitir a existência e aceitação de pessoas trans, elas continuarão a sofrer violência e discriminação⁸⁸.

No cenário atual, o debate em relação a transexualidade é intenso. Em diversos países, como a Índia e a Tailândia, os crescentes movimentos LGBTT lutam incessantemente pelo reconhecimento de direitos, desaparecendo, cada vez mais, o antigo e místico atributo às “Hijras” e às “Kathoeys”. Outros países como o Equador evidenciam a necessidade de retomar a transexualidade indígena pré-colombiana a fim de reivindicar o direito à identidade de gênero como parte do direito à cultura indígena e à ancestralidade. Na Argentina, após a criação de uma lei que reconhece a identidade do cidadão transexual, deu-se um grande passo a favor da luta pela igualdade⁷⁹. Apesar de existir no Brasil a maior parada LBGTT do mundo, está ainda muito longe de se alcançar o respeito à identidade de um transexual e à sua autonomia⁸⁹.

Quase 90 anos após a primeira cirurgia de mudança de sexo, o mundo todo vem caminhando para um patamar mais igualitário e progressista. Contudo, avanços importantes ainda são necessários para instrumentalizar a atenção básica, conduzindo os indivíduos transgêneros da melhor forma possível⁵⁵.

2.3 Métodos Cirúrgicos para a Criação do Canal Vaginal

A vaginoplastia é caracterizada por um procedimento cirúrgico que apresenta um único e importante objetivo: a criação de um canal vaginal. Tanto para pacientes portadoras da síndrome de MRKH quanto para mulheres trans, a ausência da vagina impacta profundamente em seus senso de feminilidade⁹⁰. Desta forma, a fim de se obter uma vida sexual satisfatória e melhorar a relação com o próprio corpo, essas pacientes buscam cada vez mais pela construção de um canal vaginal⁹.

Apesar do impacto positivo na vida dessas mulheres e dos diversos benefícios que a vaginoplastia propõe, diversas complicações podem ser observadas em decorrência deste procedimento, tais como: estenose, fistulas, lesões retais ou uretrais e infecções em geral⁹¹.

A estenose vaginal caracteriza-se pelo fechamento ou estreitamento significativo do canal vaginal formado. É a intercorrência mais frequente que se observa após a realização da cirurgia, e se associa ao uso incorreto ou abandono do molde no período pós-operatório. Isso pode levar a paciente à um longo período de tratamento, já que muitas vezes a cirurgia precisa ser refeita devido ao não cumprimento do correto uso do molde vaginal^{90,91}.

As fistulas representam canais que comunicam de forma anormal estruturas corporais como, por exemplo, dois órgãos internos, ou um órgão interno com a superfície corporal. Como é uma complicaçāo de grave ocorrência, caso a ocorra, o procedimento de construção do canal vaginal deve ser pausado e o fechamento da fistula deve instituir-se de forma rápida e precisa^{91,92}.

As lesões retais ou uretrais representam danos causados no reto e na uretra, respectivamente, e são caracterizadas como complicações intraoperatórias frequentes, mas que devem ser evitadas. Já as infecções em geral ocorrem principalmente em período pós-operatório de curto prazo, e necessitam de atenção especial para que seja evitada a septicemia (infecção generalizada)⁹¹.

A participação de uma equipe multidisciplinar é fundamental para uma boa execução cirúrgica e evolução pós-cirúrgica da paciente. Como o procedimento é complexo e incômodo no período pós-operatório, o suporte demandado pelas pacientes é considerável, fazendo com que a assistência médica prestada afete significativamente no sucesso ou fracasso da cirurgia¹⁰.

Diversas opções de tratamento são relatadas na literatura, e várias técnicas (cirúrgicas ou não cirúrgicas), foram descritas por diversos autores. Entretanto, os dois procedimentos mais usados para a construção do canal vaginal em cada grupo de pacientes são: o método McIndoe e o método de Inversão Peniana⁹¹. Basicamente, são procedimentos cirúrgicos que utilizam da dissecação de tecidos entre o reto e a bexiga para a criação da cavidade vaginal¹⁰.

O método McIndoe, aplicado em mulheres que apresentam a síndrome de Mayer Rokitansky, consiste em um procedimento cirúrgico que permite a criação de uma cavidade vaginal pela dissecação de tecidos e estruturas entre o reto e a bexiga. Este método descreve o uso de tecido dérmico (enxerto de pele) para recobrir o novo canal formado⁹².

Os primeiros relatos de reconstrução vaginal cirúrgica em mulheres afetadas pela síndrome tentaram usar os grandes lábios para revestimento da cavidade. No entanto, o primeiro uso de tecido extravaginal veio em 1898, quando o Dr. Abbe descreveu a construção de uma neovagina usando enxertos de pele. A técnica foi largamente abandonada até que McIndoe refinou o procedimento em 1938⁹³, constando das seguintes etapas:

- Primeiramente a paciente recebe anestesia local, e em seguida é colocada em decúbito dorsal, com as coxas bem flexionadas sobre o abdômen, e cabeça e ombros elevados (posição de litotomia)⁹²;
- Depois, coloca-se um cateter na uretra, e faz-se uma incisão de aproximadamente 0,5 cm na região da nova cavidade a ser formada;
- Em seguida, é realizada a dissecação sem cortes de tecidos até que se atinja um canal de 10-12 cm de profundidade^{90,94};
- Por fim, após a criação de uma cavidade vaginal, um exerto de pele retirado da coxa, glúteos ou região suprapúbica é inserido na neovagina. A superfície interna e vascularizada do enxerto é colocada em contato com a parede do canal formado, a fim de revesti-lo⁸⁶.

Embora o procedimento tenha sido bem sucedido em mais de 133 casos relatados em 1948, os pacientes desenvolveram grandes cicatrizes devido à retirada do enxerto de pele (responsável também por fazer com que o pós-cirúrgico seja extremamente doloroso), e estenose subsequente⁹².

Nos últimos anos, como propostas de modificação do método McIndoe, diversos biomateriais têm sido aplicados para constituirem o tecido de revestimento da nova cavidade, tais como: membrana amniótica alogênica⁹⁵, segmentos dos cólon⁹⁶, camadas peritoneais⁹⁷ e mucosa bucal autóloga⁹⁰. Entretanto, estes biomateriais são frequentemente associados a complicações e intercorrências devido às diferenças fisiológicas inerentes a esses substratos. Desta forma, rejeição de tecidos alogênicos pela paciente, risco de transmissão de doenças infecciosas, retirada do substrato e longo tempo para se atingir uma vagina funcional, constituem sérias desvantagens para o uso destas alternativas⁹².

Já o método de Inversão Peniana, aplicado em mulheres transgêneras, consiste em um procedimento cirúrgico para a construção de um canal vaginal por dissecação de tecidos e inversão do pênis. Com a execução deste processo, além de se criar a cavidade, forma-se uma vulva feminina constituída de clitóris e pequenos e grandes lábios⁹. O procedimento cirúrgico é bastante complexo, e se baseia na execução das seguintes etapas:

- Inicialmente, depois de realizada a profilaxia antibiótica, a paciente recebe anestesia geral ou peridural, e é colocada em posição de litotomia para a desinfecção da área cirúrgica⁹⁸;
- Depois de colocado um cateter na uretra, incisões ao redor da base do prepúcio e do saco escrotal são realizadas⁹⁹;

- Em seguida, separa-se dos corpos cavernosos a pele do pênis, a uretra e o feixe neurovascular dorsal, que dará sensibilidade à nova região. Além disso, os testículos são removidos, preservando a pele da bolsa escrotal^{98,99};
- Então, a dissecação entre o reto e a bexiga é realizada, atingindo uma profundidade aproximada de 12-14 cm, e a pele do pênis é invertida, sendo colocada para dentro da cavidade dissecada^{98,99};
- Após a inversão, a vulva é criada pelo reposicionamento e remodelação dos tecidos remanescentes⁹⁸. A glande do pênis dá origem ao clitóris, a pele escrotal dá origem aos grandes lábios, e o prepúcio aos pequenos lábios⁹⁹.
- Da mesma forma que no método anterior, um enxerto de pele, retirado principalmente da região abdominal, é usado para revestir o canal recém-criado.

Depois de realizadas todas as etapas descritas, em ambos os métodos, é necessário que o espaço recém formado seja mantido aberto, sem oclusões, evitando assim a principal complicaçāo pós-operatória: a estenose vaginal^{90,92}. Assim, é inserido na nova cavidade um molde (descrito no item 2.4 a seguir), cuja função é contribuir para a manutenção do canal aberto^{93,94,98,99}.

Após a colocação do molde, também em ambas as técnicas descritas, os grandes lábios são suturados juntos para que o molde seja mantido imóvel dentro da nova cavidade. Além disso, no período pós-operatório, as pacientes necessitam realizar exercícios de dilatação a fim de estimular o não fechamento ou estreitamento do canal formado, um grande incoveniente destes procedimentos⁹⁸.

2.4 Moldes Vaginais

Os moldes vaginais são dispositivos essenciais e indispensáveis no procedimento cirúrgico⁹⁰ para ambos os grupos de pacientes que se submetem à construção de uma cavidade vaginal, por meio da vaginoplastia. Suas principais características são: evitar a contratura da neovagina (conhecida como estenose vaginal), possibilitando a sustentação, a conformação e a manutenção da estrutura recém criada; e também favorecer a epitelização das paredes do canal neoformado⁹⁸.

Desta forma, com a utilização correta do molde pela paciente nos dias seguintes à realização da cirurgia (de 7 a 14 dias), espera-se que o canal vaginal seja formado sem apresentar encurtamento ou oclusão, caracterizando o sucesso do procedimento. Assim, devido

a criação de uma neovagina com aparência e função satisfatórias, as pacientes poderão apresentar vida sexual normal, sem complicações ou intercorrências⁹⁹.

Basicamente, os moldes vaginais são constituídos de duas partes: a base e o material que a recobre. A base configura o formato e o tamanho do molde, que varia de acordo com as características fenotípicas de cada paciente em relação ao comprimento e ao diâmetro⁹⁴. O material que a recobre (representado pelo enxerto de pele na descrição das técnicas cirúrgicas) é responsável por contribuir com a epitelização e cicatrização do canal formado^{98,100}. Além disso, os moldes vaginais podem ser rígidos ou macios, apresentando vantagens e desvantagens em cada caso.

Os rígidos contribuem para a conformação do canal formado, mantendo a estrutura criada pela dissecação¹⁰⁰. Entretanto, observa-se com frequência diversas complicações com o uso de moldes rígidos, tais como: fistulas e necroses teciduais relacionadas à pressão; grande desconforto sentido pela paciente; e estenose vaginal devido ao abandono do molde¹¹.

Já os moldes macios diminuem o risco de ocorrência de fistulas, proporcionam maior conforto à paciente, e melhor se adaptam à neovagina resultando em uma pressão igual em todo o canal. Contudo, apresentam como desvantagens a instabilidade de um material maleável, a dificuldade de montagem, e a falta de disponibilidade comercial^{11,100}.

As aplicações de moldes vaginais que mais prevaleceram nas primeiras cirurgias e até aproximadamente há 15 anos atrás foram as que utilizavam preservativo preenchido com espuma, coberto por enxerto de pele de espessura parcial. Assim, o preservativo com a espuma constituiam a base do molde, e o enxerto de pele era o material que recobria a base¹⁰¹ (como mostrado na Figura 5).



Figura 5 – Representação de um molde formado por preservativo preenchido com espuma, coberto por enxerto de pele.

Este exemplo de molde vaginal, apesar de ter sido usado em muitos procedimentos e por muito tempo, está associado a várias complicações. Primeiramente, o preservativo preenchido com espuma é claramente uma alternativa instável e improvisada, que pode, por exemplo, se romper e causar sérios problemas à paciente. Além disso, seu uso está relacionado à estenose vaginal, enterocele, prolapso vaginal e eversão^{94,101}.

O uso do enxerto de pele para recobrir a base também trás grandes desvantagens. O enxerto de pele de espessura parcial, como o próprio nome diz, apresenta as camadas parciais que formam a pele, e não todas elas (epiderme, derme e hipoderme). Para cobrir o preservativo, seu tamanho deve ser de aproximadamente 20 x 9 cm, o que é responsável por gerar uma extensa e permanente cicatriz no local doador e dor intensa⁹⁴. Ademais, diversos casos de contratura de enxerto são relatados ao se utilizar esta prática¹⁰¹.

Felizmente, as aplicações de moldes vaginais têm começado a mudar nos últimos anos. A seguir serão apresentadas as características dos moldes mais utilizados na atualidade em cirurgias de vaginoplastia, relatados em estudos de série de casos.

2.4.1 Base de Silicone Rígida Coberta por Enxerto de Pele de Espessura Total

Esta aplicação consiste na utilização de uma base de silicone rígida qualquer representando a base do molde, recoberta por enxerto de pele de espessura total (enxerto que apresenta todas as camadas da pele).

A técnica usada para o preparo do enxerto de pele de espessura total emprega o princípio da tela cutânea. Um enxerto de pele de 12 x 6 cm de espessura total é colhido elipticamente da região suprapúbica do abdomen. O enxerto é preparado de modo padrão, inicialmente com a remoção de tecido adiposo. Depois, ele é penetrado com múltiplas incisões usando uma lâmina para formar uma malha, aumentando assim a sua superfície por duas vezes¹⁰², como ilustra a Figura 6 abaixo.

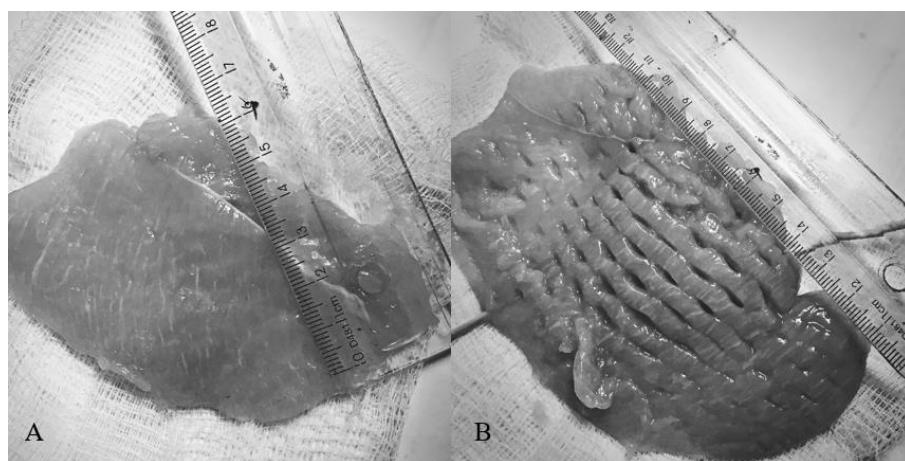


Figura 6 – Simulação do preparo da malha. Enxerto antes (A) e depois (B) das perfurações que aumentam sua superfície.

Então, o enxerto é suturado sobre a base de silicone rígida usando fio absorvível, e em seguida é inserido na cavidade vaginal formada¹⁰².

Os enxertos de malha são usados principalmente em pacientes queimados com área de pele limitada para doação devido à sua capacidade de aumentar a área de tecido cutâneo¹⁰². Os enxertos de pele com espessura parcial requerem uma área doadora consideravelmente maior do que a de enxertos com espessura total, e geralmente apresentam estenose contrativa¹⁰³. Assim, utilizando a técnica da tela cutânea, uma diminuição do comprimento da cicatriz no local doador é esperada, comparado à retirada de enxerto de pele habitual (espessura parcial), embora esta cicatriz ainda seja bastante considerável e expressiva como se observa na Figura 5 B¹⁰².

O principal problema com um enxerto de espessura total é a quantidade de pele necessária para cobrir as paredes de uma neovagina de tamanho normal. Este tecido retirado em grande massa e maior profundidade afeta de forma significativa o sítio doador¹⁰⁴. Além disso, são relatados atrasos na capacidade de deambulação do paciente e necrose parcial do enxerto, caracterizando perda de área de retalho¹⁰².

Outros aspectos desfavoráveis à utilização de enxerto de pele, seja de espessura parcial ou total, é o maior tempo e risco do procedimento cirúrgico. Para a retirada do enxerto, é necessária outra cirurgia bastante invasiva, acarretando maiores riscos de infecção à paciente, além da cicatriz permanente^{102,104}.

Com relação à base do molde, o material que a constitui é um silicone rígido, responsável por causar diversas complicações como fistulas, necroses e estenose vaginal. É um

material que não se adapta à diferentes pacientes por não apresentar variações de diâmetro, e provoca grande desconforto devido à sua inflexibilidade¹⁰³.

2.4.2 Preservativo Preenchido com Espuma Coberto por Membrana Amniótica

Esta prática utiliza como molde vaginal uma base formada por preservativo preenchido com espuma, e sobre ela, membrana amniótica.

Primeiramente, a base do molde é preparada com espuma pré-esterilizada coberta com preservativo¹⁰⁵, da mesma forma como encontrado nas primeiras aplicações.

A membrana amniótica é então retirada da placenta após o parto por cesariana eletiva ou parto vaginal quando as membranas são interrompidas por menos de seis horas^{105,106}. Em todos os casos a doadora deve ser adequadamente rastreada, passando por um rigoroso processo de triagem. Todas as doadoras devem apresentar estado afebril, e serem soronegativas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e antígeno das hepatites B e C^{90,105}.

Então, a membrana amniótica interna é separada do resto do cório (uma membrana que além de envolver o embrião, engloba todos os outros anexos embrionários) por dissecação romba, uma técnica cirúrgica de separação de tecidos através dos espaços potenciais entre eles. Depois, é lavada e armazenada em solução salina fisiológica normal a 4°C por até 72 horas⁹⁰.

Em seguida, a base do molde é coberta com a superfície mesenquimal da membrana amniótica voltada para fora, cujas bordas laterais são aproximadas e suturadas. A hemostasia do canal deve ser garantida para que a cavidade vaginal esteja seca, a fim de evitar falhas de aplicação da membrana amniótica¹⁰⁵.

A membrana amniótica humana é um tecido biológico que apresenta atividade antifibroblástica (previne a fibrose), favorece a migração celular e promove a epitelização¹⁰⁵. Ela é considerada um curativo biológico de proteção para feridas e queimaduras que estimula tecido de granulação, um indicador do processo de cicatrização. Além disso, quando a superfície mesenquimal amniótica não contaminada é aplicada à superfície bruta do túnel vaginal dissecado, ela adere firmemente⁹⁰.

Entretanto, apesar de todos os benefícios que a membrana amniótica pode proporcionar, as desvantagens são relevantes. Como é um transplante alogênico, ou seja, o tecido implantado não provém da própria paciente, o risco de transmissão de infecções e rejeição do tecido é bastante elevado. Outro ponto importante é que a membrana amniótica não é um material prontamente disponível para uso, necessitando de uma doadora apta, e mais um procedimento cirúrgico para a sua retirada¹⁰⁶.

Também é observada entre as pacientes uma alta taxa de constrição vaginal devido ao não cumprimento do uso do molde, por ser muito desconfortável^{105,106}. Em diversos casos, a falha da formação do canal vaginal pode ser explicada pela motivação insuficiente da paciente em utilizar o molde de forma correta, fatores diretamente relacionados com o resultado final do procedimento⁹⁰.

2.4.3 Seringa de Plástico Descartável Coberta por Interceed

Nesta aplicação, o molde inserido na neocavidade após a realização do procedimento cirúrgico é constituído por uma seringa de 20 ml de plástico descartável (base), coberta por uma folha de Interceed (material de recobrimento). A Figura 7 ilustra o molde instituído¹⁰⁷.



Figura 7 – Modelo de molde vaginal formado por uma seringa coberta com Interceed.

O Interceed é um tecido de malha esbranquiçado feito de celulose oxidada regenerada, e representa uma barreira de adesão absorvível. Sua principal característica é reduzir a formação de aderências entre tecidos e estruturas, formando uma camada gelatinosa entre superfícies¹⁰⁸. Neste caso, o objetivo do Interceed é criar uma camada não aderente entre a superfície recém dissecada e a seringa de plástico, permitindo a epitelização.

A folha de celulose oxidada regenerada é um produto biodegradável à base de plantas, que fornece uma matriz para a agregação de plaquetas que se fundem com tecido dissecado, e possui propriedades bactericidas contra uma ampla gama de microrganismos¹⁰⁹. A primeira aplicação do Interceed em cirurgia de construção de um canal vaginal foi relatada por Jackson e Rosenblatt, os quais afirmaram que seu uso ocorreu incidentalmente como substituto de membrana amniótica recém preparada, que accidentalmente foi contaminada. Entretanto,

nenhuma conclusão definitiva foi feita em relação à eficácia do Interceed para uso em vaginoplastia^{109,110}.

Em relação à esta aplicação, várias considerações podem ser feitas. Apesar da seringa ser um material facilmente encontrado em hospitais e com baixo preço, ela é um material rígido e desconfortável. A seringa não é versátil em relação ao diâmetro, fazendo com que o molde que não se adapte à cada paciente por apresentar um só tamanho. Além disso, são observados casos de estenose vaginal principalmente na extremidade distal da neovagina, causados pela relutância da paciente em manter todo o comprimento do molde dentro do canal, devido ao extremo desconforto relatado¹⁰⁷.

Já em relação ao Interceed, as considerações são outras. Ele fornece uma boa epitelização e cicatrização da neovagina. É um material prontamente disponível e por isso não requer um procedimento cirúrgico separado para sua obtenção, sendo de uso seguro e eficaz. Além disso, a neovagina criada com celulose oxidada não é muito diferente da vagina adulta normal no que diz respeito às condições histológicas, e a completa epitelização da neovagina é observada de 1 a 4 meses após a operação¹⁷. Porém existem poucos relatos disponíveis sobre os dados cirúrgicos sistemáticos utilizando o Interceed, necessitando-se de mais estudos que comprovem sua efetividade^{17,107-109}.

2.4.4 Dilatador Vaginal com Tecido de Mucosa Bucal Fenestrado

Outra prática frequentemente usual é a que utiliza como molde um dilatador vaginal (base) coberto por tecido de mucosa bucal fenestrado (material de recobrimento).

Para a retirada da mucosa bucal, os pacientes são preparados para o procedimento cirúrgico oral com a colocação de um envoltório de cabeça completo, e fixação do tubo endotraqueal nasal¹¹¹. As equipes de cirurgia ginecológica e bucomaxilofacial executam simultaneamente os procedimentos de dissecação vaginal e colheita bucal¹¹².

Utilizando um eletrocautério, faz-se uma incisão na mucosa bucal a 1 cm da comissura do lábio, estendendo-se inferiormente a 5 mm da junção mucogengival na mandíbula. Então, o retalho da mucosa é levantado superficialmente aos músculos bucinadores, elevando-o para fora da boca, efetivando a sua retirada^{111,112}. É importante ressaltar que o mesmo procedimento é realizado também na mucosa bucal contralateral¹¹².

Em seguida, inicia-se a preparação do tecido doador. Primeiramente a mucosa bucal passa por um processo de retirada de tecido gorduroso, e depois é fenestrada usando um bisturi, com o qual se faz pequenas incisões de 1 a 2 mm de distância em todo o tecido¹¹¹.

Fenestrando o tecido, o tamanho do enxerto bucal é aumentado. Em seguida, as duas peças são anastomosadas com suturas, e mantidas em solução salina morna e estéril para prevenir a dessecação dos tecidos até a sua utilização (Figura 8)¹¹¹.



Figura 8 – Representação de mucosas bucais fenestradas, prontas para serem anastomosadas.

Posteriormente, após a dissecação do canal vaginal, o enxerto de mucosa bucal é dobrado ao meio ao longo da linha de sutura, costurado sobre o dilatador vaginal, e colocado no espaço neovaginal^{111,112}.

A popularidade da mucosa bucal usada como enxerto se dá por suas características favoráveis à esta aplicação, como por exemplo, constituir-se de uma camada epitelial espessa e vascularizada, que permite uma angiogênese eficiente^{112,113}. Além disso, a própria mucosa bucal é fortemente infiltrada com fibras de elastina, o que permite a facilidade de colheita, bem como a sua utilização na proporção de 1:1, ou seja, sem a necessidade da realização de fenestração, apesar de gerar uma certa preocupação com o encolhimento significativo do enxerto¹¹³.

Entretanto, as aplicações mostram que aproximadamente 40 % do tecido de mucosa bucal não se aderem à nova cavidade¹¹³. Ademais, tem-se como principal desvantagem deste método a necessidade de outro procedimento invasivo para a coleta do material de recobrimento da base do molde. Assim, além de ser uma nova cirurgia invasiva, as pacientes se queixam de extrema dor no local doador do tecido¹¹¹⁻¹¹³.

Em relação à base formada por dilatador vaginal, tem-se como fatores desfavoráveis todos os descritos relacionados aos moldes rígidos. Além disso, o dilatador apresenta superfície porosa, caracterizando grandes chances de ocorrência de proliferação de vírus e bactérias^{112,113}.

2.4.5 Base Rígida de Plástico Coberta por Tecido Autólogo Cultivado *in vitro*

Este método apresenta um molde vaginal formado por uma base rígida de plástico de 2 cm de diâmetro e 12 cm de comprimento, coberta por tecido autólogo cultivado *in vitro*.

Como mencionado anteriormente, os pacientes com síndrome de MRKH geralmente apresentam o terço inferior da vagina. Sendo assim, esta vagina rudimentar é coberta por epitélio vaginal fisiológico, que pode ser usado para a formação de um tecido de recobrimento da base do molde⁹². Desta forma, é importante ressaltar que esta prática somente pode ser realizada em mulheres com a síndrome de Mayer Rokitansky, excluindo o grupo de pacientes transexuais.

Inicialmente a paciente é submetida a uma biópsia de espessura total preliminar do vestíbulo vaginal de aproximadamente 1 cm²¹¹⁴.

Em seguida, a biópsia passa por um processo de extração celular e cultura de tecidos, que ocorre da seguinte forma: após a dissociação enzimática, as células são distribuídas em cinco placas de cultura revestidas com colágeno, onde são semeadas a uma densidade celular de $2,5 \times 10^5$ células/placa. O tamanho da cultura de tecido é determinado pelo número e tamanho das placas adotadas^{92,114}.

Posteriormente, quando as células atingem de 70 a 80 % de confluência (o que ocorre de uma a duas semanas após a dissociação enzimática), as células são cultivadas por mais 8 dias a fim de se obter um tecido mucoso totalmente diferenciado⁹².

Os tecidos vaginais reconstruídos autólogos são então colhidos das placas de cultura, lavados em solução tampão fosfato-salino (PBS), e montados sobre gazes com a camada de células epiteliais basais voltadas para cima. O intervalo de tempo entre a biópsia e o desenvolvimento de um tecido mucoso totalmente diferenciado é de aproximadamente 2 a 3 semanas¹¹⁵.

Em seguida, o molde vaginal é formado costurando-se as bordas do tecido vaginal autólogo sobre uma base rígida de plástico, de modo que o estrato celular fique em contato com as paredes do canal^{114,115}.

Os benefícios em se usar um material de recobrimento que seja autólogo e ortotópico são expressivos. Como o tecido é retirado da própria paciente e recolocado no mesmo local em que estava, o risco de rejeição ou infecções derivadas do doador é praticamente inexistente⁹². Além disso, o procedimento não deixa cicatrizes visíveis, a epitelização é rápida, e a percepção das mulheres de ter a vagina revestida com tecido vaginal fisiológico desempenha um papel psicológico importante na obtenção de uma vida sexual normal¹¹⁴.

Entretanto, as desvantagens incluem que o procedimento só pode ser realizado em centros que tenham laboratórios dedicados à cultura de tecidos, e principalmente só pode ser aplicado em pacientes que apresentam vestíbulo vaginal, ou seja, mulheres com a síndrome de Rokitansky⁹². Além disso, o procedimento é realizado em duas etapas e a cirurgia precisa ser coordenada com o laboratório para programar o procedimento cirúrgico somente quando o tecido estiver pronto. Os autores também concluem que o uso de mucosa vaginal cultivada in vitro está em sua primeira infância e mais experiências precisam ser adquiridas antes de se tirar conclusões definitivas^{92,115}.

2.4.6 Folha de Gel de Silicone Coberta por Enxerto de Pele de Espessura Parcial

Enfim, a última aplicação relatada apresentará um molde vaginal formado por uma folha de gel de silicone (Cica-Care, Smith e Nephew, Hull, UK), coberta por enxerto de pele de espessura parcial.

O Cica-Care é uma folha de gel de silicone autoadesivo com uma consistência de gel suave, sendo produzida em embalagens estéreis e geralmente disponíveis na maioria dos hospitais¹³.

Para a confecção da base do molde, utiliza-se o Cica-Care e um cateter urinário Foley French 16. Uma folha de gel de silicone de 15 cm x 12 cm é dividida ao meio para fazer duas tiras que envolverão o cateter¹⁴. Devido à adesividade do Cica-Care, não é necessário ancoragem adicional ou bandagem, o que torna o espaço interlamelar impermeável à água, e evita a coleta indesejada de resíduos ou fragmentos¹³. Após enrolar as duas folhas de gel de silicone no cateter, finaliza-se a montagem da base do molde (resultado mostrado na Figura 9), a qual apresentará aproximadamente 6,5 cm de comprimento e 2,5 cm de diâmetro. A função do cateter Foley é aumentar o diâmetro do molde após a sua expansão, sendo possível alcançar até 3 cm de diâmetro¹⁴.

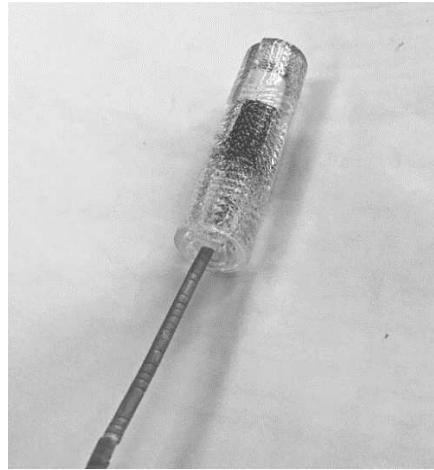


Figura 9 – Simulação da base do molde vaginal, constituída de folha de gel de silicone enrolada sobre o cateter Foley.

Depois, inicia-se o processo de obtenção do enxerto de pele. Para recobrir a base do molde, um enxerto de pele de espessura parcial de 10 cm × 7 cm é colhido das coxas, glúteos ou região supra púbica da paciente. Em seguida, é envolvido em torno do Cica-Care com a superfície vascularizada voltada para fora, e suas bordas são suturadas. O cateter é completamente esvaziado e o molde vaginal é cuidadosamente inserido na neovagina. O balão do cateter é inflado novamente, ampliando o diâmetro do molde¹⁴.

Pelo fato de o Cica-Care ser um material macio e maleável, ele proporciona o máximo conforto à paciente e ampla aplicabilidade a defeitos tridimensionais irregulares, evitando a contratura da neovagina. O comprimento e o diâmetro do molde podem ser facilmente ajustados cortando a folha de gel de silicone no tamanho desejado ou alterando o número de invólucros em torno do cateter. Além disso, a durabilidade a longo prazo do Cica-Care o torna reutilizável como um dilatador no pós-operatório, já que é um produto fabricado para resistir à esterilização repetitiva¹³.

Em suma, esta aplicação é simples, facilmente reproduzível, diversamente ajustável, econômica e consome menos tempo, com o mínimo de desconforto para a paciente¹⁴. Entretanto, o uso de enxerto de pele de espessura parcial traz inúmeras desvantagens, como já mencionadas: necessidade de execução de um outro procedimento invasivo, cicatriz permanente no local doador e dor intensa.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Todos os estudos que envolveram animais foram previamente aprovados pela Comissão de Ética na Utilização de Animais da Universidade Federal de Uberlândia (CEUA/UFU), sob protocolo de número 091-18. Todo o manejo e cuidados com o bem-estar animal foram realizados em concordância com as recomendações do Conselho Nacional de Controle de experimentação Animal (CONCEA), através das resoluções normativas publicadas em seu eBook (http://www.mct.gov.br/upd_blob/0238/238271.pdf).

Os animais foram mantidos no Biotério Central da Rede de Biotérios de Roedores da UFU (REBIR-UFU) que possui inscrição no CONCEA (CIAEP: 01.0105.2014) e na Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio (CQB: 163/02)

3.2 Animais

Para desenvolvimento dos experimentos foram utilizados 34 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), com idade entre 6 semanas, com aproximadamente 160 gramas, fêmeas e com padrão sanitário SPF (Specific-Pathogen-Free). Todos os animais foram nascidos e mantidos durante todo o período experimental no Biotério Central da REBIR-UFU, em grupos de no máximo cinco animais por caixa (mini isoladores: 48,3 cm x 33,7 x 21,4), ciclo claro e escuro de 12 horas, sala com temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ração e água *ad libitum*.

3.3 Desenho Experimental

Os 34 animais foram distribuídos de forma randomizada em quatro grupos: dois com 5 animais; e outros dois com 12. Além do Interceed e do Cica-Care, um terceiro material foi utilizado no experimento, cuja característica é induzir processos inflamatórios nas células. Este material consiste na esponja, formada de poliéster e poliuretano, que produz uma ampla variedade de toxinas e outras substrâncias moleculares com o objetivo de oferecer respostas inflamatórias e fibrogênicas durante o reparo de feridas.

A formação e distribuição dos grupos ocorreu da seguinte forma:

- **Grupo Esponja (n=5):** recebeu moldes constituídos somente de Esponja, sem material de recobrimento.

- **Grupo Cica-Care (n=5):** recebeu moldes constituídos somente de Cica-Care, também sem material de recobrimento.
- **Grupo Interceed + Esponja (n=12):** recebeu moldes formados de Esponja como material de base, recoberta por Interceed.
- **Grupo Interceed + Cica-Care (n=12):** recebeu moldes formados de Cica-Care como material de base, recoberto com Interceed.

Inicialmente, no primeiro dia do experimento (dia 0), todos os animais foram pesados antes da realização do procedimento cirúrgico. Após a pesagem, iniciou-se o preparo dos moldes, elaborados de acordo com a divisão dos grupos. Em seguida, a cirurgia foi realizada, e os moldes foram implantados na região dorsal dos animais.

Nos dias seguintes, os ratos foram novamente pesados (semanalmente), para que fosse possível analisar o desenvolvimento dos mesmos.

Após três semanas de realizada a cirurgia (dia 21 do experimento), realizou-se a pesagem final, a eutanásia (os animais foram colocados em câmara contendo CO₂, provocando a morte por hipóxia) e a coleta do material. O material foi coletado após 21 dias pois, segundo o fabricante, este é o tempo necessário para que o Interceed seja completamente absorvido pelo organismo. Assim, a coleta do material foi efetuada e uma análise macroscópica dos níveis de aderências foi realizada.

Por fim, o material coletado foi armazenado em tubos plásticos contendo formaldeído (10%) para posterior análise histológica.

3.4 Preparo dos Moldes

Os moldes foram preparados de acordo com a constituição dos grupos. Assim, para o grupo Interceed + Cica-Care, os 12 moldes foram desenvolvidos utilizando os materiais correspondentes. Primeiramente, cortou-se uma folha de Cica-Care de 2 x 2 cm. Como a folha é um material auto adesivo, ela foi enrolada com a superfície colante voltada para fora, formando uma espécie de cilindro. Depois, uma tira de Interceed também de tamanho 2 x 2 cm foi recortada e fixada sobre o Cica-Care sem o auxílio de pontos de sutura. Por fim, o molde foi dividido na metade, se adequando melhor ao tamanho pretendido.

Os moldes inseridos no grupo Interceed + Esponja foram desenvolvidos de forma semelhante ao grupo anterior. Inicialmente, um quadrado de 2 x 2 cm da Esponja foi recortado, enrolado e mantido sua estrutura cilíndrica com o auxílio de pontos de sutura (prolene 4-0 36").

Em seguida, o Interceed também foi recortado com 2 x 2 cm, fixado sobre a Esponja por pontos de sutura, e finalmente o molde foi dividido em duas partes iguais.

Para os grupos Cica-Care e Esponja, os moldes foram criados igualmente aos citados acima, exceto no que diz respeito à fixação do Interceed sobre a base do molde. Os grupos que não possuíam material de recobrimento foram utilizados neste projeto para que se observasse a influência do Interceed na formação de aderências estruturais. Os quatro tipos de moldes estão ilustrados na Figura 10 abaixo.

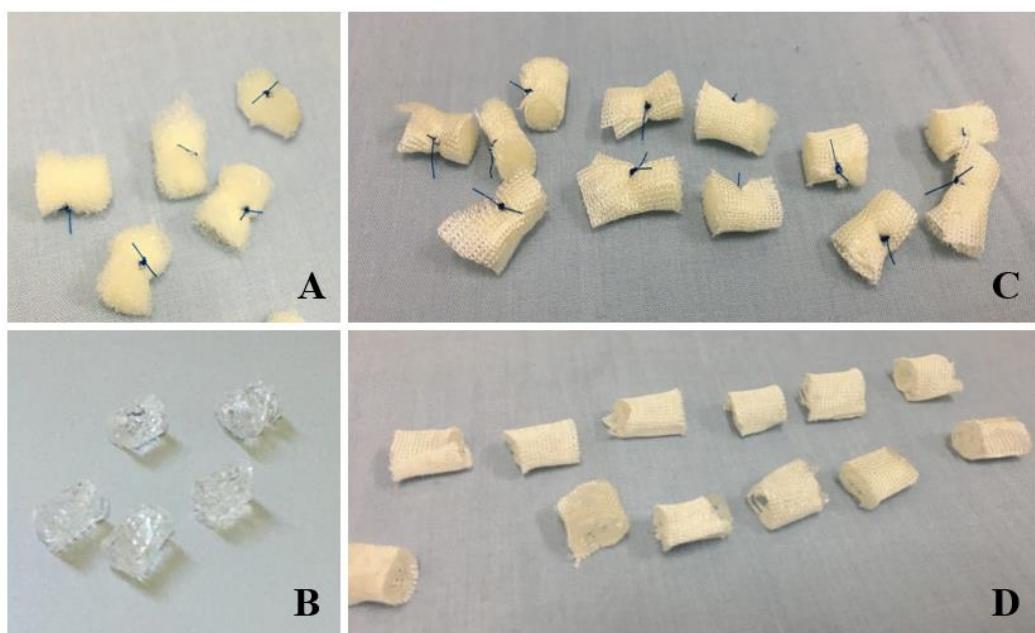


Figura 10 - A) Esponja, B) Cica-Care, C) Interceed + Esponja e D) Interceed + Cica-Care.

3.5 Procedimento Cirúrgico

Assim que a confecção de todos os moldes foi realizada, iniciou-se o procedimento cirúrgico.

Depois de receberem anestesia geral (composta de Cloridrato de Quetamina 10 % - dose de 90 mg/kg de peso vivo, associado à Cloridrato de Xilazina 2% - dose de 10 mg/kg de peso vivo), os ratos foram posicionados em mesa cirúrgica onde foi realizada a tricotomia na região dorsal do animal, como mostra a Figura 11.



Figura 11 - Tricotomia na região dorsal do animal.

Em seguida, uma incisão de aproximadamente 2 cm foi feita, e, enfim, inseriu-se o molde na cavidade. A incisão foi fechada com pontos de sutura, e os ratos foram acomodados novamente em seus respectivos micro isoladores. Este processo é ilustrado na Figura 12 abaixo.

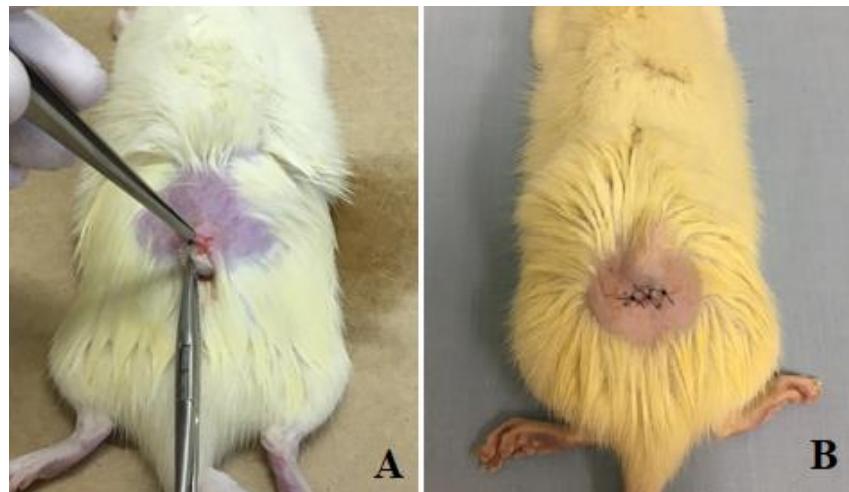


Figura 12 - A) Colocação do molde na cavidade e B) Estado final do procedimento.

3.6 Análise de Aderências

Depois de 21 dias, a eutanásia dos animais foi primeiramente realizada, e em seguida, a biópsia do material inserido foi coletada. É importante ressaltar que neste período de 3 semanas os animais foram monitorados diariamente e pesados uma vez por semana.

O material foi primeiramente analisado macroscopicamente, utilizando a tabela de classificação de escores, indicada a seguir. A Tabela 1 apresenta a classificação do escore de

aderências de acordo com *Diamond modificado*¹¹⁶. Os escores do tipo e extensão da aderência são verificados, classificando-as em cinco níveis diferentes. O escore 1 representa ausência de aderências e o escore 5 representa o máximo grau de aderências.

Tabela 1 - Classificação dos escores de aderências

Escore	1	2	3	4	5
Tipo	Ausente	Fina, sem vasos e translúcida	Densa, sem vasos e translúcida	Densa, com pequenos vasos	Densa, com grandes vasos
Extensão	0	Menos de 25 % da superfície	25-50 % da superfície	50-75 % da superfície	Mais de 75 % da superfície

Em seguida, a biópsia foi armazenada em tubos plásticos com formaldeído, e analisados no Laboratório de Técnicas Histológicas do Instituto de Ciências Biomédicas microscopicamente.

3.7 Análise Histológica

A análise histológica foi realizada seguindo os protocolos de inclusão em parafina, microtomia (cortes em micrótomo), montagem e coloração das lâminas. A técnica utilizada para a coloração foi a Hematoxilina-Eosina (HE) para determinar as alterações histológicas nos tecidos.

Após a finalização destas etapas, as lâminas foram analisadas em um microscópio óptico a fim de identificar cinco principais fatores relacionados à processos inflamatórios: infiltrado mononucleado, infiltrado polimorfonucleado, fibrose, reação de corpo estranho e vascularização.

Para isto, foram estabelecidos escores subjetivos que variaram de 1 a 4, por meio dos quais determinou-se o escore relacionado à cada fator para cada uma das lâminas.

3.8 Análise Estatística

Iniciando o processamento dos dados, considerou-se alfa igual a 0,05. Para testes comparando dois grupos, aplicou-se a correção de Bonferroni a fim de corrigir o valor do erro. Assim, dividiu-se alfa pelo número de comparações entre os grupos (6), alterando então o valor de alfa para 0,0083.

As variáveis quantitativas apresentando dados normais foram descritas pela média e desvio padrão, e comparadas pelo teste One-Way Anova (teste geral, que compara todos os grupos) e teste t não pareado (teste específico, que compara grupos dois a dois após a realização do teste geral e identificação de diferenças estatísticas).

Já as variáveis quantitativas apresentando dados não paramétricos foram descritas pela mediana, mínimo e máximo, e foram comparadas pelo teste Kruskal-Wallis (teste geral, que compara todos os grupos) e Mann-Whitney (teste específico, que compara grupos dois a dois após a realização do teste geral e identificação de diferenças estatísticas).

Todos os resultados estatísticos serão apresentados com intervalo de confiança de 95 %.

3.8.1 Reamostragem e Visualização dos Dados

A reamostragem, como o próprio nome sugere, é um método não-paramétrico de inferência estatística baseado na criação de novas amostras a partir de uma amostra original de dados. Esta técnica tem como objetivo a reconstrução da distribuição dos dados de uma população inicial por meio da retirada de amostras da amostra primária¹¹⁷. Desta forma, a reamostragem não fornece novos dados sobre a população, mas sim uma ideia sobre a variabilidade amostral para inferências.

Este método é utilizado quando se tem amostras pequenas e quando, devido ao viés relacionado a significância, a estimativa do método estatístico utilizado pode ser insatisfatória. Estas condições foram observadas por diversos autores e algumas soluções, utilizando a técnica de reamostragem, foram propostas¹¹⁸⁻¹²¹.

Para este projeto, somente os dados relacionados à análise microscópica, foram reamostrados. Isto porque não foi possível fazer a leitura de uma lâmina do grupo Interceed + Esponja, reduzindo o tamanho do grupo e piorando a confiabilidade dos testes. Existia, portanto, o seguinte tamanho de amostras para cada grupo antes da reamostragem: Esponja, n=5; Cica-Care, n=5; Interceed + Esponja, n=11; e Interceed + Cica-Care, n=12.

Para os dados relacionados aos escores de aderências e ao peso corporal dos animais, os testes estatísticos foram feitos sem reamostragem, já que os grupos apresentaram certo padrão no tamanho das amostras, sendo: Esponja, n=5; Cica-Care, n=5; Interceed + Esponja, n=12; e Interceed + Cica-Care, n=12.

Para a realização da técnica foi utilizada a função *Bootstrap*, que consiste em gerar subamostras randomicamente com reposição, isto é, cada dado pode ser selecionado múltiplas vezes em cada subamostra. Assim, foram criados 1000 dados para cada grupo, seguindo o

mesmo padrão dos valores coletados, igualando o tamanho das amostras (todos os grupos com n=1000).

Neste projeto, uma das formas utilizadas para a visualização dos dados foi o *BoxPlot*, que, além de apresentar tanto a estatística descritiva quanto a distribuição dos dados primários, permite a identificação de outliers no conjunto de dados¹²².

A fim de complementar o *Boxplot*, foi utilizado o gráfico *Violin Plot*, que revela detalhes adicionais da distribuição de dados. Este gráfico contém um marcador para a mediana dos dados, uma caixa indicando o intervalo interquartil, e todos os pontos de amostragem.

Em suma, a metodologia encontra-se resumida pelo fluxograma a seguir (Figura 13).

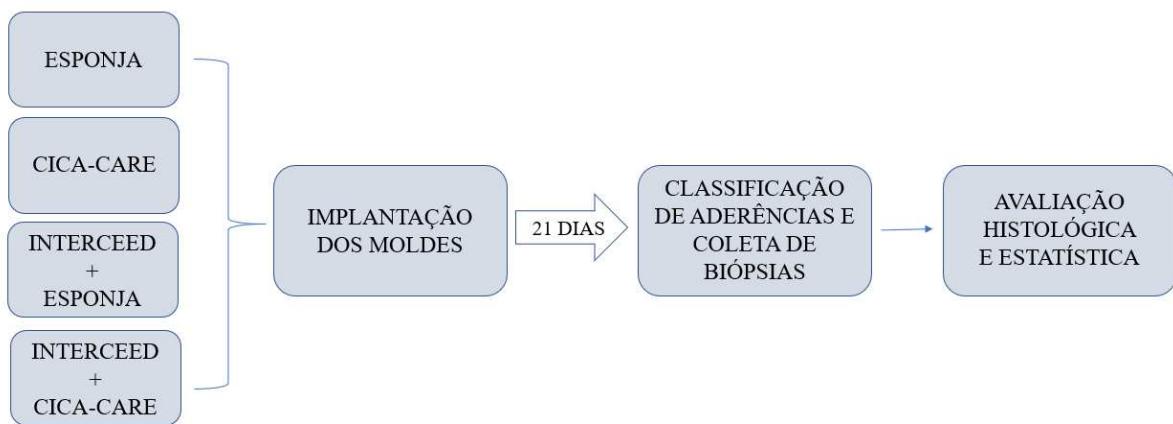


Figura 13 - Fluxograma do processo experimental.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Depois de apresentados os aspectos teóricos e os procedimentos utilizados no desenvolvimento deste trabalho, cabe fazer a apresentação e discussão dos resultados obtidos de cada um dos fatores analisados, como seguem abaixo.

4.1 Curva de Peso

A curva de peso representa o estado físico do animal. Animais com alterações fisiológicas como inflamação e dor podem reduzir o consumo alimentar, refletindo no seu peso corporal. Como discutido anteriormente, os animais foram pesados no dia da cirurgia (dia 0); uma vez a cada semana após realizado o procedimento (dias 3, 10 e 17); e no 21º dia de experimento, antes da coleta do material.

Os resultados obtidos pela evolução dos pesos dos animais por grupo são mostrados na Figura 14 abaixo, desenvolvida com os valores de média.

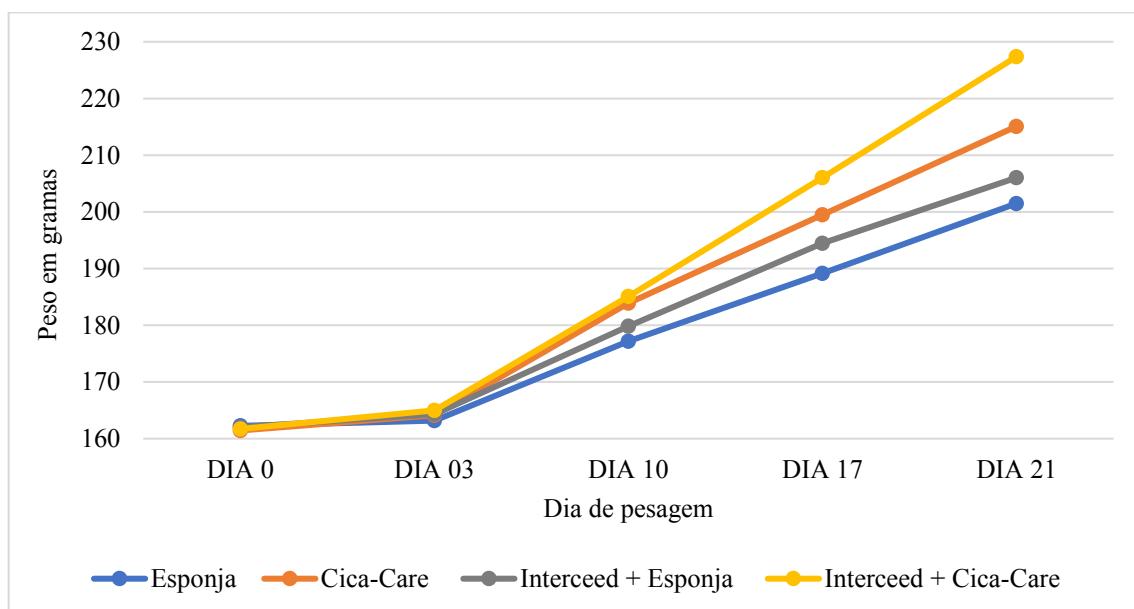


Figura 14 - Evolução do peso corporal dos animais nos 21 dias de experimento.

À partir da análise gráfica, é possível notar que, no início do experimento (dia 0), os animais apresentavam praticamente os mesmos valores de média para os pesos (aproximadamente 162g), o que evidencia a homogeneidade entre os grupos.

Com o implante dos materiais, o desenvolvimento dos ratos diferenciou-se, sendo cada vez mais evidente com o decorrer das semanas.

Observando o peso dos animais no dia 21, verifica-se que o grupo Esponja apresentou a menor média comparada aos demais grupos, sendo ela igual a 201,48g. Este, vem seguido dos grupos Interceed + Esponja, com média de 206,02g; Cica-Care, com 215,08g de média; e Interceed + Cica-Care, o grupo que apresentou o melhor desenvolvimento relacionado ao ganho de peso, apresentam média igual a 227,36g.

Para as análises estatísticas, considerou-se apenas os valores obtidos nas pesagens dos dias 0 e 21, a fim de verificar diferenças estatísticas entre os pesos dos grupos.

Para o dia 0 do experimento, a média dos valores de peso obtidos em cada grupo são mostradas na Figura 15 a seguir.

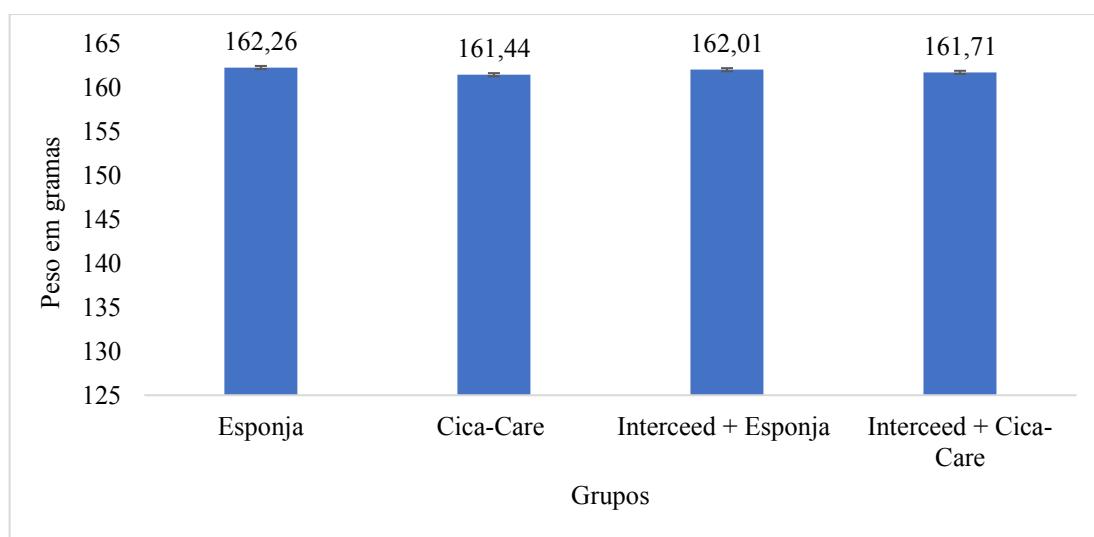


Figura 15 - Média dos valores de peso corporal no dia 0 do experimento.

Estatisticamente, os dados apresentavam normalidade e o teste paramétrico One-Way Anova não evidenciou diferenças significativas dos valores de peso entre os quatro grupos, como observado na Tabela 2 abaixo. Como p-valor foi maior do que o valor de alfa (0,05), considera-se que não existe diferenças.

Tabela 2 - Estatística dos dados para o peso corporal dos animais no dia 0

Grupos	Média - Desvio Padrão	p-valor
Esponja	162,26 - 1,46	
Cica-Care	161,44 - 2,76	
Interceed + Esponja	162,01 - 2,09	p=0,9694
Interceed + Cica-Care	161,71 - 5,42	

Agora, para o dia 21, as médias dos valores de peso são mostradas na Figura 16.

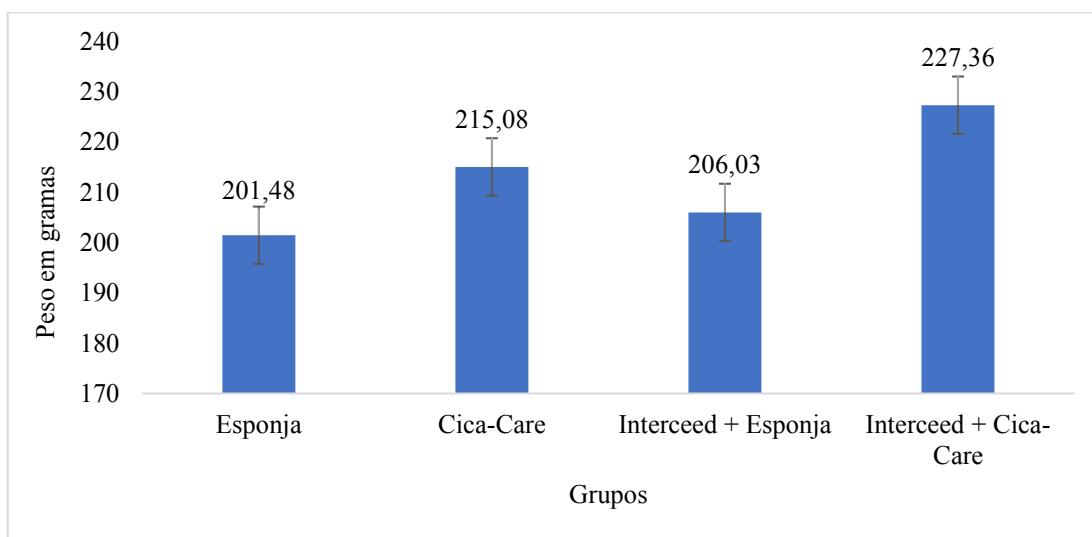


Figura 16 - Média dos valores de peso corporal no dia 21 do experimento.

Pela análise estatística, os dados provêm de uma distribuição normal e novamente foi utilizado o teste One-Way Anova. Houve diferença significativa entre os grupos, como mostrado na Tabela 3 abaixo. A comparação entre dois grupos pelo teste t não pareado indica resultados estatisticamente diferentes para todos os casos, com $p<0,0083$ (valor de alfa considerado para comparação de grupos dois a dois).

Tabela 3 - Estatística dos dados para o peso corporal dos animais no dia 21

Grupos	Média - Desvio Padrão	p-valor
Esponja	201,48 - 0,99	$p<0,0001^a*$
Cica-Care	215,08 - 1,05	$p<0,0001^b*$
Interceed + Esponja	206,03 - 1,29	$p<0,0001^c*$
Interceed + Cica-Care	227,36 - 1,31	$p<0,0001^d*$

* Diferença significativa pelo teste t não pareado

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Desta forma, pode-se constatar que o desenvolvimento dos animais analisando o peso corporal nos quatro grupos foi diferente. O grupo Esponja foi o que menos se desenvolveu,

possivelmente devido ao material implantado ser um potente indutor de processos inflamatórios. Por outro lado, o grupo Interceed + Cica-Care apresentou a maior média de peso dentre os demais, sugerindo que, por serem materiais biocompatíveis, estes não induziram complicações que afetassem no desenvolvimentos dos animais.

4.2 Escore de Aderências

De acordo com a tabela de classificação dos escores utilizada, os resultados são mostrados na Tabela 4 e na Figura 17 a seguir. Na tabela, encontra-se a quantidade de animais classificados em cada escore, e na figura, tem-se o gráfico das frequências relativas de cada escore, para cada um dos grupos;

Tabela 4 - Escore de aderências

	1	2	3	4	5
Esponja	-	-	-	2 (40 %)	3 (60 %)
Cica-Care	-	1 (20 %)	3 (60 %)	1 (20 %)	-
Interceed + Esponja	-	-	6 (50 %)	4 (33 %)	2 (17 %)
Interceed + Cica-Care	9 (75 %)	3 (25 %)	-	-	-

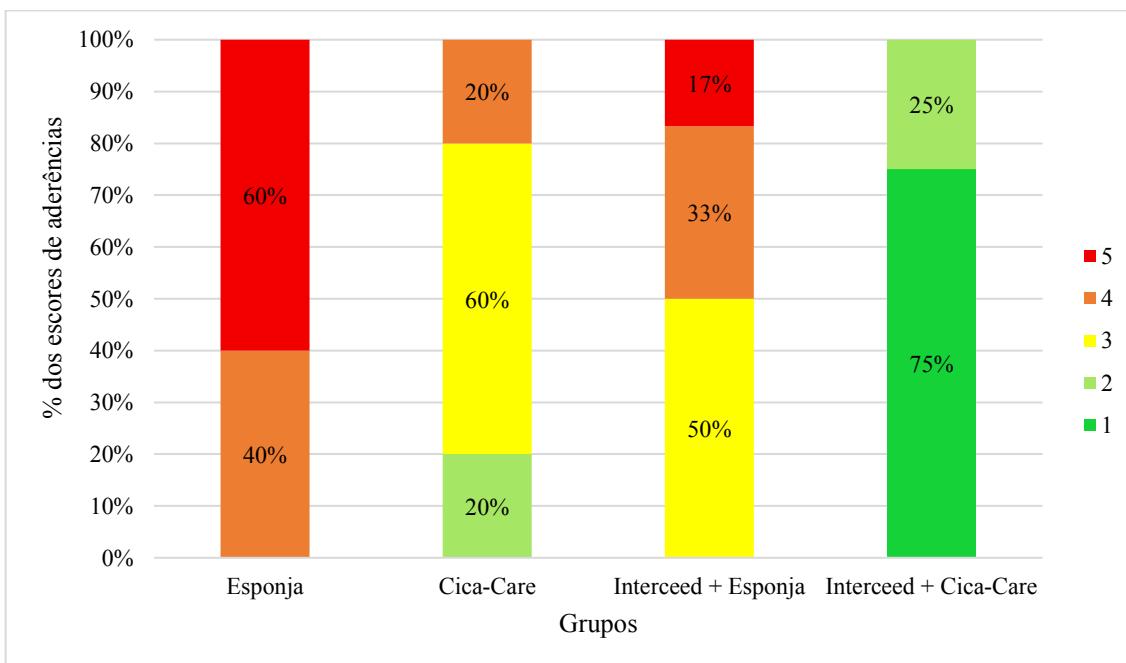


Figura 17 - Comparaçao dos níveis de aderências.

Como é possível observar, os grupos Esponja e Interceed + Esponja apresentaram os resultados menos satisfatórios comparado aos demais. Os piores índices de nível de aderência observados no primeiro grupo se dão possivelmente ao fato de que apresentavam um material indutor de processo inflamatório (o que pode ter refletido no baixo desempenho do grupo Interceed + Esponja) e não havia barreira antiaderente.

O grupo Cica-Care apresenta um escore médio. Mesmo não possuindo o Interceed como recobrimento, não foram observados os piores índices de aderências. Talvez, tal fato ocorreu pois o Cica-Care é um bom material biocompatível, e não induziu intercorrências de forma geral.

Já o grupo Interceed + Cica-Care é o que apresenta as melhores taxas analisadas, com 75 % do grupo apresentando escore 1, ou seja, sem aderências; e apenas 25 % com escore 2.

Estatisticamente, a hipótese de normalidade dos dados também não foi confirmada e por isso foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney, considerando alfa igual a 0,0083 para comparação entre dois grupos. Possuem diferenças significativas os grupos Esponja x Interceed + Cica-Care ($p=0,0018$); Cica-Care x Interceed + Cica-Care ($p=0,0035$); e Interceed + Esponja x Interceed + Cica-Care ($p<0,001$), como mostra a Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 - Estatística dos dados para os escores de aderências

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	5,00 (4,00 - 5,00)	$p=0,0185^a$
Cica-Care	3,00 (2,00 - 4,00)	$p=0,2712^b$ $p=0,0018^{c*}$
Interceed + Esponja	3,50 (3,00 - 5,00)	$p=0,0173^d$ $p=0,0035^{e*}$
Interceed + Cica-Care	1,00 (1,00 - 2,00)	$p<0,0001^{f*}$

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Sugere-se que este resultado é devido ao fato de que o Interceed realmente é um bom material antiaderente, mas que em presença de outro material não favorável constituindo a base, esta característica não é verificada. O grupo Cica-Care, comparado ao Interceed + Cica-Care, apresenta desvantagens em relação à aderência, ressaltando a importância do Interceed nesta aplicação.

4.3 Infiltrado Mononucleado

Após a realização da reamostragem e o processamento dos dados, foi calculada a mediana de cada grupo, obtendo a relação mostrada na Figura 18 abaixo para o fator infiltrado mononucleado.

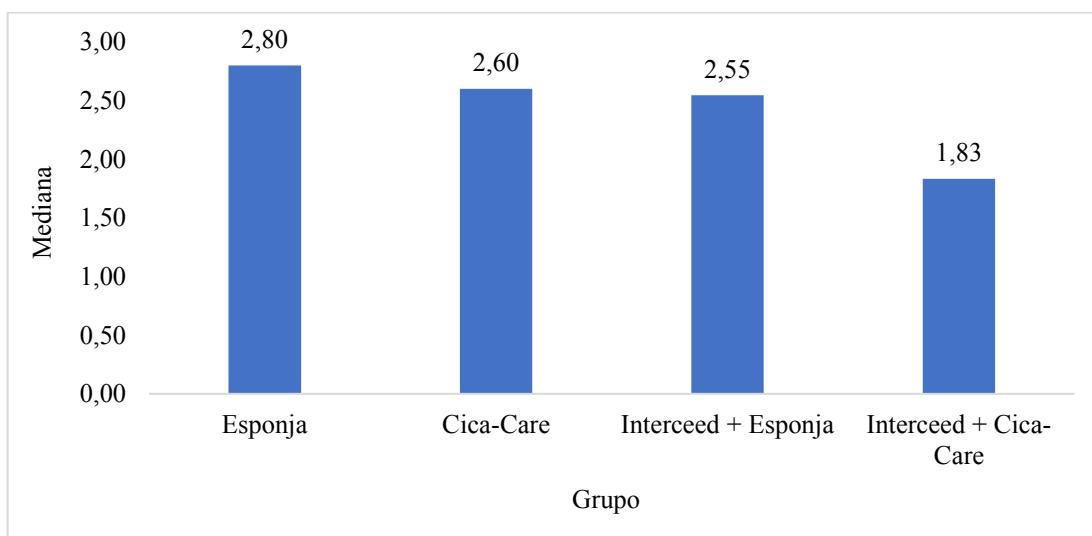


Figura 18 - Mediana dos grupos para o fator infiltrado mononucleado.

Como é possível observar, o grupo Esponja apresenta o maior valor de mediana para a característica infiltrado mononucleado (2,8), ou seja, se mostra como o grupo mais suscetível à apresentar inflamação.

Os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja apresentam valores intermediários de mediana para este fator. Possivelmente, o grupo Cica-Care apresenta maior reação inflamatória em relação ao Interceed + Esponja devido à falta de material de recobrimento. O Interceed, por constituir-se de uma barreira antiaderente e ser gradualmente absorvido pelo organismo, pode ter provocado uma exposição da esponja aos tecidos mais tardia, retardando a proliferação de macrófagos e linfócitos.

Já no grupo Interceed + Cica-Care verifica-se o menor valor de mediana (1,83), sugerindo que estes materiais são os que menos contribuem para o desenvolvimento de um processo inflamatório, comparado aos demais grupos.

Desta forma, verifica-se que para a característica infiltrado mononucleado, os grupos seguem uma distribuição sequencial e gradual, sendo o grupo Esponja com maior presença de inflamação, seguido dos grupos Cica-Care, Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care, este último com o menor índice.

A hipótese de normalidade dos dados não foi confirmada e por isso foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney para a análise estatística (alfa igual a 0,0083). A comparação entre dois grupos indica diferenças significativas para todos os casos, com $p < 0,0083$, como segue na Tabela 6 a seguir.

Tabela 6 - Estatística dos dados para infiltrado mononucleado

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	2,80 (2,00 - 4,00)	p<0,0001^{a*}
Cica-Care	2,60 (1,20 - 3,80)	p<0,0001^{b*}
Interceed + Esponja	2,55 (2,00 - 3,18)	p<0,0001^{c*}
Interceed + Cica-Care	1,83 (1,25 - 2,50)	p<0,0001^{d*} p<0,0001^{e*} p<0,0001^{f*}

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Como mencionado anteriormente, para mostrar a distribuição completa dos dados das amostras, foi realizado o gráfico *violin plot*, mostrado na Figura 19. Este gráfico evidencia os aspectos discutidos acima para o fator infiltrado mononucleado.

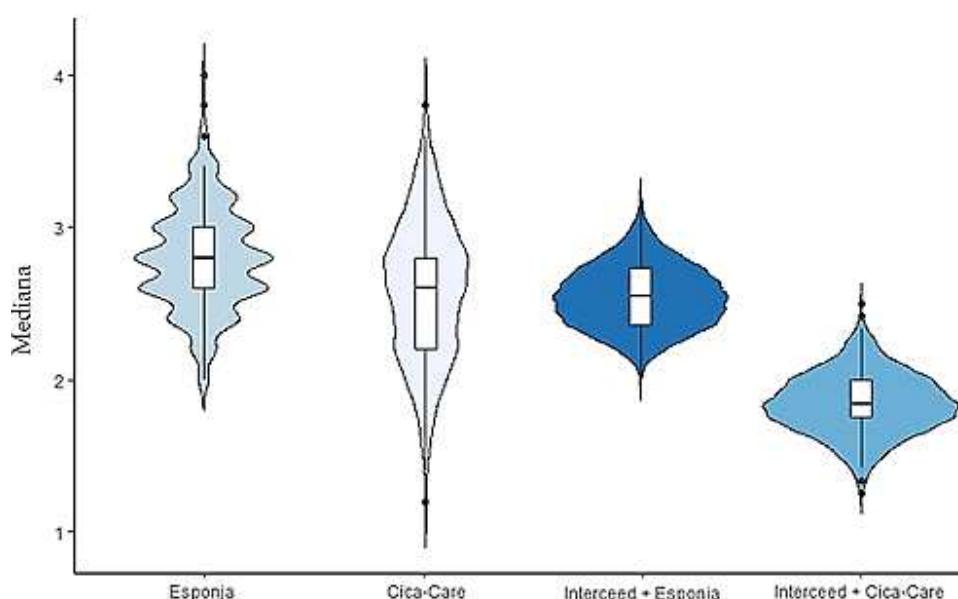


Figura 19 - Violin plot para infiltrado mononucleado.

4.4 Infiltrado Polimorfonucleado

Os resultados do fator infiltrado polimorfonucleado são mostrados na Figura 20.

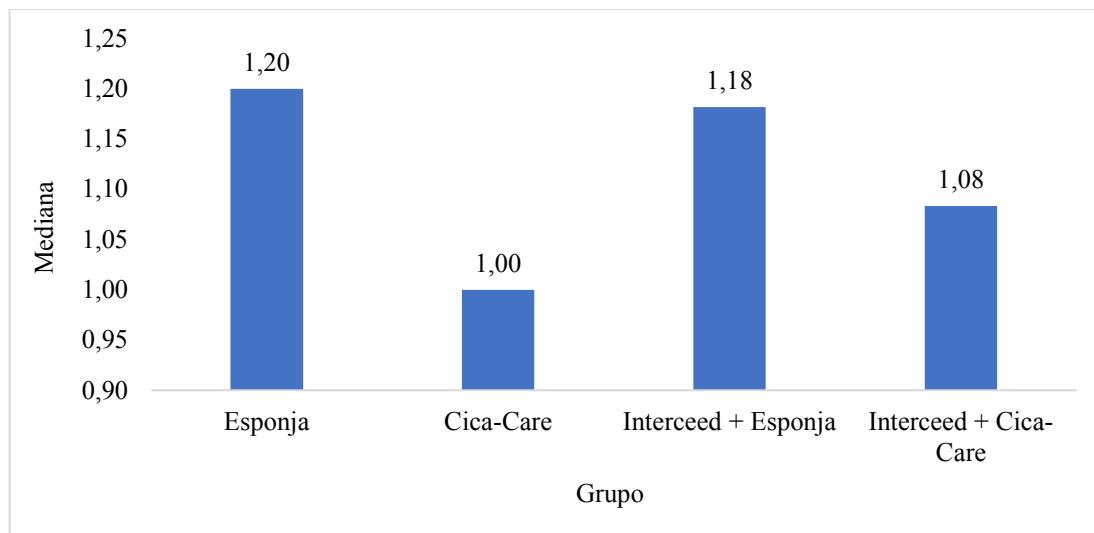


Figura 20 - Mediana dos grupos para o fator infiltrado polimorfonucleado.

Desta vez, nota-se que o grupo Cica-Care apresenta média inferior aos demais grupos analisados, seguido do grupo Interceed + Cica-Care (1,00 e 1,08 respectivamente). E novamente, o grupo Esponja caracteriza o pior cenário relacionado à presença de processo inflamatório nas células, com mediana igual a 1,20.

Além de estar associado à inflamação, este fator tem relação direta com contaminação e manipulação precedente do material. Isto sugere acreditar que o grupo Cica-Care apresenta menor mediana em relação ao grupo Interceed + Cica-Care pelo fato de haver maior manipulação dos materiais no último grupo para constituir o molde.

Analizando os grupos Esponja e Interceed + Esponja, pode ser novamente considerado o fato de o Interceed constituir-se de uma barreira formada por um material biocompatível e retardar a exposição da esponja aos tecidos, fazendo com que a proliferação de células de defesa ocorra mais tarde. Além disso, os fatores relacionados à contaminação e manipulação do material também podem ser colocados em questão. Devido à maior quantidade de procedimentos de manuseio para a constituição do molde no grupo Interceed + Esponja, a mediana deste se aproxima à do grupo Esponja, apesar de ainda ser menor. Isto evidencia mais uma vez que o grupo Esponja configura o pior cenário para a aplicação.

Estes resultados indicam que, pelo fato de o recobrimento com o Interceed apresentar maiores processos de manuseio, ele pode contribuir com uma maior contaminação do material. Entretanto, sua utilização, de certa forma, contribui com a diminuição da inflamação. Assim, a

manipulação dos materiais para a confecção dos moldes deve ser feita de forma estéril e precisa, a fim de evitar estes efeitos.

Mais uma vez, a hipótese de normalidade dos dados não foi confirmada e por isso foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney. A comparação entre dois grupos também indica diferença significativa para todos os casos, com $p<0,0083$, como mostrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Estatística dos dados para Infiltrado polimorfonucleado

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	1,20 (1,00 - 1,80)	p<0,0001^{a*}
Cica-Care	1,00 (1,00 - 1,00)	p<0,0001^{b*}
Interceed + Esponja	1,18 (1,00 - 1,64)	p<0,0001^{c*}
Interceed + Cica-Care	1,08 (1,00 - 1,33)	p<0,0001^{d*}

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Novamente, o *violin plot* foi realizado, mostrando as diferenças analisadas entre os grupos, como ilustra a Figura 21 abaixo.

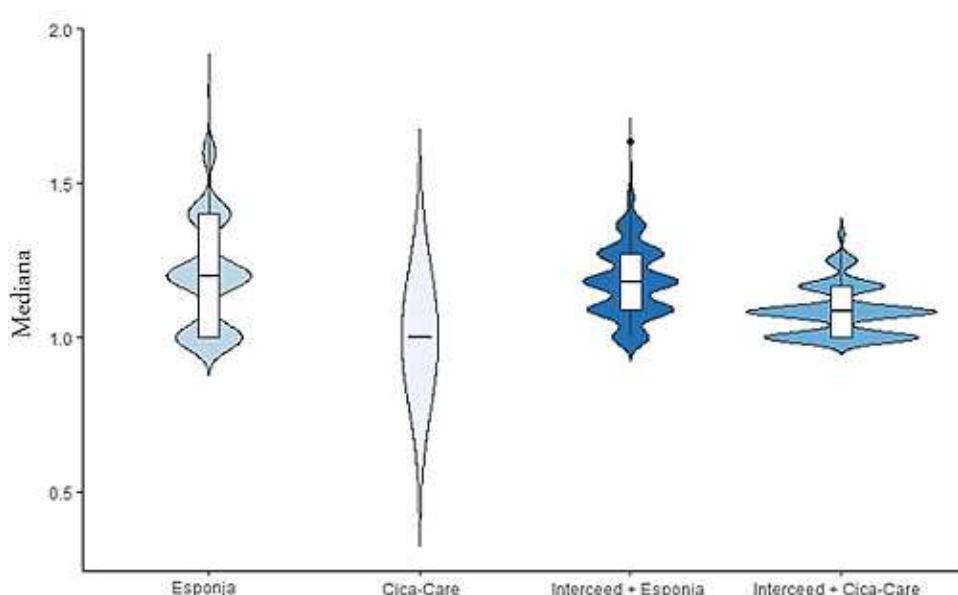


Figura 21 - Violin plot para infiltrado polimorfonucleado.

4.5 Fibrose

Em relação à formação de fibrose, os resultados são os indicados na Figura 22 abaixo.

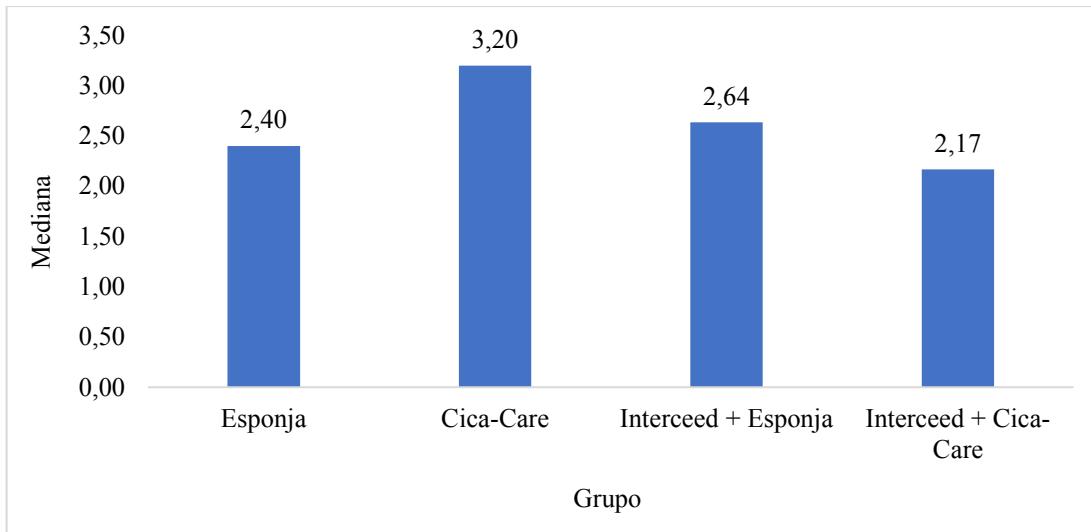


Figura 22 - Mediana dos grupos para o fator fibrose.

O grupo Cica-Care, com mediana de 3,20, é o que se destaca em relação à presença de fibrose, e o grupo Interceed + Cica-Care representa o oposto de tal situação (mediana igual a 2,17). Já os grupos Esponja e Interceed + Esponja apresentam valores de mediana intermediários para esta característica.

É importante ressaltar que a fibrose é formada posteriormente à inflamação. Assim, o grupo Cica-Care, por provavelmente ter apresentado processo inflamatório de curta duração, desenvolveu a fibrose mais rapidamente que os demais grupos. Além disso, por ser constituída de um material sem poros, todas as células fibroblásticas envolveram o material, sendo bastante evidenciadas nas lâminas. Apesar de a inflamação poder ter ocorrido de forma mais rápida que os demais grupos, o processo foi intenso, devido à grande quantidade de células de fibrose observadas.

Os dois grupos que continham esponja, seja com ou sem material de recobrimento, apresentaram menores índices de fibrose comparado ao grupo Cica-Care, pois, como o processo inflamatório ainda ocorria de forma intensa nas células destes dois grupos, a formação de fibrose não estava bastante presente até aquele momento. Ademais, como a esponja apresenta muitos poros, as células fibroblásticas possivelmente migraram para o interior do material, dificultando evidenciá-las nas lâminas. O Interceed, agindo como barreira, impossibilitou esta

migração para o interior da esponja no grupo Interceed + Esponja, fazendo com que este apresente maiores índices de fibrose em comparação ao grupo Esponja.

Mais uma vez, o grupo Interceed + Cica-Care apresenta a menor mediana para fibrose comparado aos demais grupos. Provavelmente o processo inflamatório neste grupo foi menor, justificando-se um menor índice de fibrose em relação ao grupo Cica-Care.

À partir deste resultado é possível ressaltar a importância do material de recobrimento da base do molde, como observa-se na comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care. Por gerar menor inflamação, o Interceed reduziu de forma considerável os índices de fibrose na comparação destes dois grupos, e agiu como barreira no grupo Interceed + Esponja, impedindo que a fibrose adentrasse no material.

Novamente, a hipótese de normalidade dos dados não foi confirmada e por isso foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney, com alfa igual a 0,0083. Apresentam diferenças significativas todos os grupos comparados dois a dois ($p<0,001$), como mostra a Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 - Estatística dos dados para fibrose

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	2,40 (2,00 - 3,00)	p<0,0001^{a*}
Cica-Care	3,20 (3,00 - 4,00)	p<0,0001^{b*}
Interceed + Esponja	2,64 (2,18 - 3,00)	p<0,0001^{c*}
Interceed + Cica-Care	2,17 (1,58 - 2,92)	p<0,0001^{d*}

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Da mesma forma, segue abaixo na Figura 23 o *violin plot* para o fator fibrose.

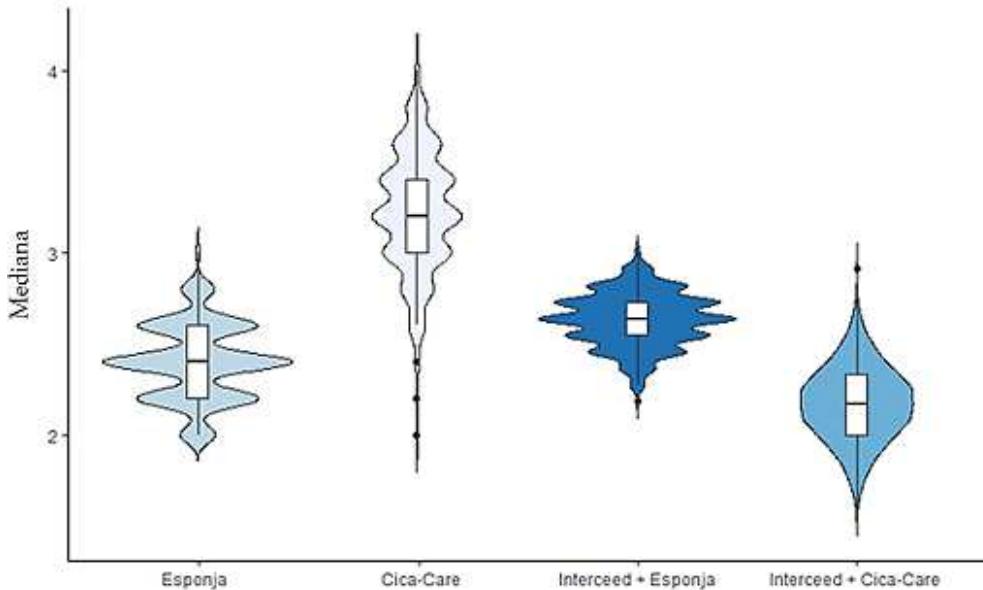


Figura 23 - Violin plot para fibrose.

4.6 Reação de Corpo Estranho

Para o fator reação de corpo estranho, tem-se os resultados mostrados na Figura 24 a seguir.

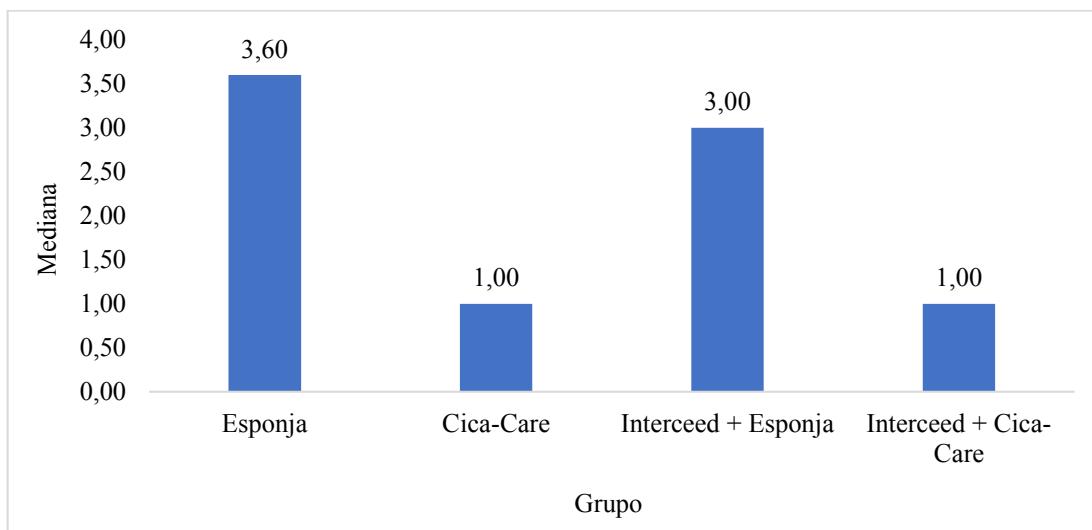


Figura 24 - Mediana dos grupos para o fator reação de corpo estranho.

Analizando o gráfico, observa-se que mais uma vez o grupo Esponja apresenta os piores índices dentre os demais, seguido do grupo Interceed + Esponja, com medianas iguais a 3,60 e 3,00 respectivamente. Além disso, é possível notar que os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care apresentam medianas iguais (1,00) para esta característica.

Como a esponja é um material que gera um processo inflamatório muito intenso, os grupos que são formados por ela como base apresentam mais granulomas de corpo estranho. Entretanto, com a presença do Interceed revestindo a esponja, esta característica é sutilmente reduzida, possivelmente porque o Interceed é um excelente material biocompatível e não induz processos inflamatórios.

Os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care apresentam comportamentos iguais em relação à este fator. Ambos são materiais biocompatíveis e contribuem minimamente para a formação de granulomas de corpo estranho, constituindo os grupos que apresentam os menores índices para reação de corpo estranho.

Apesar de o Interceed não ter causado diferenças entre os grupos comparados no parágrafo anterior, ele se mostra relevante ao observar a redução de granulomas de corpo estranho comparando os grupos Esponja e Interceed + Esponja.

Nas análises estatísticas, a comparação entre dois grupos também indica diferença significativa para quase todos os casos, com $p<0,0083$, exceto na comparação entre os grupos Cica-Care x Interceed + Cica-Care, como mostrado na Tabela 9 abaixo. A hipótese de normalidade dos dados não foi confirmada e por isso utilizou-se o teste não paramétrico Mann-Whitney.

Tabela 9 - Estatística dos dados para reação de corpo estranho

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	3,60 (3,00 - 4,00)	p<0,0001^{a*}
Cica-Care	1,00 (1,00 - 1,00)	p<0,0001^{b*}
Interceed + Esponja	3,00 (2,18 - 3,73)	p<0,0001^{c*} p=1^{d*}
Interceed + Cica-Care	1,00 (1,00 - 1,00)	p<0,0001^{e*}

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

A distribuição dos dados ilustrada no gráfico abaixo (Figura 25) evidencia a semelhança entre as amostras dos grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care, além das outras características discutidas anteriormente.

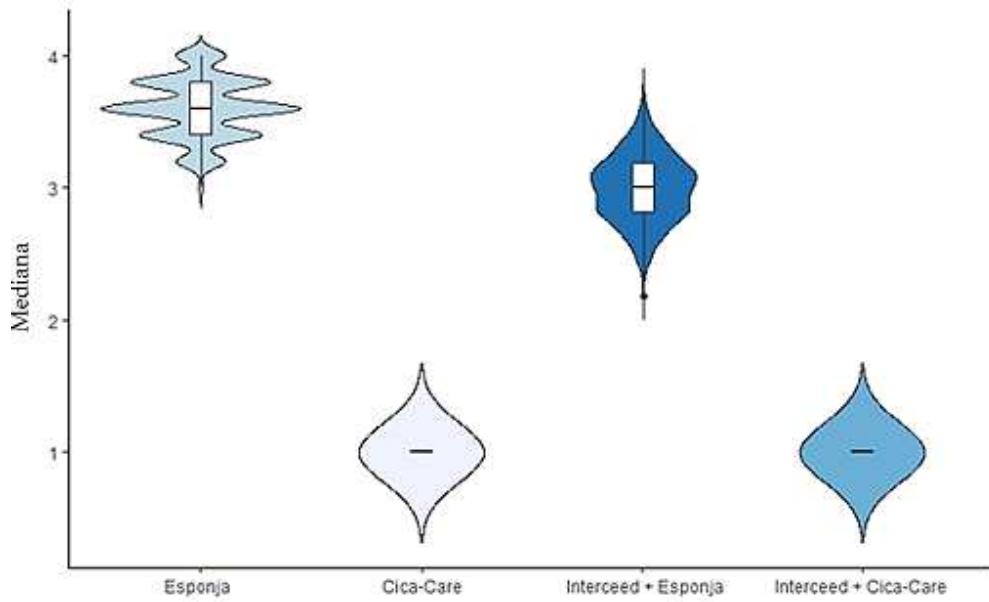


Figura 25 - Violin plot para reação de corpo estranho.

4.7 Vascularização

Por fim, a última característica avaliada foi a vascularização, cujos resultados encontram-se na Figura 26 a seguir.

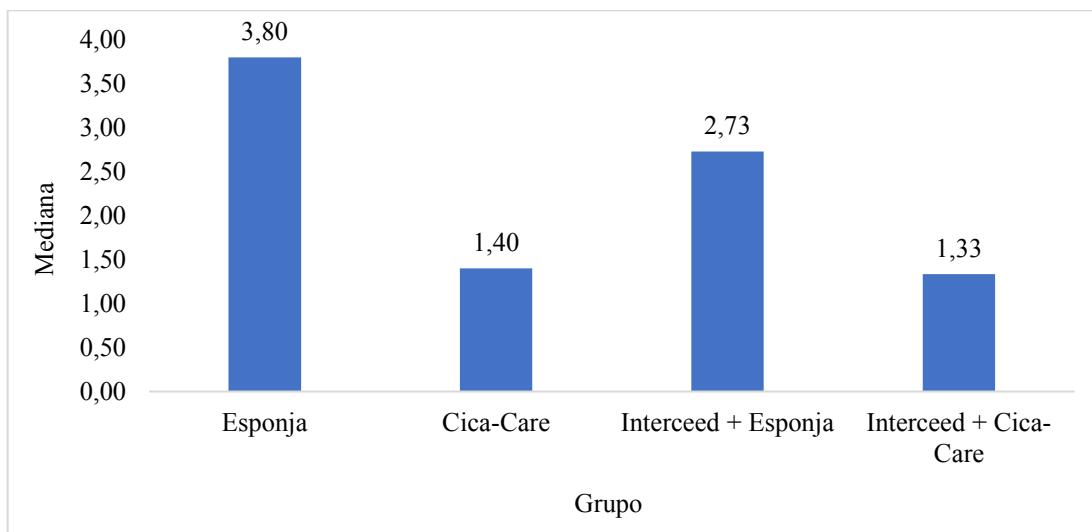


Figura 26 - Mediana dos grupos para o fator vascularização.

Como esperado, o grupo Esponja apresentou os piores valores para este fator, com mediana igual a 3,80, seguido do grupo Interceed + Esponja, este com escore mediano de 2,73. Para o grupo Cica-Care a mediana foi igual a 1,40, e para o grupo Interceed + Cica-Care, o que apresenta novamente os melhores índices, a mediana foi de 1,33.

Novamente, como a esponja é um material indutor de inflamação, estes valores são justificados. Mesmo com a presença do Interceed recobrindo a esponja, a vascularização é intensa para que as células de defesa migrem dos vasos para os tecidos a fim de eliminar os抗ígenos, apesar de ser menor comparada ao grupo Esponja.

Por outro lado, como o Cica-Care e o Interceed são materiais biocompatíveis, o processo inflamatório foi mais ameno, gerando menor vascularização.

Novamente, o Interceed se mostra essencial para esta aplicação, pois reduziu ainda mais os níveis de vascularização presente nas lâminas analisadas, comparando os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care, e também Esponja e Interceed + Esponja.

Enfim, a hipótese de normalidade dos dados mais uma vez não foi confirmada e por isso o teste não paramétrico Mann-Whitney foi utilizado (para comparar os grupos dois a dois utilizou-se alfa igual a 0,0083). A comparação entre dois grupos nas análises estatísticas também indica diferença estatisticamente significativa para todos os casos, com $p < 0,0083$, como segue na Tabela 10 a seguir.

Tabela 10 - Estatística dos dados para vascularização

Grupos	Mediana (Mínimo - Máximo)	p-valor
Esponja	3,80 (3,20 - 4,00)	p<0,0001^{a*}
Cica-Care	1,40 (1,00 - 2,00)	p<0,0001^{b*}
Interceed + Esponja	2,73 (2,73 - 3,00)	p<0,0001^{c*}
Interceed + Cica-Care	1,33 (1,00 - 1,83)	p<0,0001^{d*}

* Diferença significativa pelo teste Mann-Whitney

a – Comparação entre os grupos Esponja e Cica-Care

b – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Esponja

c – Comparação entre os grupos Esponja e Interceed + Cica-Care

d – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Esponja

e – Comparação entre os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care

f – Comparação entre os grupos Interceed + Esponja e Interceed + Cica-Care

Por fim, segue o *violin plot* desenvolvido para o fator vascularização, mostrando as diferenças abordadas acima (Figura 27).

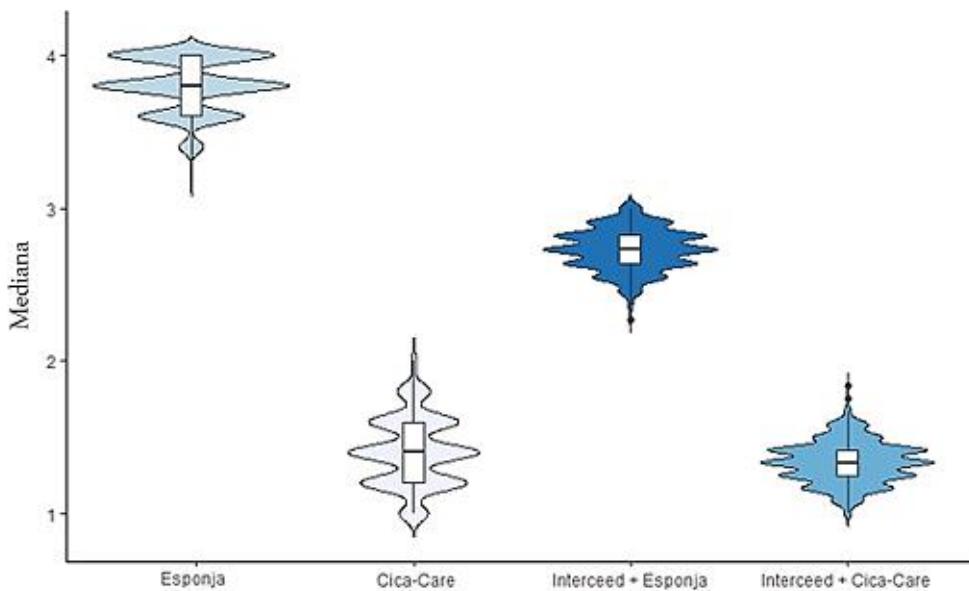


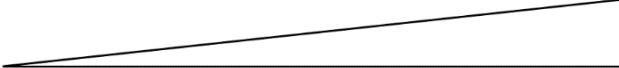
Figura 27 - Violin plot para vascularização.

4.8 Comparação dos Resultados

Com o objetivo de sintetizar os resultados, a relação abaixo foi elaborada para cada característica analisada. Os grupos são apresentados em ordem crescente de desempenho, sendo o primeiro com o resultado menos satisfatório (-) e o último com o melhor resultado encontrado (+), representados pela escala progressiva que se encontra subsequentemente à distribuição dos grupos.

Por meio da análise, observa-se claramente que, em geral, o grupo Interceed + Cica-Care apresentou o melhor desempenho dentre os demais, e o grupo Esponja foi certamente o que apresentou mais problemas para esta aplicação. Também é possível notar que o grupo Cica-Care indica resultados mais satisfatórios comparado ao grupo Interceed + Esponja. Além disso, verifica-se que para a característica “Reação de Corpo Estranho”, o formato da escala se difere das demais pois os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care apresentaram resultados semelhantes.

	Esponja	Interceed + Esponja	Cica-Care	Interceed + Cica-Care
Peso Corporal	-	+	+	+

	Esponja	Interceed + Esponja	Cica-Care	Interceed + Cica-Care
Aderência	-			+
Infiltrado Mononucleado	-			+
Infiltrado Polimorfonucleado	-			+
Fibrose	-			+
Reação de Corpo Estranho	-			+

	Esponja	Interceed + Esponja	Cica-Care	Interceed + Cica-Care
Vascularização	-	+		+

4.9 Fotomicrografias

À partir das fotomicrografias indicadas nas Figuras 28 a 34 seguintes, pode-se evidenciar as diferenças entre os fatores analisados nos grupos que mais obtiveram resultados significativos.

A Figura 28, por exemplo, mostra a fotomicrografia de uma lâmina do grupo Interceed + CicaCare. Como é possível notar, as células inflamatórias (macrófagos, linfócitos, mastócitos, e neutrófilos) não se mostram relevantes, caracterizando o melhor cenário dentre os grupos analisados.

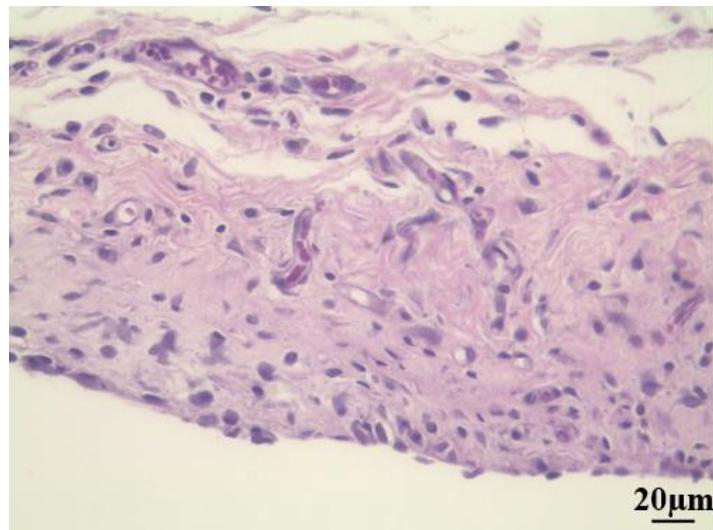


Figura 28 - Resposta inflamatória mínima observada no grupo Interceed + Cica-Care.

Já na fotomicrografia apresentada na Figura 29 a seguir, tem-se uma lâmina do grupo Cica-Care, o qual destacou-se pela grande quantidade de material fibroso. A fibrose é representada na imagem pela coloração roxo escuro.

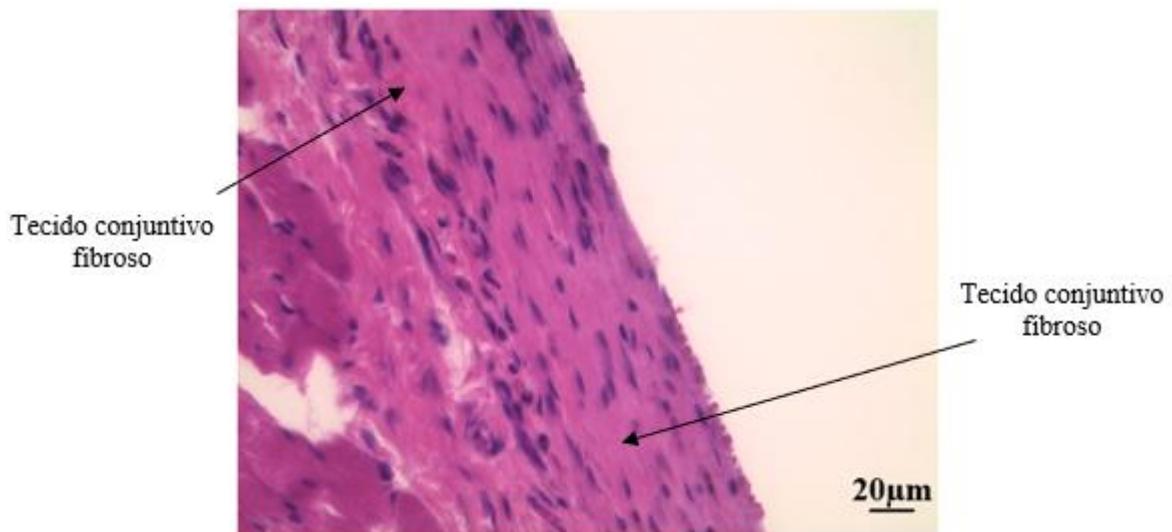


Figura 29 – Fibrose, muito presente nas lâminas do grupo Cica-Care.

As Figuras 30 a 33 mostram fotomicrografias de uma lâmina do grupo Esponja. Como esperado, este foi o grupo que mais apresentou resultados desfavoráveis em relação à esta aplicação. As imagens 30 e 31 mostram, respectivamente: os linfócitos, que apresentam núcleos pequenos e bem definidos; e macrófagos, mastócitos e neutrófilos, indicados na figura. Os linfócitos e macrófagos representam o infiltrado mononucleado; e os mastócitos e neutrófilos, infiltrado polimorfonucleado.

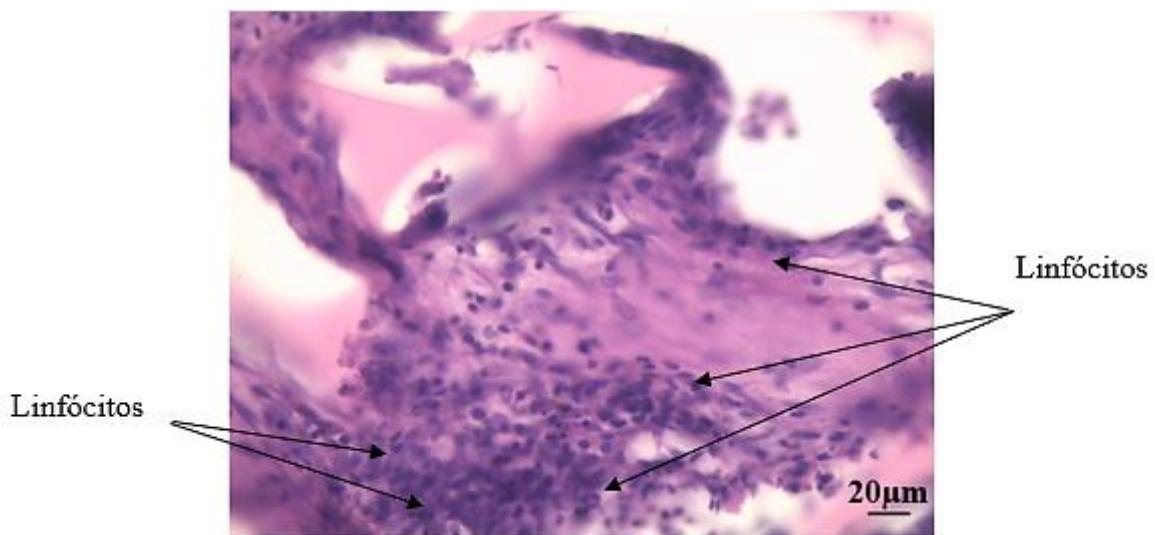


Figura 30 – Aglomerado de linfócitos, evidenciados no grupo Esponja.

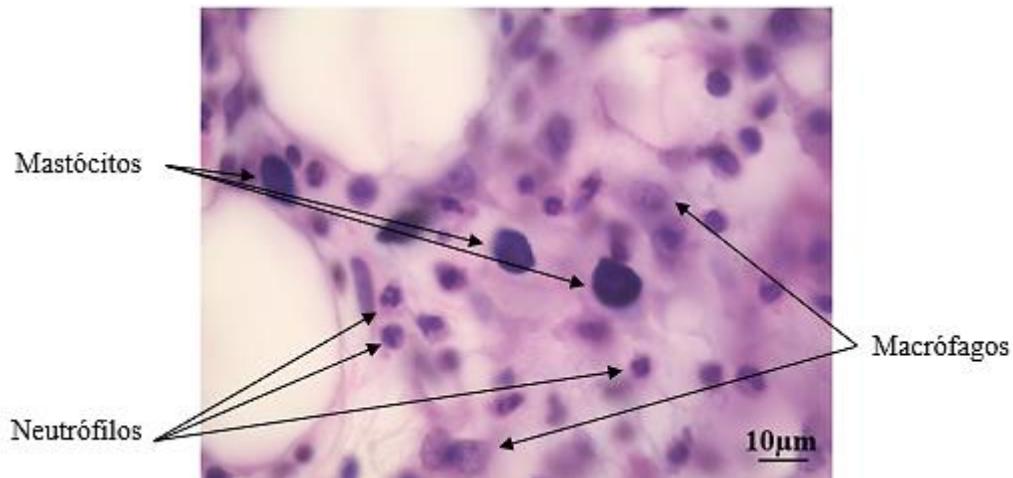


Figura 31 - Mastócitos, macrófagos e neutrófilos observados no grupo Esponja.

A Figura 32 ressalta a predominância de granulócitos de corpo estranho, indicados na imagem pelas células (macrófagos) que se unem ao redor da esponja, apresentada no centro da figura na cor rosa, com o objetivo de fagocitá-la.

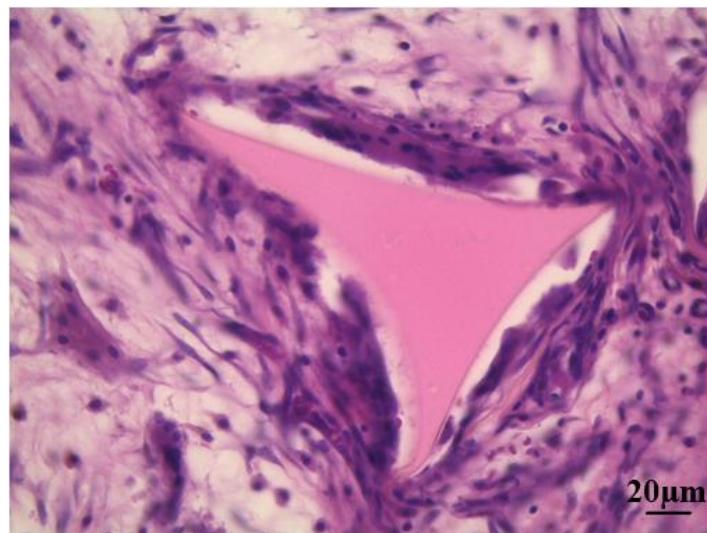


Figura 32 - Reação de corpo estranho presente no grupo Esponja.

E por fim, a Figura 34 revela a presença de vascularização, como pode ser evidenciado abaixo, sendo possível identificar eritrócitos (hemáceas) na imagem.

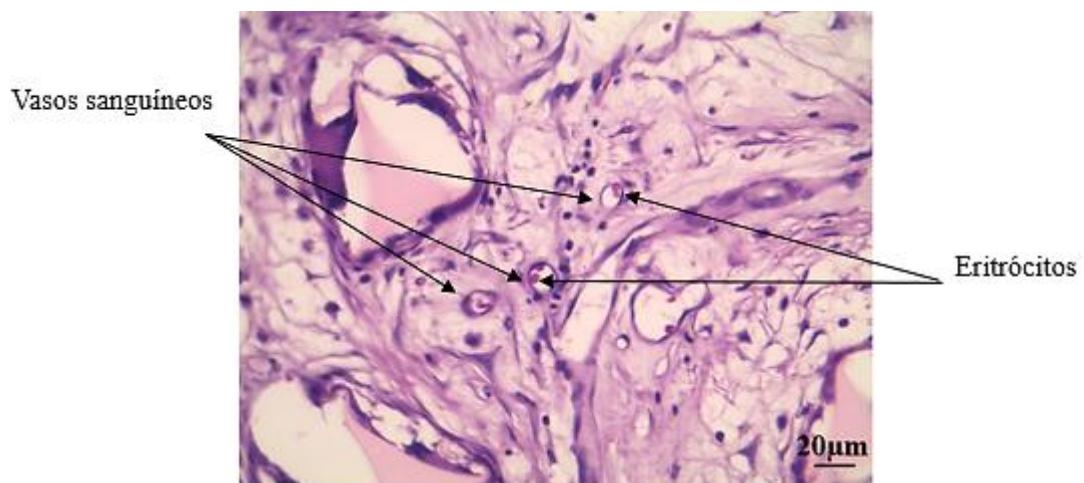


Figura 33 – Vascularização evidenciada no grupo Esponja.

5 CONCLUSÃO

O estudo dos materiais descritos neste trabalho se mostrou muito importante para, possivelmente, serem aplicados como moldes vaginais utilizados por pacientes que se submetem ao procedimento cirúrgico de vaginoplastia.

Diversos fatores foram analisados com o objetivo de identificar se o Interceed como material de recobrimento do Cica-Care apresenta resultados satisfatórios para esta conjuntura. À partir do estudo de cada elemento, pode-se concluir que:

- Inicialmente, todos os grupos apresentam valores homogêneos de peso corporal, mas após transcorrido o experimento, o grupo Interceed + Cica-Care apresentou maior ganho de peso em relação aos demais grupos. Além disso, o grupo Esponja se mostrou com dificuldade para ganhar peso, sendo o grupo que menos se desenvolveu durante o período experimental.
- Em relação à aderência, o grupo Esponja apresentou os piores índices, com os mais altos escores (4 e 5). Por outro lado, o grupo Interceed + Cica-Care obteve excelentes resultados para este fator, apresentando os escores mínimos (1 e 2). Além disso, é importante ressaltar que a ação antiaderente do Interceed é altamente influenciada pelas características do material que constitui a base do molde. Esta situação foi evidenciada pelo grupo Interceed + Esponja, o qual não apresentou bons resultados em relação aos escores de aderências devido à esponja induzir processos inflamatórios intensos.
- Segundo a análise de infiltrado mononucleado, mais uma vez o grupo Esponja foi o que apresentou os resultados mais insatisfatórios dentre os demais, e o grupo Interceed + Cica-Care destacou-se positivamente. Ademais, observa-se a influência do Interceed sobre a redução de processos inflamatórios, pois, por ser uma barreira antiaderente, retarda a exibição do material de base aos tecidos e a proliferação de células de defesa, atenuando a inflamação.
- Desta vez, para o fator infiltrado polimorfonucleado, o grupo Esponja ainda apresenta o pior dos cenários, mas o grupo Cica-Care é o que se destaca por apresentar os melhores índices. Possivelmente, isso ocorreu devido ao fato de que este fator, além de indicar a presença de processos inflamatórios, também está relacionado à contaminação e manipulação do material. Assim, quanto maior a quantidade de processos de montagem do molde (neste caso, associado ao recobrimento da base com o Interceed), maior é a susceptibilidade de encontrar infiltrado polimorfonucleado nas lâminas. Entretanto,

apesar do uso do material de recobrimento apresentar processos de montagem extras, ele é extremamente necessário para evitar aderências e contribuir para melhores resultados relacionados à inflamação. O que deve ser fortemente salientado é que a montagem dos moldes precisa ser muito bem planejada e feita da forma mais cautelosa e estéril possível, a fim de evitar processos relacionados à contaminação.

- Segundo as análises, o grupo Cica-Care foi o que mais apresentou formação de fibrose comparado aos outros grupos. Isto pode ser explicado provavelmente pelo fato de o Cica-Care ser um material biocompatível e desenvolver uma reação inflamatória mais amena, adiantando o processo de formação de fibrose. Além disso, como este é um material que não apresenta poros, todas as células fibroblásticas círcundaram o material, evidenciando a formação de fibrose nas lâminas. Já o grupo Interceed + Cica-Care novamente apresentou o melhor resultado em relação à este fator, ressaltando sua importância para esta aplicação ao se comparar os resultados deste com o grupo Cica-Care.
- Em relação à reação de corpo estranho, os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care apresentaram resultados semelhantes, configurando os grupos com os melhores índices. Apesar de o Interceed não causar diferenças entre os grupos descritos, ele se mostra relevante ao observar a redução de granulomas de corpo estranho na comparação dos grupos Esponja e Interceed + Esponja. Repetidamente, o grupo Esponja apresentou o pior resultado em relação aos demais.
- Por fim, para o fator vascularização, o grupo Interceed + Cica-Care se mostra com a melhor repercussão. Mais uma vez, observa-se a importância do Interceed para esta aplicação, já que reduziu os níveis de vascularização presente nas células, confrontando os grupos Cica-Care e Interceed + Cica-Care, e também Esponja e Interceed + Esponja. Em suma, é possível concluir que, como o Cica-Care e o Interceed são materiais biocompatíveis, estes apresentam características extremamente favoráveis para serem utilizados como moldes vaginais. A maleabilidade, adaptabilidade e não porosidade do Cica-Care; assim como a formação de uma barreira antiaderente e não indução de processos inflamatórios do Interceed, promovem excelentes resultados para esta prática.

6 REFERÊNCIAS

1. Zorzi, R. & Starling, I. G. *Corpo Humano: órgãos, sistemas, funcionamento.* (2010).
2. Walfrido, V. *Toque Sedutor.* (2001).
3. Oppelt, P. *et al.* Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil. Steril.* **87**, 335–342 (2007).
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1501>
4. Shulman, L. P. Clinical aspects of Mayer–Rokitansky–Kuester–Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Yearb. Obstet. Gynecol. Women's Heal.* **2007**, 189–190 (2007).
[https://doi.org/10.1016/S1090-798X\(08\)70135-8](https://doi.org/10.1016/S1090-798X(08)70135-8)
5. Bean, E. J., Mazur, T. & Robinson, A. D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Sexuality, Psychological Effects, and Quality of Life. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **22**, 339–346 (2009).
<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.11.006>
6. Cai, B., Zhang, J., Xi, X., Yan, Q. & Wan, X. Laparoscopically assisted sigmoid colon vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: feasibility and short-term results. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* **114**, 1486–1492 (2007).
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01514.x>
7. Mazur, T. Gender Dysphoria and Gender Change in Androgen Insensitivity or Micropenis. *Arch. Sex. Behav.* **34**, 411–421 (2005).
<https://doi.org/10.1007/s10508-005-4341-x>
8. Spizzirri, G., Maria De Abreu, C., Ii, P., Najjar, C. H. & Iii, A. *O termo gênero e suas contextualizações.* (2014).
9. Buncamper, M. E. *et al.* Surgical Outcome after Penile Inversion Vaginoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* **138**, 999–1007 (2016).
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002684>
10. Carvalho, B. R. de *et al.* Neovaginoplastia com membrana amniótica na síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. *Rev. Bras. Ginecol. e Obs.* **29**, 619–624 (2007).
<https://doi.org/10.1590/S0100-72032007001200004>
11. Sabino Neto, M., Baracat, E. . & Ferreira, L. . Vaginal reconstruction by McIndoe technique with a vaginal expander mold. *Int. J. Gynecol. Obstet.* **73**, 165–167 (2001).
[https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00333-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00333-7)
12. Mendes, L. C. *Revisão Sistemática: O uso do molde vaginal em cirurgias de vaginoplastia, na atualidade-Técnicas e Materiais.* (2017).
13. Smith&Nephew. Cica-Care® Placa de Gel Adesivo para Tratamento de Cicatrizes. 1–3 (2016). Available at: www.smith-nephew.com/brasil. (Accessed: 14th July 2018)

14. Kim, S. W. *et al.* Use of a Silicone Gel Sheet Vaginal Mold in McIndoe Vaginoplasty. *Arch. Plast. Surg.* **40**, 652–5 (2013).
<https://doi.org/10.5999/aps.2013.40.5.652>
15. Johnson&Johnson. Instruções de Uso Interceed® Barreira Absorvível à Aderência (TC7). 1–8 (2010). Available at: <http://www.jnjbrasil.com.br/medical/sites/www.jnjbrasil.com.br.medical/files/10132590102 IFU.pdf>. (Accessed: 14th July 2018)
16. Dineen, P. Antibacterial activity of oxidized regenerated cellulose. *Surg. Gynecol. Obstet.* **142**, 481–86 (1976).
17. Balbinotto, R. P. *Métodos de barreira na prevenção de aderências peritoniais em videolaparoscopia : estudo em coelhas.* (2009).
<https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000700012>
18. Harris, D. A. & Topley, N. Peritoneal adhesions. *Br. J. Surg.* **95**, 271–272 (2008).
<https://doi.org/10.1002/bjs.6143>
19. Abbas, A. K., Lichtman, A. H. H. & Pillai, S. *Imunologia Celular e Molecular.* (2015).
20. Murphy, K. M. *Imunobiologia de Janeway.* (2014).
21. Sompayrac, L. M. *How the Immune System Works.* (2019).
22. Kumar, V. *Patologia - Bases patológicas das doenças.* (2015).
23. Murray, P. *Microbiologia Médica.* (2017).
24. Motoyama, S., Laoag-Fernandez, J. B., Mochizuki, S., Yamabe, S. & Maruo, T. Vaginoplasty with Interceed absorbable adhesion barrier for complete squamous epithelialization in vaginal agenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **188**, 1260–1264 (2003).
<https://doi.org/10.1067/mob.2003.317>
25. Patnaik, S. S., Brazile, B., Dandolu, V., Ryan, P. L. & Liao, J. Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) syndrome: A historical perspective. *Gene* **555**, 33–40 (2015).
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.09.045>
26. Goldwyn, R. M. History of Attempts to Form a Vagina. *Plast. Reconstr. Surg.* **59**, 319–329 (1977).
<https://doi.org/10.1097/00006534-197703000-00002>
27. Hipócrates. *Oeuvres complètes d'Hippocrate : De la nature de la femme.* (1839).
28. Celsus, A. C. & Spencer, W. G. *De medicina.* (W. Heinemann Ltd., 1935).
<https://doi.org/10.4159/DLCL.celsus-medicine.1935>
29. Milne, J. S. Surgical Instruments in Greek and Roman Times. *J. Am. Med. Assoc.* **L**, 69 (1908).
<https://doi.org/10.1001/jama.1908.02530270071025>

30. Toledo-Pereyra, L. H. & Santiago-Delpín, E. A. Origins of the Knife: Early Encounters with the History of Surgery. *J. Investig. Surg.* **20**, 331–332 (2007).
<https://doi.org/10.1080/08941930701772132>
31. Ghirardini, G. & Popp, L. W. The Mayer-von Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (*uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida*): the development of gynecology through the history of a name. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **22**, 86–91 (1995).
32. Batt, R. E. *Intellectual Development of Carl Von Rokitansky. A History of Endometriosis* (Springer London, 2011).
https://doi.org/10.1007/978-0-85729-585-9_2
33. Ricci, J. V. (James V. *The development of gynaecological surgery and instruments*. (Norman Pub, 1990).
34. Hamarneh, S. K. *Albucasis on surgery and instruments*; (University of California Press, 1973).
35. Tonetti, L. *Review of Realdo Colombo, De re anatomica libri XV. Nuncius. Journal of the Material and Visual History of Science* (1562).
36. Creatsas, G. & Deligeoroglou, E. Creatsas modification of Williams vaginoplasty for reconstruction of the vaginal aplasia in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome cases. *Womens. Health (Lond. Engl.)* **6**, 367–75 (2010).
<https://doi.org/10.2217/WHE.10.13>
37. Engel, H. T. *Dissertatio inauguralis medico-anatomico-chirurgica, de utero deficiente ...* (1781).
38. Mayer, C. A. J. *Über Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen*. (1829).
39. Speert, H. Johannes Müller and the Müllerian ducts. *Parthenon Publ. Gr.* (1996).
40. Rokitansky, K. F. Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med Jahrb Ost Staat* **26–39** (1838).
41. Ramirez, J. C., Puerto, A. J., Rebollo, A., Benitez, R. & Peña, A. Rokitansky's Syndrome in Association with Reno-Ureteral Abnormalities. *Eur. Urol.* **13**, 346–350 (1987).
<https://doi.org/10.1159/000472817>
42. Ludwig, K. S. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* **262**, 1–26 (1998).
<https://doi.org/10.1007/s004040050224>
43. Küster, H. *Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida*. *Geburtshilfe Gynakol.* **67**, 692 (1910).
44. Hauser, G. A. & Schreiner, W. E. Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary

- solid bipartite uterus with solid vagina. *Schweiz. Med. Wochenschr.* **91**, 381–4 (1961).
45. Schmid-Tannwald, I. & Hauser, G. A. Atypical forms of the Mayer-Rokitansky-Küster-syndrom (author's transl). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* **37**, 386–92 (1977).
46. Duncan, P. A., Shapiro, L. R., Stangel, J. J., Klein, R. M. & Addonizio, J. C. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J. Pediatr.* **95**, 399–402 (1979).
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80514-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80514-4)
47. Poulakou-Rebelakou, E., Tsiamis, C., Tompros, N. & Kreatsas, G. Historical consequences of the infertility of Otto (1815–67) and Amelia (1818–75), first Royal couple of Greece. *J. Med. Biogr.* **19**, 44–45 (2011).
<https://doi.org/10.1258/jmb.2010.010044>
48. Williams, H. S. *The historians' history of the world: A comprehensive narrative of the rise and development of nations as recorded by the great writers of all ages.* (1906).
49. Carson, S. A. *et al.* Heritable aspects of uterine anomalies. II. Genetic analysis of Müllerian aplasia. *Fertil. Steril.* **40**, 86–90 (1983).
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)47182-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)47182-7)
50. Battin, J., Lacombe, D. & Leng, J. J. Familial occurrence of hereditary renal adysplasia with müllerian anomalies. *Clin. Genet.* **43**, 23–4 (1993).
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1993.tb04420.x>
51. Morcel, K., Camborieux, L., Guerrier, D. & Guerrier, D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* **2**, 13 (2007).
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-13>
52. Connell, M., Owen, C. & Segars, J. Genetic Syndromes and Genes Involved in the Development of the Female Reproductive Tract: A Possible Role for Gene Therapy. *J. Genet. Syndr. gene Ther.* **4**, (2013).
<https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000127>
53. Fageeh, W., Raffa, H., Jabbad, H. & Marzouki, A. Transplantation of the human uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **76**, 245–51 (2002).
[https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(01\)00597-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(01)00597-5)
54. Márcia Marques. Dia Mundial da Sd. de Rokitansky - MRKH. *Síndrome de Rokitansky* (2016). Available at: <http://sindromederokitansky.blogspot.com/2016/02/dia-mundial-da-sd-de-rokitansky-2016.html>. (Accessed: 17th September 2018)
55. Kleinpaul, W. V, Silva, D. G., Silveira, M. C., Gervanzoni, M. & Petry, A. R. Aspectos Históricos da Construção da Transexualidade e o Processo Transexualizador no Brasil. *Semin. Iniciação Científica* **0**, 6 (2013).
56. Brandao, J. de S. *Mitologia grega.* (Vozes, 1994).
57. Cornford, F. M. & Guthrie, W. K. C. *Principium sapientiae: as origens do pensamento*

- filosófico grego - F. M. Cornford, W. K. C. Guthrie - Google Livros.* (1975).
58. Saadeh, A. *Transtorno de identidade sexual: um estudo psicopatológico de transexualismo masculino e feminino.* (2004).
59. Money, J. *Gay, straight, and in-between : the sexology of erotic orientation.* (Oxford University Press, 1988).
60. Cardoso, F. L. *Inversões do Papel de Gênero: Drag Queens, Travestismo e Transexualismo. Psicologia: Reflexão e Crítica* **18**, (2005).
<https://doi.org/10.1590/S0102-79722005000300017>
61. Denny, D. *Current Concepts in Transgender Identity.* (Routledge, 2013).
<https://doi.org/10.4324/9780203775134>
62. New, M. I. & Kitzinger, E. S. Pope Joan: a recognizable syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **76**, 3–13 (1993).
<https://doi.org/10.1210/jcem.76.1.8421098>
63. Ebershoff, D. *The Danish girl : a novel.* (Viking, 2000).
64. Elbe, L. & Hoyer, N. *Man into woman : the first sex change, a portrait of Lili Elbe : the true and remarkable transformation of the painter Einar Wegener.* (Blue Boat Books, 2004).
65. Butler, J. *Bodies that matter : on the discursive limits of sex.* (Routledge, 2011).
<https://doi.org/10.4324/9780203828274>
66. Chare, N. Sexing the Canvas: Calling on the Medium. *Art Hist.* **32**, 664–689 (2009).
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8365.2009.00697.x>
67. Chare, N. Landscape into Portrait: Reflections on Lili Elbe and Trans* Aesthetics. *Parallax* **22**, 347–365 (2016).
<https://doi.org/10.1080/13534645.2016.1201924>
68. Bullough B & Bullough VL. *Transsexualism: historical perspectives, 1952 to present.* (Garland Pub, 1998).
69. Castel, P.-H. Algumas reflexões para estabelecer a cronologia do fenômeno transexual (1910-1995). *Rev. Bras. História* **21**, 77–111 (2001).
<https://doi.org/10.1590/S0102-01882001000200005>
70. Benjamin, H. Transvestism and Transsexualism. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **199**, 136 (1967).
<https://doi.org/10.1001/jama.1967.03120020130039>
71. Lucon, N. Identidade nova? Reportagem de 1959 revela um dos primeiros homens trans noticiados no Brasil. *NLucon* (2016). Available at: <https://nlucon.com/2016/08/25/identidade-nova-reportagem-de-1959-revela-um-dos-primeiros-homens-trans-noticiados-no-brasil/>. (Accessed: 29th May 2019)

72. Benjamin, H. *The Transsexual Phenomenon.* (The Julian Press, INC, 1966).
73. Bento, B. & Pelúcio, L. Despatologização do Gênero: A Politização das Identidades Abjetas. *Estudos Feministas* **20**, 569–581 (2012).
<https://doi.org/10.1590/S0104-026X2012000200017>
74. Redação. Sargento transexual quer continuar no Exército. (2008). Available at: <http://noticias.terra.com.br/brasil/noticias/0,,OI2759008-EI306,00-Sargento+transexual+quer+continuar+no+Exercito.html>. (Accessed: 30th October 2018)
75. Millot, C., Marcondes, M. C. & Barbosa, N. L. *Extrasexo: ensaio sobre o transexualismo.* (Escuta, 1992).
76. Czermak, M., Frignet, H. & Impr. ISI). *Sur l'identité sexuelle: à propos du transsexualisme: actes des Journées des 30 novembre et 1er décembre 1996, Centre hospitalier Sainte-Anne, Paris.* (Association freudienne internationale, 1998).
77. D'Ávila, R. L. Conselho Federal de Medicina - Resolução CFM nº 1 1.955/2010. *Diário Oficial da União* 109–10 (2010). Available at: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2010/1955_2010.htm. (Accessed: 2nd November 2018)
78. Rede Internacional pela Despatologização Trans. Stop Trans Pathologization - Manifesto. (2012). Available at: <http://www.stp2012.info/old/pt/manifesto>. (Accessed: 1st November 2018)
79. Dias, M. B. *Revista Gênero e Direito Studies and Research on Gender and Law. Gênero & Direito* **3**, (Ed. Univ, 2014).
80. Feghali, J. *Projeto de Lei.* (2014).
81. Presidência da República & Casa Civil. Decreto nº 8727. *Diário Oficial da União - Seção 1* (2016). Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Decreto/D8727.htm. (Accessed: 1st November 2018)
82. Nações Unidas Brasil. OMS lança nova classificação internacional de doenças | ONU Brasil. (2018). Available at: <https://nacoesunidas.org/oms-lanca-nova-classificacao-internacional-de-doencas/>. (Accessed: 2nd November 2018)
83. Coelho, G. ConJur - STF define tese autorizando pessoa trans a mudar nome sem cirurgia. (2018). Available at: <https://www.conjur.com.br/2018-ago-15/stf-define-tese-autorizando-pessoa-trans-mudar-nome-cirurgia>. (Accessed: 2nd November 2018)
84. Lombardi, E. L., Wilchins, R. A., Priesing, D. & Malouf, D. Gender Violence. *J. Homosex.* **42**, 89–101 (2002).
https://doi.org/10.1300/J082v42n01_05
85. Herek, G. M. The Context of Anti-Gay Violence. *J. Interpers. Violence* **5**, 316–333

- (1990).
- <https://doi.org/10.1177/088626090005003006>
86. Thomas, K. Seriam os direitos dos transgêneros direitos Inumanos? *Rev. Direitos Fundam. Democr.* **22**, 4 (2017).
<https://doi.org/10.25192/issn.1982-0496.rdfd.v22i11032>
87. Fielding, J. & Bass, C. Individuals seeking gender reassignment: marked increase in demand for services. *BJPsych Bull.* **42**, 206–210 (2018).
<https://doi.org/10.1192/bjb.2018.30>
88. Berrill, K. T. & Herek, G. M. Primary and Secondary Victimization in Anti-Gay Hate Crimes. *J. Interpers. Violence* **5**, 401–413 (1990).
<https://doi.org/10.1177/088626090005003012>
89. Instituto Brasileiro de Direito de Família. IBDFAM: Anteprojeto do Estatuto da Diversidade Sexual e Gênero será entregue ao Senado Federal em 23 de novembro. (2017). Available at: <http://www.ibdfam.org.br/noticias/6497/Anteprojeto+do+Estatuto+da+Diversidade+Sexual+e+Gênero+será+entregue+ao+Senado+Federal+em+23+de+novembro>. (Accessed: 5th November 2018)
90. Chaudhary, R., Dhama, V., Singh, S. & Azad, R. Vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using amnion: a case series. *Int. J. Reprod. Contraception, Obstet. Gynecol.* **5**, 3832–3839 (2016).
<https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20163849>
91. Amies Oelschlager, A.-M., Kirby, A. & Breech, L. Evaluation and management of vaginoplasty complications. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* **29**, 316–321 (2017).
<https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000391>
92. Panici, P. et al. Vaginal Reconstruction with the Abbé-McIndoe Technique: From Dermal Grafts to Autologous In Vitro Cultured Vaginal Tissue Transplant. *Semin. Reprod. Med.* **29**, 045–054 (2011).
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1268703>
93. Palmerola, R., Hartman, C. & Firooz, F. Fri-09 The Creation of the Neovagina: A History of Vaginal Reconstruction. *J. Urol.* **195**, (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.094>
94. Carvalho, B. R. de et al. Molde de látex natural (*Hevea brasiliensis*) para neovaginoplastia. *Rev. Bras. Ginecol. e Obs.* **30**, 31–35 (2008).
<https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000100006>
95. Fotopoulou, C., Sehouli, J., Gehrmann, N., Schoenborn, I. & Lichtenegger, W. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil. Steril.* **94**, 317–323 (2010).
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.154>
96. Karateke, A., Haliloglu, B., Parlak, O., Cam, C. & Coksuer, H. Intestinal vaginoplasty:

- seven years' experience of a tertiary center. *Fertil. Steril.* **94**, 2312–2315 (2010).
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.004>
97. Marques, H. S., Santos, F. L., Costa, P. V. L., Santos, A. R. & Silva, B. B. Creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome using peritoneum from the pouch of Douglas: an analysis of 48 cases. *Fertil. Steril.* **90**, 827–832 (2008).
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1321>
98. Rossi Neto, R., Hintz, F., Krege, S., Rübben, H. & vom Dorp, F. Gender reassignment surgery - a 13 year review of surgical outcomes. *Int. braz j urol* **38**, 97–107 (2012).
<https://doi.org/10.1590/S1677-55382012000100014>
99. Aydin, D. *et al.* Transgender Surgery in Denmark From 1994 to 2015: 20-Year Follow-Up Study. *J. Sex. Med.* **13**, 720–725 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.012>
100. Walters, M. D. & Karram, M. M. *Uroginecologia e Cirurgia Reconstitutiva Pélvica*. (2016).
101. Adamson, C. D., Naik, B. J. & Lynch, D. J. The Vacuum Expandable Condom Mold: A Simple Vaginal Stent for McIndoe-Style Vaginoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* **113**, 664–666 (2004).
<https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000101536.28904.BB>
102. Motta, G. L. *et al.* Vaginoplasty With Full-thickness Mesh Skin Graft for Vaginal Agenesis. *Urology* **98**, 200–203 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.08.006>
103. Dixon, D., Wali, F., Hail, S., Welch, R. & Davis, G. Treatment of Vaginal Aplasia Among Afghan Women With the McIndoe Vaginoplasty. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* **16**, 179–187 (2010).
<https://doi.org/10.1097/SPV.0b013e3181c429ce>
104. Sadove, R. C. & Horton, C. E. Utilizing full-thickness skin grafts for vaginal reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* **15**, 443–8 (1988).
105. Vatsa, R. *et al.* Evaluation of amnion in creation of neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil. Steril.* **108**, 341–345 (2017).
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.026>
106. Nisolle, M. & Donnez, J. Vaginoplasty Using Amniotic Membranes in Cases of Vaginal Agenesis or after Vaginectomy. *J. Gynecol. Surg.* **8**, 25–30 (1992).
<https://doi.org/10.1089/gyn.1992.8.25>
107. Kalpdev, A. & Kaur, R. Neovagina Creation: A New Method Using Disposable Syringe Mold with Interceed. *J. Gynecol. Surg.* **31**, 342–346 (2015).
<https://doi.org/10.1089/gyn.2014.0083>
108. Tillem, S. M., Stock, J. A. & Hanna, M. K. Vaginal construction in children. *J. Urol.* **160**, 186–90 (1998).

[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63089-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63089-1)

109. Dornelas, J. *et al.* Vaginoplasty with oxidized cellulose: anatomical, functional and histological evaluation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **163**, 204–9 (2012).
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.04.018>
110. Jackson, N. D. & Rosenblatt, P. L. Use of Interceed Absorbable Adhesion Barrier for vaginoplasty. *Obstet. Gynecol.* **84**, 1048–50 (1994).
111. Chan, J. L., Levin, P. J., Ford, B. P., Stanton, D. C. & Pfeifer, S. M. Vaginoplasty with an Autologous Buccal Mucosa Fenestrated Graft in Two Patients with Vaginal Agenesis: A Multidisciplinary Approach and Literature Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **24**, 670–676 (2017).
<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.12.030>
112. Grimsby, G. M. & Baker, L. A. The Use of Autologous Buccal Mucosa Grafts in Vaginal Reconstruction. *Curr. Urol. Rep.* **15**, 428 (2014).
<https://doi.org/10.1007/s11934-014-0428-z>
113. Baskin, L. S. & Duckett, J. W. Buccal mucosa grafts in hypospadias surgery. *Br. J. Urol.* **76**, 23–30 (1995).
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1995.tb07814.x>
114. Panici, P. B. *et al.* Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer-von-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Hum. Reprod.* **22**, 2025–2028 (2007).
<https://doi.org/10.1093/humrep/dem096>
115. Benedetti Panici, P. *et al.* Autologous In Vitro Cultured Vaginal Tissue for Vaginoplasty in Women With Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Anatomic and Functional Results. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **22**, 205–211 (2015).
<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.09.012>
116. Diamond, M. P. *et al.* Tubal patency and pelvic adhesions at early second-look laparoscopy following intraabdominal use of the carbon dioxide laser: initial report of the intraabdominal laser study group. *Fertil. Steril.* **42**, 717–23 (1984).
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)48196-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)48196-3)
117. Mestdagh, P. *et al.* Evaluation of quantitative miRNA expression platforms in the microRNA quality control (miRQC) study. *Nat. Methods* **11**, 809–815 (2014).
<https://doi.org/10.1038/nmeth.3014>
118. Lachenbruch, P. A. & Mickey, M. R. Estimation of Error Rates in Discriminant Analysis. *Technometrics* **10**, 1–11 (1968).
<https://doi.org/10.1080/00401706.1968.10490530>
119. Glick, N. Breaking Records and Breaking Boards. *Am. Math. Mon.* **85**, 2–26 (1978).
<https://doi.org/10.1080/00029890.1978.11994501>
120. Efron, B. Estimating the Error Rate of a Prediction Rule: Improvement on Cross-

- Validation. *J. Am. Stat. Assoc.* **78**, 316 (1983).
<https://doi.org/10.2307/2288636>
121. Chernick, M. ., Murthy, V. . & Nealy, C. . Application of bootstrap and other resampling techniques: Evaluation of classifier performance. *Pattern Recognit. Lett.* **3**, 167–178 (1985).
[https://doi.org/10.1016/0167-8655\(85\)90049-2](https://doi.org/10.1016/0167-8655(85)90049-2)
122. Spitzer, M., Wildenhain, J., Rappaport, J. & Tyers, M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots. *Nat. Methods* **11**, 121–122 (2014).
<https://doi.org/10.1038/nmeth.2811>