

Universidade Federal de Minas Gerais

Cleber Soares Júnior

**USO DE 2-OCTIL CIANOACRILATO EM ANASTOMOSE
COLÔNICA: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS
WISTAR**

Belo Horizonte

2008

Cleber Soares Júnior

**USO DE 2-OCTIL CIANOACRILATO EM ANASTOMOSE
COLÔNICA: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS
WISTAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Cicatrização

Linha de pesquisa: Fatores adjuvantes na cicatrização tecidual

Orientador: Professor Doutor Cláudio de Souza

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2008

Soares Júnior, Cleber

Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônia: estudo experimental em ratos Wistar / Cleber Soares Júnior -- 2008. 91 f. il.

Dissertação (Mestrado em Ciências aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia)-Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

1. Cólon - Doenças. 2. Proctologia. I. Título.
- 2.

CDU: 616.348

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor:

PROFESSOR DOUTOR RONALDO TADÊU PENA

Pró-Reitoria de Pós-Graduação

PROFESSOR DOUTOR JAIME ARTURO RAMIRES

Pró-Reitor de Pesquisa:

PROFESSOR DOUTOR CARLOS ALBERTO PEREIRA TAVARES

Diretor da Faculdade de Medicina:

PROFESSOR DOUTOR FRANCISCO JOSE PENNA

Chefe do Departamento de Cirurgia:

PROFESSOR DOUTOR MARCELO ELLER MIRANDA

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à

Cirurgia e à Oftalmologia:

PROFESSOR DOUTOR EDSON SAMESIMA TATSUO

Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à

Cirurgia e à Oftalmologia:

PROFESSOR DOUTOR EDSON SAMESIMA TATSUO

PROFESSOR DOUTOR MARCELO DIAS SANCHES

PROFESSOR DOUTOR ANDY PETROIANU

PROFESSOR DOUTOR ALCINO LÁZARO DA SILVA

DEDICO ESTE TRABALHO

Aos meus pais

Cleber e Joamyrdes,

e ao meu irmão Cleverson,

minhas estrelas matutinas, acordando-me para a beleza do mundo.

À minha amada esposa Fernanda,

meu sol de cada dia, aquecendo-me e acompanhando-me na caminhada em

busca do conhecimento e da superação pessoal.

Às minhas queridas filhas

Ana Carolina e Júlia,

minhas estrelas vespertinas, iluminando meu entardecer e mostrando-me que

não devemos temer a noite, assim como o futuro, pois não estamos a sós.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Cláudio de Souza pela orientação não somente técnica, mas humanística. Pessoa insubstituível: professor, cirurgião, filósofo e amigo.

Ao Centro Biológico da Reprodução: Professora Doutora Vera Maria Peters, à Professora Doutora Martha de Oliveira Guerra, funcionária Rosimar Rodrigues Azevedo; e aos acadêmicos Nayara Figueira Neves Alves, Graziela Tonioni Queiroz, Pedro Bellei, Mayna da Silveira Gomide, pela colaboração na pesquisa.

Ao Centro de Investigação e Diagnóstico em Anatomia Patológica (CiDAP), especialmente o médico Emílio Augusto Campos Pereira de Assis, pela colaboração na análise histológica.

Ao Estatístico Professor Doutor Luiz Cláudio Ribeiro pela orientação e supervisão na análise estatística.

Aos funcionários da farmácia do Hospital Monte Sinai, pela disponibilização de material necessário à pesquisa.

À minha esposa Fernanda, minhas filhas Ana Carolina e Júlia, pela paciência, compreensão, apoio e carinho. Amor maior que tudo, mais obstinado que tudo, mais duradouro que tudo.

Aos meus amigos Iomar Pinheiro Cangussu, Dircênio Marques de Oliveira, Carlos Augusto Gomes e Rodrigo de Oliveira Peixoto. Gigantes, sobre os ombros dos quais, me apoiei para olhar mais longe.

À Roberta Hindi, profissional da empresa ETHICON, pelo fornecimento do adesivo de 2-octil cianoacrilato.

EPÍGRAFE

“A cirurgia não é somente a ação de operar habilmente. Necessita reunir a seu serviço, qualidades de espírito e coração, que atinjam o mais alto pináculo do esforço humano. Um doente não pode nos oferecer um tributo mais elevado que o de confiar sua vida e sua saúde, e implicitamente a felicidade de toda sua família. Para sermos dignos dessa confiança, precisamos nos submeter, durante toda a vida, à constante disciplina do esforço infatigável em busca do saber e da mais reverente devoção para cada detalhe, em todas as operações que praticamos”.

Lord Moynihan (1865-1936)

LISTA DOS QUADROS

	Página
QUADRO 1 - Distribuição dos animais por grupo de acordo com o tipo de material usado na anastomose e quanto ao dia escolhido para eutanásia	16
QUADRO 2 - Escore cumulativo de aderências segundo BOTHIN et al ...	27
QUADRO 3 - Protocolo de estudo histológico: escores padronizados para gradação do processo cicatricial e inflamatório; escala de EHRlich & HUNT modificada	33

LISTA DAS FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - Adesivo de 2-octil cianoacrilato	20
FIGURA 2 - Equipamento utilizado para estudo da pressão de ruptura à distensão por ar	21
FIGURA 3 - Local da colotomia	22
FIGURA 4 - Anastomose colônica com fio de polipropileno	23
FIGURA 5 - Anastomose colônica com 2-octil cianoacrilato	25
FIGURA 6 - Aderência de alça colônica na cicatriz de celiotomia (Grupo C7) ..	26
FIGURA 7 - Cateterização do segmento colônico ressecado antes do teste de pressão	28
FIGURA 8a - Mensuração da pressão de ruptura à distensão por ar	29
FIGURA 8b – Escape gasoso durante insuflação	29
FIGURA 9 - Teste de permeabilidade do cólon com cateter 8 Fr.....	30
FIGURA 10 - Obstrução colônica parcial identificada durante necropsia de animal do grupo 2-octil cianoacrilato (grupo C7)	39
FIGURA 11 - Aderências encontradas após a eutanásia de animal do grupo P3	40
FIGURA 12 - Aderências encontradas após a eutanásia de animal do grupo C3	40
FIGURA 13 - Aderências encontradas após a eutanásia de animal do grupo P7	41
FIGURA 14 - Aderências encontradas após a eutanásia de animal do grupo C7	41
FIGURA 15 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose	

colônica mostrando integridade da mucosa	43
FIGURA 16 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando depósito discreto de colágeno: à esquerda: coloração de Picrosirius-red F3BA; à direita: HE (grupo C3)	45
FIGURA 17 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando depósito moderado de colágeno: à esquerda: coloração de Picrosirius-red F3BA; à direita: HE (grupo C7)	46
FIGURA 18 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado inflamatório moderado, neutrofílico na camada submucosa de animal (grupo P7)	48
FIGURA 19 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado inflamatório intenso, neutrofílico na camada serosa de animal (grupo C7)	48
FIGURA 20 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado granulocítico (reação gigante-celular) na serosa, grupo P7	51
FIGURA 21 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando hipertrofia muscular identificada em animal do grupo P3: hematoxilina-eosina	52

LISTA DAS TABELAS

	Página
TABELA 1 - Comparação entre as médias dos pesos iniciais intergrupos	17
TABELA 2 - Comparação entre as médias das doses de xilazina intergrupos ...	18
TABELA 3 - Comparação entre as médias das doses de ketamina intergrupos..	18
TABELA 4 - Comparação das médias do tempo operatório (em minutos) intergrupos	37
TABELA 5 - Distribuição da frequência de obstrução parcial da luz colônica por grupo	38
TABELA 6 - Comparação do número de aderências conforme o grupo	40
TABELA 7 - Comparação das médias de pressão de ruptura à distensão por ar intergrupos, em cm H ₂ O	42
TABELA 8 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à integridade da mucosa	43
TABELA 9 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à neoformação conjuntivo-vascular	44
TABELA 10 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à deposição de colágeno	45
TABELA 11 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à proliferação fibroblástica	46
TABELA 12 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à intensidade do processo inflamatório	47
TABELA 13 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto ao padrão celular do processo inflamatório na mucosa	49
TABELA 14 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto ao padrão celular	

do processo inflamatório na submucosa	50
TABELA 15 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto ao padrão celular	
do processo inflamatório na serosa	51
TABELA 16 - Avaliação microscópica entre os grupos quanto à hipertrofia	
muscular	52

RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar os resultados das anastomoses colônicas realizadas com 2-octil cianoacrilato e aquelas realizadas com sutura utilizando fio de polipropileno 5.0. Selecionaram-se 32 ratos Wistar machos divididos em quatro grupos de oito animais, conforme sutura com polipropileno (P) ou aplicação de cianoacrilato (C), e dia escolhido para eutanásia: terceiro ou sétimo dia de pós-operatório (P3, C3, P7, C7). Após celiotomia, procedeu-se a colotomia cinco centímetros distalmente à papila ileal. Nos animais dos grupos controle, as anastomoses foram realizadas em plano único com pontos separados extramucosos com fio de polipropileno 5.0. Nos animais dos grupos com adesivo, as anastomoses foram executadas com 2-octil cianoacrilato sem auxílio de sutura. Avaliaram-se a integridade e o aspecto macroscópico da cicatrização das anastomoses, existência de abscesso intra-abdominal ou peritonite, força mecânica (pressão de distensão), obstrução intestinal, formação de aderências e análise histológica quanto à cicatrização e à inflamação. Procedeu-se à biópsia excisional da área anastomosada incluindo 1,5 cm de intestino proximal e distal, após avaliação do índice de formação de aderências. A pressão de distensão foi medida em centímetros de água e a avaliação da obstrução intestinal antecedeu a análise histológica. Deiscência anastomótica, abscesso intra-abdominal e peritonite não ocorreram em grupo algum. A formação de aderências foi mais extensa no grupo 2-octil cianoacrilato estudado no sétimo dia de pós-operatório em comparação com o grupo polipropileno estudado no mesmo período ($p=0,007$). Não houve diferença quanto à pressão

de distensão avaliada no terceiro dia ($p=0,081$). Entretanto, os valores obtidos no estudo tensiométrico da anastomose, no sétimo dia de pós-operatório, mostraram-se menores no grupo 2-octil cianoacrilato ($p=0,002$). A frequência de obstrução intestinal parcial foi maior no grupo em que se aplicou adesivo quando comparado com aquele no qual se empregou sutura de polipropileno, estudados no sétimo dia ($0,029$). O tempo operatório foi significativamente maior nos grupos em que se aplicou adesivo tanto no terceiro quanto no sétimo dias ($p=0,004$). O processo cicatricial, avaliado por meio do padrão do infiltrado celular inflamatório, neoformação vascular, deposição de colágeno, fibroplasia, hipertrofia muscular, não diferiu entre os grupos ($p>0,05$). Em condições experimentais, o uso do 2-octil cianoacrilato, avaliado no terceiro dia, não apresentou vantagens em relação à anastomose convencional. Quando avaliado no sétimo dia, o adesivo revelou-se deletério, levando a intensa formação de aderências, obstrução parcial da luz colônica, e interferência na cicatrização com menor resistência mecânica.

DESCRITORES: COLON, ANASTOMOSE, 2-OCTIL CIANOACRILATO

ABSTRACT

The aim of the present study was to compare the effect of 2-octyl cyanoacrylate tissue adhesive with polypropylene suture on the healing of colonic anastomosis in wistar rats. Thirty two animals, divided in four groups of eighth, were established concerning suture with Polypropylene (P) or Cyanoacrylate (C) application, and the day chose for euthanasia: third or seventh day following operation (P3, C3, P7, C7). Following laparotomy, colotomy was performed five centimeters from the ileocecal valve. In the control group, the anastomosis was done in a single layer with 5.0 polypropylene interrupted extramucosal sutures. In the adhesive group, the anastomosis was performed by using 2-octyl cyanoacrylate without any suture support. Integrity and gross anastomotic healing, existence of intra-abdominal abscess or peritonitis, mechanical strength (bursting pressure), intestinal obstruction, adhesions formation, histological healing and inflammatory process were recorded. Anastomoses were resected including 1.5 cm of bowel on either side after adhesions formation assessment. Bursting pressure was measured in cm H₂O and intestinal obstruction was evaluated before histological examination. Anastomotic dehiscence, intra-abdominal abscess and peritonitis did not occur in any group. Adhesion formation was more extensive in the cyanoacrylate group on the seventh postoperative day comparing with suture group (p=0.007). There was no difference in the third day regarding bursting pressure (p=0.081). However, the mechanical strength of the anastomosis assessed on the seventh postoperative day was lower in 2-octyl cyanoacrylate group (p=0.002). Partial intestinal obstruction rate were more frequent in

anastomosis using 2-octyl cyanoacrylate compared to those with polypropylene suture on the seventh postoperative day ($p=0.029$). Operative time were longer in groups with adhesive ($p=0.004$). The wound healing process, as assessed by inflammatory cell infiltration, blood vessel neodevelopment, collagen deposition, fibroblast activity and muscular hypertrophy, did not differ statistically between groups ($p>0.05$). The application of 2-octyl cyanoacrylate, under experimental conditions, did not provide any benefit over conventional suturing at the third day. The adhesive seems to be detrimental at the seventh day of the healing, causing intense adhesion formation, colonic obstruction; and impairment healing with less mechanical strength resistance.

KEYWORDS: COLON, ANASTOMOSIS, 2-OCTIL CYANOACRYLATE

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE A CICATRIZAÇÃO COLÔNICA	2
1.2	FUNDAMENTOS SOBRE ADESIVOS TECIDUAIS	4
2	OBJETIVOS	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	CIANOACRILATOS	9
3.2	USO DE CIANOACRILATOS NAS ANASTOMOSES INTESTINAIS	12
3.3	2-OCTIL CIANOACRILATO	12
4	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	16
4.1.1	COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS	16
4.1.2	PESO	17
4.1.3	IDADE	17
4.2	DOSE ANESTÉSICA	17
4.3	PRÉ-OPERATÓRIO	19
4.4	PREPARO DO PESQUISADOR	19
4.5	MATERIAIS	19
4.5.1	EQUIPAMENTOS	19
4.5.2	MATERIAL OPERATÓRIO	19
4.5.3	ANESTÉSICOS E SEDATIVOS	20
4.5.4	FIOS DE SUTURA	20
4.5.5	ADESIVO DE CIANOACRILATO	20

4.5.6	EQUIPAMENTOS PARA MENSURAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR DO CÓLON	21
4.5.7	EQUIPAMENTOS PARA INVESTIGAÇÃO DE OBSTRUÇÃO DO CÓLON	21
4.6	OPERAÇÃO	22
4.6.1	CELIOTOMIA	22
4.6.2	SECÇÃO INTESTINAL E ANASTOMOSE	23
4.7	PÓS-OPERATÓRIO	25
4.7.1	AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS MACROSCÓPICOS	26
4.7.2	AVALIAÇÃO E GRADAÇÃO DE ADERÊNCIAS	26
4.7.3	AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR	27
4.7.4	AVALIAÇÃO DA OBSTRUÇÃO DA LUZ INTESTINAL	29
4.8	ANÁLISE HISTOLÓGICA	30
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5	RESULTADOS	35
5.1	TEMPO OPERATÓRIO	36
5.2	AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DA CAVIDADE ABDOMINAL	37
5.3	OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA	37
5.4	ADERÊNCIAS	39
5.5	AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR	41
5.6	ANÁLISE HISTOLÓGICA	42
5.6.1	INTEGRIDADE DA MUCOSA	42
5.6.2	NEOFORMAÇÃO VASCULAR	44
5.6.3	DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO	44
5.6.4	PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA	46
5.6.5	PROCESSO INFLAMATÓRIO	47

5.6.6	TIPOS CELULARES DO PROCESSO INFLAMATÓRIO	49
5.6.6.1	MUCOSA	49
5.6.6.2	SUBMUCOSA	50
5.6.6.3	SEROSA	50
5.6.7	HIPERTROFIA MUSCULAR	52
6	DISCUSSÃO	53
6.1	ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL	54
6.2	AVALIAÇÃO DO 2-OCTIL CIANOACRILATO NAS ANASTOMOSES COLÔNICAS	56
6.2.1	INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO	57
6.2.2	AVALIAÇÃO DE ADERÊNCIAS	58
6.2.3	OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA	61
6.2.4	PARÂMETROS TENSIOMÉTRICOS	62
6.2.5	ANÁLISE HISTOLÓGICA	64
7	CONCLUSÕES	68
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE	84
	ANEXOS	86

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A CICATRIZAÇÃO COLÔNICA

A busca por uma anastomose impermeável tem sido constante na história da cirurgia gastrointestinal. Deiscência anastomótica representa a complicação mais temida a que está sujeito o paciente submetido à cirurgia do sistema digestório (AMARAL *et al.*, 2004; KANTO e FAGUNDES, 2005). O risco é maior nas anastomoses com o pâncreas, esôfago, cólon, reto extraperitoneal (YESILKAYA *et al.*, 1985), e em situações adversas à cicatrização (ZABEL *et al.*, 2003).

Os fundamentos da cicatrização colônica têm sido estudados clinicamente e experimentalmente em virtude da gravidade das deiscências que ocorrem no pós-operatório. Complicações decorrentes de extravasamentos ocorrem em 0,1% a 30% dos casos, triplicando a mortalidade. A pesquisa de um método seguro para suturas intestinais nos últimos dois séculos levou ao desenvolvimento de diversos materiais e mais de 250 técnicas de anastomoses, além de melhor entendimento do processo cicatricial (KANTO e FAGUNDES, 2005; MANTZOROS *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2007). A contaminação local promove colagenólise, atraso na fibroplasia e na deposição de colágeno, aumentando o risco de extravasamentos (VAN GOOR *et al.*, 1994; ORLANDO *et al.*, 1999; ZABEL *et al.*, 2003). A presença do conteúdo fecal intraluminal promove forças de cisalhamento que interferem no processo de cicatrização (COHEN *et al.*, 1985; SANTOS *et al.*, 2007), e a ocorrência de distensão local também pode desencadear isquemia na área suturada (SMITH *et al.*, 1983).

O período crítico da consolidação das anastomoses do cólon situa-se entre o terceiro e quinto dias de pós-operatório. Após uma semana, estas anastomoses resistem à distensão de forma mais intensa do que o tecido circunjacente normal. Isto decorre do fato de este tecido participar da reação ao trauma local, cedendo parte de seu colágeno, e conseqüentemente perdendo resistência (JIBORN *et al.*, 1980; HENDRIKS e MASTBOOM, 1990; KANTO e FAGUNDES, 2005).

Inúmeras técnicas, materiais - fios, agulhas, laser, dispositivos intraluminais, grampeadores mecânicos, anéis biofragmentáveis, adesivos teciduais - e indutores da cicatrização têm sido utilizados para minorar a ocorrência de vazamentos e fístulas (AMARAL *et al.*, 2004).

Os fios têm importância na sustentação da sutura no período de 10 e 14 dias nas anastomoses do intestino delgado e cólon, respectivamente, sendo cruciais na fase inflamatória (JÖNSSON *et al.*, 1983). Os atuais fios sintéticos, biodegradáveis ou não, induzem menor reação inflamatória, com pouca interferência na cicatrização (AMARAL *et al.*, 2004).

Em relação às técnicas operatórias empregadas, as suturas podem utilizar pontos separados ou contínuos; podem ser em plano total (todas camadas da parede intestinal), ou parcial (extramucoso). Não pode ser negligenciada a importância da inclusão da camada submucosa na sutura, conquanto representa aquela com maior quantidade de colágeno, mais resistente à isquemia e à tensão (BARONE *et al.*, 1979.; SOUZA, 1993; SANTOS *et al.*, 2007).

Recentemente, a utilização de adesivos teciduais em substituição ou concomitantemente às suturas intestinais tradicionais, tem obtido atenção dos cirurgiões e pesquisadores, na tentativa de prevenir e reduzir a incidência de complicações anastomóticas.

1.2 FUNDAMENTOS SOBRE ADESIVOS TECIDUAIS

Adesivos teciduais são substâncias com propriedades químicas de polimerização que formam precipitado sólido após interagir com tecidos vivos. Estes produtos têm sido cada vez mais utilizados em diversas especialidades sendo que suas indicações podem ser divididas em três categorias: 1) como agente hemostático, 2) como selante, 3) como meio de transporte de substâncias exógenas (medicamentos, quimioterápicos, fatores de crescimento) a determinadas regiões e órgãos (REECE *et al.*, 2001; HABER, 2004).

Estes compostos mantêm os tecidos em aposição para permitir a cicatrização de áreas cruentas contíguas e servem de barreira aos extravasamentos (REECE *et al.*, 2001). A velocidade e a forma de solidificação dependem das substâncias e da superfície na qual são aplicadas, podendo ser influenciadas pelo pH, umidade e luminosidade (SOUZA, 1993).

A adesão induzida é obtida por meio de ligações químicas iônicas (primárias), covalentes e metálicas; e/ou física tipo van der Waals (STRYER, 1992). As ligações primárias são capazes de promover adesão eficiente em tecidos vivos. Grupos amino, hidroxil e carboxil, encontrados no colágeno, têm

potencial de reagir levando à adesividade. Estes radicais estabelecem ligações iônicas com os radicais do adesivo promovendo união (STRYER, 1992).

Um adesivo de características ótimas, ainda não disponível, deve ser seguro, agir apenas no local aplicado, não deve interferir no processo natural de *restitutio ad integrum* do tecido e somente se degradar após o final da cicatrização. Sua degradação completa é fundamental para a não permanência de corpo estranho (REECE *et al.*, 2001). Outros atributos desejáveis incluem facilidade de manuseio e conservação, insolubilidade em água, solidificação rápida, ausência de efeito carcinogênico, tóxico ou alergênico (SOUZA, 1993).

Os adesivos podem ser classificados como sintéticos ou naturais (biológicos). Os primeiros incluem o cianoacrilato e a associação gelatina-resorcinol-formaldeído. Entre os biológicos incluem-se os selantes à base de fibrina, o colágeno associado à trombina e os polímeros de polietilenoglicol (hidrogel). Estes compostos naturais se utilizam das mesmas propriedades que os tecidos vivos para causar hemostasia e adesão, são menos tóxicos e induzem menor reação inflamatória (HABER, 2004; REECE *et al.*, 2001).

Face a necessidade de aprimoramento dos resultados das anastomoses colônicas, em virtude das complicações e mortalidade que acarretam e, em decorrência do desenvolvimento de novos adesivos teciduais, notadamente o 2-octil cianoacrilato, decidiu-se por pesquisar os resultados da aplicação desta nova formulação naquelas anastomoses.

2. OBJETIVOS

Comparar as anastomoses colônicas realizadas com 2-octil cianoacrilato e aquelas realizadas com sutura utilizando fio de polipropileno 5.0, pontos separados em plano único extramucoso, no que se refere aos parâmetros:

1. tensiométrico (pressão de ruptura à distensão por ar);
2. histológicos (inflamatórios e cicatriciais);
3. mecânico (obstrução da luz intestinal);
4. incidência de aderências;
5. tempo operatório.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CIANOACRILATOS

Os cianoacrilatos foram sintetizados em 1949 por AIRDIS. Em 1951 um químico da Eastman Kodak, determinando as propriedades de monômeros derivados de acrilatos, percebeu que os mesmos haviam colado os prismas do refractômetro. Surgiu desta forma o alquil-2 cianoacrilato que recebeu o nome comercial de EASTMAN-910 (FONTES *et al.*, 2004). COOVER *et al.* (1959) descreveram suas propriedades adesivas e seu rápido enrijecimento, sugerindo sua utilização em cirurgia (MATERA *et al.*, 1999).

Constituem-se em grupo de adesivos de polimerização rápida, parcialmente degradáveis, que têm sido cada vez mais utilizados em cirurgia geral, cirurgia plástica, cirurgia oral, endoscopia, ortopedia e otorrinolaringologia, entre outras especialidades, desde a década de 1960. São usados principalmente como agentes anastomóticos e hemostáticos, mesmo com sua aparente toxicidade (VINTERS *et al.*, 1985; MIZRAHI *et al.*, 1988; LERNER e BINUR, 1990; GOMEZ e MORENO, 1993; BAPTISTA-ROSAS, 1995; QUINN *et al.*, 1997; TROTT, 1997; REECE *et al.*, 2001; HABER, 2004).

São sintetizados a partir de reação entre formaldeído e cianoacetato (alquil cianoacetato), resultando num pré-polímero que, por meio do calor, se despolimeriza em monômeros sob a forma líquida. O monômero pode ser modificado alterando-se o grupamento –COOR (alquil), obtendo-se substâncias com cadeias de tamanhos diferentes. O contato com íons hidroxila, após sua

aplicação em tecidos vivos, promove uma reação de hidroxilação exotérmica que polimeriza o composto e o endurece (DEBONO, 1997; QUINN *et al.*, 1997).

A etiologia da toxicidade tecidual destas substâncias é atribuída aos seus produtos de degradação (cianoacetato, formaldeído e hidroperóxidos), que ativam a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, participantes da oxidação e lise da membrana celular. A concentração local destes produtos é proporcional ao ritmo de degradação da substância polimerizada. Uma metabolização mais lenta permite uma liberação mais gradual de produtos, permitindo um clareamento mais efetivo e menor resposta inflamatória. Os compostos de éster com cadeia lateral longa se degradam mais lentamente, conseqüentemente apresentam aderência mais forte, sendo menos reativos (VINTERS *et al.*, 1985; PAPTHEOFANIS, 1989; TSENG *et al.*, 1990; DEBONO 1997; AMARAL *et al.*, 2004; HABER 2004; 2004; BAHTEN *et al.*, 2006).

As complicações acerca da utilização dos cianoacrilatos compõem quatro categorias: 1) aquelas relacionadas à reação inflamatória: febre, dor, formação de abscessos; 2) seqüelas embólicas; 3) obstrução mecânica; 4) carcinogênese (TROTT, 1997; REECE *et al.*, 2001; HABER 2004; HUANG e LEE, 2006).

Dois importantes aspectos na aplicação do cianoacrilato devem ser observados: que não haja tensão na linha de aplicação do composto, e que não haja “espaço morto” (TORIUMI *et al.*, 1990, 1998). Apesar disto, MIZRAHI *et al.* (1988) indicam sua utilização mesmo em áreas com tensão. A força de adesão depende, além do tipo de composto, do tipo de tecido e da superfície de

aplicação. A força de adesão inicial entre as superfícies é alta, mas diminui após três semanas (KILPIKARI *et al.*, 1986)

De outra forma, os cianoacrilatos apresentam propriedades antibacterianas contra organismos gram-positivos e alguns gram-negativos (NARANG *et al.*, 2003). Tem sido demonstrado que podem reduzir a incidência de infecções quando comparados à sutura com fio monofilamentar (HOWELL *et al.*, 1995; QUINN *et al.*, 1997; SINGER *et al.*, 1999, 2000a, 2000b, 2001). Ao contrário, a utilização inapropriada dos adesivos, com persistência de composto no interior da ferida, predispõe à infecção (QUINN *et al.*, 1995, 1997; MONTANARO *et al.*, 2001). Sabe-se que este efeito antibacteriano aumenta com a diminuição da cadeia do grupo alquil, e que esta propriedade parece estar relacionada com a polimerização do adesivo, mas não apresenta duração longa (MATTHEWS, 1993).

Diversos autores a partir da década de 1960 estudaram as formulações disponíveis dos acrilatos: metil-2 cianoacrilato, n-butil cianoacrilato, amil e heptil cianoacrilatos, fluoroalquil cianoacrilato, isobutil-2 cianoacrilato. Estas substâncias foram utilizadas em seres humanos durante a Guerra do Vietnã (TROTT, 1997; REECE *et al.*, 2001). Em 1998 foi desenvolvido o 2-octil cianoacrilato, na tentativa de aprimorar seu antecessor, o n-butil cianoacrilato. O polímero 2-octil cianoacrilato, em virtude das propriedades que apresenta, tem se prestado a diversas utilizações, inclusive pesquisas em anastomoses colônicas.

3.2 USO DE CIANOACRILATOS NAS ANASTOMOSES INTESTINAIS

O uso dos cianoacrilatos mostrou-se insatisfatório no trato gastrointestinal em diversos estudos (SEIDENBERG *et al.*, 1963; SOUSA e SILVA, 1988; KIRKEGAARD *et al.*, 1980; PLAPLER *et al.*, 1983; INÁCIO *et al.*, 1987; MATERA *et al.*, 1999).

Anastomoses intestinais utilizando estes compostos têm sido estudadas desde a década de 1960. Uma freqüência de vazamento entre 30% e 60%, indução de processo inflamatório, reação tipo corpo estranho e carcinogênese levaram ao abandono parcial destas substâncias em cirurgia do aparelho digestório (KIERKEGAARD *et al.*, 1980; PLAPLER *et al.*, 1983; VINTERS *et al.*, 1985; INÁCIO *et al.*, 1987; TEBALA *et al.*, 1995; HABER, 2004). Seu uso exclusivo determinou uma mortalidade de 60% a 97%, em contraposição a 22% no grupo controle (NORDKILD *et al.*, 1986; SOUZA, 1993). Entretanto, nenhum destes trabalhos sobre cianocrilatos e sistema digestório foi realizado utilizando-se a formulação mais recente: 2-octil cianoacrilato (SINGER & THODE, 2004).

3.2 2- OCTIL CIANOACRILATO

O adesivo tecidual 2-octil cianocrilato constitui-se em líquido adesivo, esterelizado composto por fórmula monomérica. Após aplicado, a substância polimeriza-se em alguns minutos através de uma pequena reação exotérmica. Desconhece-se a permeabilidade da substância a fluidos. Água, solução salina,

gluconato de clorexidina ou sabão não desfazem imediatamente o adesivo. A força mecânica máxima da película adesiva é atingida após 2,5 minutos.

Substâncias plásticas foram adicionadas à estrutura, oferecendo flexibilidade maior, melhor adaptação aos tecidos corporais, permanência mais duradoura e menor rompimento da estrutura tridimensional. Sua ultra-estrutura é três vezes mais resistente que a do butil-2 cianoacrilato e se assemelha àquela monofilamento 5.0 (SINGER e THODE, 2004; NITSCH *et al.*, 2005). Sua lenta degradação permite a formação de composto mais forte, com menor desenvolvimento de metabólitos, menor concentração local destas substâncias, e menor reação tecidual (NARANG *et al.*, 2003; HABER, 2004; SINGER e THODE, 2004; NITSCH *et al.*, 2005; BAHTEN *et al.*, 2006).

Sua utilização cutânea está bem estabelecida na clínica diária, embasada fortemente em estudos experimentais, todos com resultados satisfatórios (QUINN *et al.*, 1997; TAMEZ *et al.*, 1999; OLIVEIRA e CRUZ *et al.*, 2000; SINGER *et al.*, 1999, 2000a, 2000b, 2001; SINGER e THODE, 2004).

Estudos experimentais têm investigado a utilização do 2-octil cianocrilato no tratamento de hérnias (ANG *et al.*, 2001; BIRCH e PARK, 2001); em anastomoses microvasculares (MIYANO *et al.*, 2004) e na reconstrução da cadeia de ossículos do ouvido médio (MAW *et al.*, 2000; MAW e KARTUSH, 2002; QUINTANILHA *et al.*, 2005). Em todas estas pesquisas os resultados têm sido favoráveis.

RENGSTORFF e BINMOELLER (2004) mostraram que sua aplicação no tratamento de varizes gástricas em seres humanos é tanto eficaz quanto segura

na prevenção e controle de hemorragia. RICKMAN *et al.* (2004) descreveram o primeiro caso de embolização sistêmica desta substância após injeção endoscópica. BAHTEN *et al.* (2006) compararam sua utilização com fio de poliglecaprone no tratamento de lesões traumáticas esplênicas. O 2-octilcianoacrilato provocou menos aderências e não induziu reação tipo corpo estranho.

Estudos procuraram estabelecer riscos e benefícios deste composto nas suturas colônicas, mas os resultados ainda são discordantes (KANELLOS *et al.*, 2002; NURSAL *et al.*, 2004).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental realizado no Centro Biológico da Reprodução, pertencente à Faculdade de Biologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Este local também foi responsável pelo fornecimento dos animais de pesquisa, além do ambiente para realização dos procedimentos. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa com animais desta Instituição (ANEXO A).

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

4.1.1 COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de oito animais (P3, C3, P7, C7), de acordo com o tipo de tratamento a ser instituído (polipropileno ou 2-octil cianoacrilato) e o período de pós-operatório no qual se estabeleceu a data de eutanásia - terceiro ou sétimo dias – (QUADRO 1).

QUADRO 1

Distribuição dos animais por grupo de acordo com o tipo de material usado na anastomose e quanto ao dia escolhido para eutanásia

Grupos	Número de animais	Material	Data da eutanásia
P3	8	polipropileno	3º dia pós-operatório
C3	8	2-octil cianoacrilato	3º dia pós-operatório
P7	8	polipropileno	7º dia pós-operatório
C7	8	2-octil cianoacrilato	7º dia pós-operatório

4.1.2 PESO

Todos animais incluídos foram machos com peso variando de 251,0 g a 346,8 g, sendo o peso médio de 291,29 g. A distribuição dos pesos segundo os grupos e seus respectivos desvios padrões podem ser observados na TAB. 1.

TABELA 1

Comparação entre as médias dos pesos iniciais intergrupos

Período	Grupos		p*
	Polipropileno M ± d.p.	Cianoacrilato M ± d.p.	
Terceiro dia	283,629 ± 20,9482	284,163 ± 19,9163	0,908
Sétimo dia	297,214 ± 22,6525	301,200 ± 27,7651	0,848

* - Análise estatística: Mann-Whitney
M ± d.p. = média ± desvio padrão

4.1.3 IDADE

A idade dos animais variou de 17 a 19 semanas, com média de 18,14 semanas. Não houve diferença entre os grupos P3 e C3 ($p = 0,724$), e nem entre os grupos P7 e C7 ($p = 0,090$).

4.2 DOSE ANESTÉSICA

Foi utilizada Ketamina para indução anestésica, na dose de 40-60 mg/kg de peso, e xilazina para manutenção do plano anestésico e analgesia, na dose de 5 a 7,5 mg/kg de peso, ambas injetadas intraperitonealmente (PAIVA et al., 2005)

A dose de xilazina variou de 0,13 mg a 0,21 mg. A distribuição da dose de xilazina segundo o grupo, suas médias e seus respectivos desvios padrões podem ser observados na TAB. 2.

TABELA 2

Comparação entre as médias das doses de xilazina intergrupos

Período	Grupos		p*
	Polipropileno M ± d.p.	Cianoacrilato M ± d.p.	
Terceiro dia	0,1457 ± 0,01134	0,1438 ± 0,00916	0,585
Sétimo dia	0,1600 ± 0,02309	0,1571 ± 0,01604	0,948

* Análise estatística: Mann-Whitney
M ± d.p. = média ± desvio padrão

A dose de ketamina variou de 0,23 mg a 0,40 mg. A distribuição da dose de ketamina segundo o grupo estudado, suas médias e seus respectivos desvios padrões podem ser observados na TAB. 3.

TABELA 3

Comparação entre as médias das doses de ketamina intergrupos.

Período	Grupos		p*
	Polipropileno M ± d.p.	Cianoacrilato M ± d.p.	
Terceiro dia	0,2586 ± 0,01773	0,2575 ± 0,01389	0,813
Sétimo dia	0,2857 ± 0,05127	0,2686 ± 0,01864	0,649

* Análise estatística: Mann-Whitney
M ± d.p. = média ± desvio padrão

4.3 PRÉ-OPERATÓRIO

Manteve-se jejum pré-operatório de 8 horas para alimentos sólidos (ração), e duas horas para água. A tonsura foi realizada na região ventral do animal, após anestesia.

4.4 PREPARO DO PESQUISADOR

Após ter o animal anestesiado, o pesquisador lavou as mãos por três minutos e se paramentou com luvas, gorro, máscara e avental cirúrgico descartáveis. Um auxiliar na sala de experimentação esteve encarregado de abrir o material operatório a ser utilizado.

4.5 MATERIAIS

4.5.1 EQUIPAMENTOS

- mesa cirúrgica plana com 100 cm de comprimento, 50 cm de largura, sobre a qual era colocada uma superfície emborrachada com anteparos que permitiam a fixação do animal, foco móvel, balança, tricotomizador elétrico, bisturi elétrico e ponteira.

4.5.2 MATERIAL OPERATÓRIO

- campos operatórios fenestrados, compressas e gazes, bisturi cabo 3 e lâmina nº15, pinças hemostáticas tipo Halsted, pinças tipo Moynihan, pinças anatômicas, porta-agulha tipo Mayo-Hegar, cuba “rim” para descarte do material contaminado, cuba para anti-sepsia, frasco

(almotolia) com polivinil pirrolidona 1%, frasco de solução salina (cloreto de sódio) 0,9%.

4.5.3 ANESTÉSICOS E SEDATIVOS

- ketamina: Ketamina Agener® 10%; Agener União, Embu-Guaçu, S.P.,
- xilazina: Calmiun®; Agener União, Embu-Guaçu, S.P.

4.5.4 FIOS DE SUTURA

- fio de polipropileno 5.0 (Prolene®; ETHICON, São Paulo, S.P.),
- fio de poliamida 3.0 (Mononylon®; ETHICON, São Paulo, S.P.),
- fio de seda 3.0 (Seda®; ETHICON, São Paulo, S.P.).

4.5.5 ADESIVO DE CIANOACRILATO

- ampola de 2-octil cianoacrilato (Dermabond ®; Ethicon, Sommerville, N.Y.) (FIG. 1).



FIGURA 1 - Adesivo de 2-octil cianoacrilato

4.5.6 EQUIPAMENTOS PARA MENSURAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR DO CÓLON

- manômetro de baixa pressão graduado em centímetros de água (cm H₂O) com intervalos de 2 cm H₂O. O dispositivo apresenta válvula para evitar escape de ar (FIG. 2),
- recipiente de vidro transparente com água cristalina atingindo a marca de 10 cm de altura,
- regra graduada em centímetros,
- cateter de Nelaton 12 Fr.



FIGURA 2 - Equipamento utilizado para estudo da pressão de ruptura à distensão por ar

4.5.7 EQUIPAMENTOS PARA INVESTIGAÇÃO DE OBSTRUÇÃO DO CÓLON

- cateteres de Nelaton com calibres 8, 10, 12 e 14 Fr.

4.6 OPERAÇÃO

O tempo operatório foi medido desde a incisão na pele até o término da sutura da pele ao final do procedimento operatório, e submetido a análise estatística.

4.6.1 CELIOTOMIA

- fixação do animal à mesa operatória com os membros em extensão, após anestesia,
- anti-sepsia da região abdominal com polivinil pirrolidona iodo a 1% e colocação de campo fenestrado pequeno para isolar a área desinfectada a ser operada,
- celiotomia através de incisão na *linea mediana ventralis*, numa extensão de 6 cm, e exteriorização do cólon (FIG. 3).



FIGURA 3 - Local da colotomia

4.6.2 SECÇÃO INTESTINAL E ANASTOMOSE:

Grupos P3 e P7:

Secção transversal de 100% da circunferência do cólon 5 cm distalmente ao ceco, sem abertura do mesocólon. Hemostasia por compressão.

A anastomose colônica foi realizada com pontos simples de fio polipropileno 5.0, plano único extramucoso, sutura invertente (FIG.4). Realizou-se celiorrafia em plano único, sutura contínua com fio de poliamida 3.0.



FIGURA 4- Anastomose colônica com fio de polipropileno

Grupos C3 e C7:

Secção transversal de 100% da circunferência do cólon 5 cm distalmente ao ceco, sem abertura do mesocólon.

Após hemostasia das extremidades por compressão, procedeu-se à anastomose colônica com aplicação de 2-octil cianoacrilato sob a forma de bastão, após aposição dos bordos, em toda área cruenta (aproximadamente 1 cm² de área), e até 0,5 cm lateralmente, após secar com gaze a fim de garantir o contato direto com o tecido (FIG. 5). A técnica de aplicação do 2-octil cianoacrilato seguiu as orientações de SINGER e THODE (2004):

- relaxamento (prevenção, redução) da tensão entre os bordos,
- manutenção da área cruenta seca, com hemostasia rigorosa,
- evitar introdução de selante no interior da ferida,
- evitar aplicação distante da área de coaptação,
- aplicação em toda área cruenta, numa largura máxima de 5 mm,
- aplicação de camada fina,
- após colocação da primeira camada, aguardar 30 a 45 segundos, antes de nova aplicação.

A força mecânica máxima da película adesiva foi atingida em torno de 2 a 3 minutos; quando a substância não estava mais pegajosa (em torno de 5 minutos) a polimerização foi considerada completa (SINGER & THODE, 2004);

procedeu-se o fechamento da cavidade abdominal com fio de poliamida 3.0, sutura contínua.

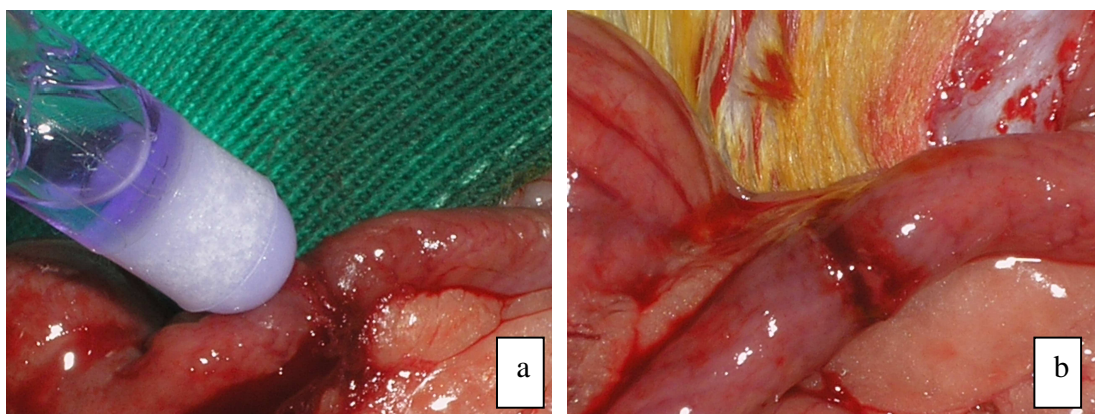


FIGURA 5 a,b - Anastomose colônica com 2-octil cianoacrilato

4.7 PÓS-OPERATÓRIO

Após a recuperação anestésica, cada animal foi mantido em sua gaiola individual, recebendo água filtrada *ad libitum*, com liberação da ração após oito horas.

A eutanásia foi realizada por meio de superdosagem anestésica (PAIVA et al., 2005).

Os animais que morreram no pós-operatório, antes da data estabelecida para eutanásia, foram submetidos à celiotomia tanto para identificação da *causa mortis*, quanto para retirada do segmento anastomosado, e envio para anatomopatologia.

4.7.1 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS MACROSCÓPICOS

Considerou-se infecção de sítio cirúrgico a presença de secreção purulenta na incisão operatória e no interior da cavidade abdominal, seja na área perianastomótica ou não. A deiscência da sutura intestinal foi considerada presente quando observada secreção entérica no interior do abdome ou abscesso perianastomótico.

4.7.2 AVALIAÇÃO E GRADAÇÃO DE ADERÊNCIAS

A abertura da cavidade abdominal foi cuidadosa, prevenindo lesões de órgãos que porventura estivessem aderidos à parede interna, notadamente à cicatriz da celiotomia (FIG. 6).

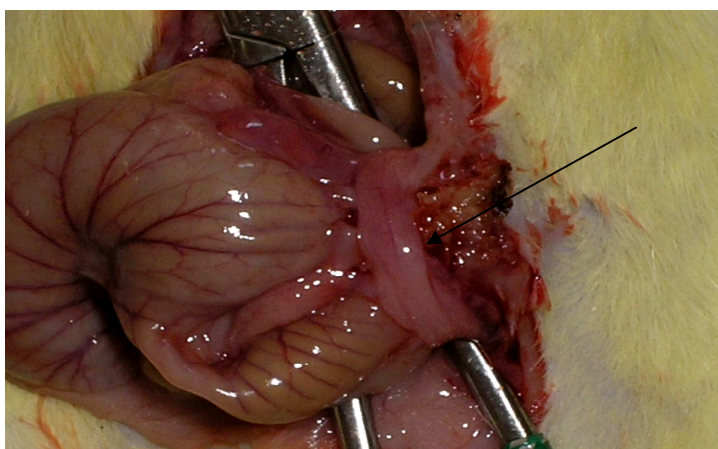


FIGURA 6 - Aderência de alça colônica na cicatriz da celiotomia (Grupo C7)

As aderências foram graduadas de acordo com a escala cumulativa descrita por BOTHIN *et al.* (BEDIRLI *et al.*, 2003; BOTHIN *et al.*, 2001)

(QUADRO 2). Considerou-se, entretanto, que cada alça intestinal aderida ao local da anastomose corresponderia a um ponto, e não apenas o grupamento destas alças.

QUADRO 2

Escore cumulativo de aderências segundo BOTHIN *et al.* (BEDIRLI *et al.*, 2003).

Pontos	Tipo de aderência
+1	Uma aderência a partir do omento em direção ao órgão alvo
+1	Uma aderência a partir do omento em direção à cicatriz abdominal
+1	Uma aderência a partir do omento em direção a outra localização
+1	Uma aderência a partir dos corpos gordurosos epididimários em direção ao órgão alvo
+1	Uma aderência a partir dos corpos gordurosos epididimários em direção à cicatriz abdominal
+1	Uma aderência a partir dos corpos gordurosos epididimários em direção à outra localização
+1	Órgão alvo aderido à parede abdominal
+1	Órgão alvo aderido à cicatriz abdominal
+1	Cada alça intestinal aderida ao órgão alvo
+1	Órgão alvo aderido ao fígado ou baço

4.7.3 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR

O cólon foi seccionado 1,5 cm proximal e distalmente a anastomose, sem que se procedesse à destruição das aderências estabelecidas, para não comprometer o teste de pressão de ruptura à insuflação. A extremidade proximal foi ligada com fio de seda 3.0 e a extremidade distal cateterizada e fixada pelo mesmo fio utilizado anteriormente, de modo a não haver vazamento de ar. O calibre do cateter foi 12 French (12 Fr), menor que o diâmetro de secção transversal da alça (FIG. 7).

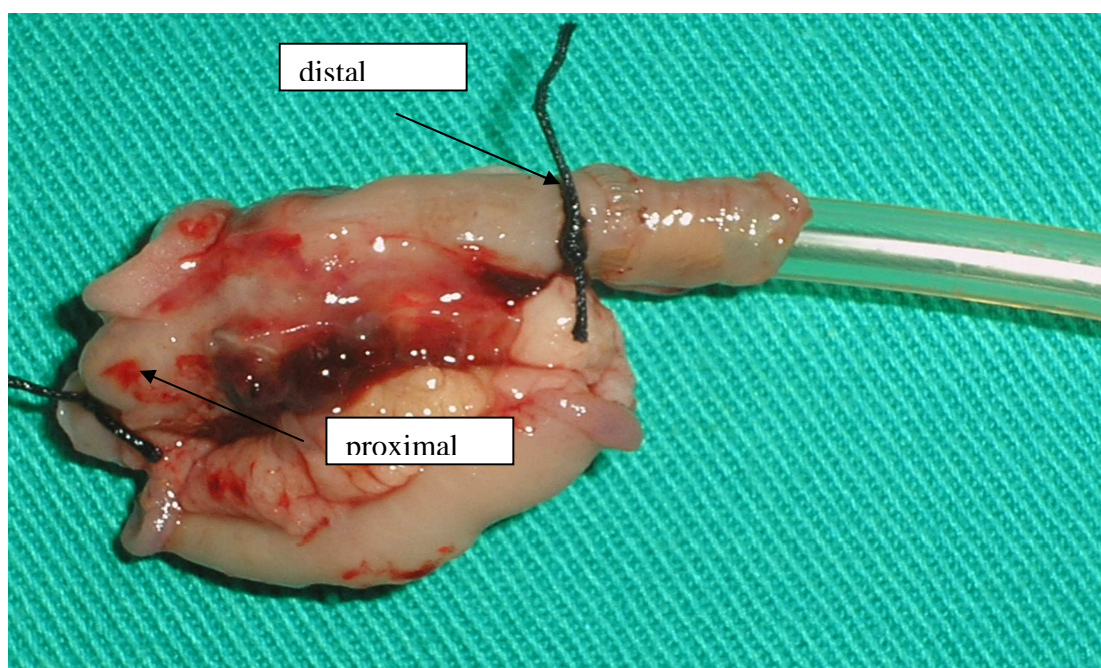


FIGURA 7 - Cateterização do segmento colônico ressecado antes do teste de pressão.

O cateter foi conectado ao manômetro de baixa pressão, e a peça ressecada imersa no recipiente de vidro transparente com água cristalina, numa profundidade de 5 cm a 10 cm a partir da superfície. A insuflação de ar foi lenta, com elevação da pressão na luz colônica de dois em dois centímetros de água a cada dois segundos, até que houvesse aparecimento de bolhas de ar indicando ruptura da anastomose. Neste momento a pressão foi verificada e registrada (FIG. 8).



FIGURA 8 - a) Mensuração da pressão de ruptura à distensão por ar;

b) Escape gasoso durante insuflação.

4.7.4 AVALIAÇÃO DA OBSTRUÇÃO DA LUZ INTESTINAL

Após teste de ruptura, procedeu-se à cateterização da peça com cateteres de diferentes calibres: 8 Fr, 10 Fr, 12 Fr e 14 Fr. O cateter de diâmetro 14 Fr correspondeu ao que preencheu toda a luz do órgão quando testado durante a primeira operação, e por isso foi escolhido como limite de avaliação.

Anotaram-se todos os casos em que não foi possível a passagem de algum dos cateteres através da anastomose, considerando-os como obstrução parcial; ou total, quando nenhum cateter era capaz de ultrapassar a anastomose. Quando os quatro cateteres eram introduzidos e ultrapassavam o local anastomosado, determinou-se ausência de obstrução (FIG. 9).



FIGURA 9 - Teste de permeabilidade do cólon com cateter 8 Fr.

4.8 ANÁLISE HISTOLÓGICA (QUADRO 3)

Foi retirado segmento colônico correspondente à borda suturada e/ou selada, consistindo de 3 cm de tecido colônico, parede total, contendo a anastomose como ponto médio.

O material foi fixado em solução de formalina tamponada a 10%, por cerca de 24 horas, e, posteriormente, processado em padrão habitual para estudo histológico no Laboratório de Patologia (CiDAP) do Hospital Monte Sinai / Juiz de Fora (MG). Este processamento inclui desidratação em etanol a 95% (1 passagem) e absoluto (5 passagens), clareamento em xilol (3 passagens) e embebição em parafina a 39°C (2 passagens), etapas realizadas com disco de 12 horas em processador automático de tecido (Thecnicon®). Após processamento, os fragmentos foram incluídos em parafina Queel® a 45°C. Dos blocos de parafina, em micrótomo aparelhado com suporte de lâminas descartáveis, foram obtidos cortes histológicos de 3 μ que foram corados pela hematoxilina-eosina (HE).

A análise histológica foi realizada em microscópio binocular NIKON ECLIPSE® E400, por anatomopatologista sem que este soubesse a que animal (ou grupo) pertencia a peça em estudo. Utilizou-se objetiva com aumento de 4x e ocular com aumento de 10x para a gradação da neoformação conjuntivo-vascular, proliferação fibroblástica, deposição de colágeno, intensidade de processo inflamatório, além da avaliação da presença de reepitelização e hipertrofia muscular. Utilizou-se objetiva com aumento de 40x e ocular com aumento de 10x para estudo do padrão celular do infiltrado inflamatório.

Para a análise do colágeno, as amostras também foram conservadas em frascos com formol a 10%. Efetuaram-se secções perpendiculares ao maior eixo da anastomose no fragmento. Estes foram encaminhados para processamento histológico, incluindo desidratação, diafanização e emblocamento em parafina

histológica. Após microtomia com 4µm de espessura, os cortes histológicos foram submetidos à coloração de picrossirius-red F3BA e analisados por meio de microscópio óptico da marca NIKON ECLIPSE E400[®], em aumento de 400x, com fonte de luz comum e polarizada.

A deposição de colágeno foi graduada como ausente, quando não observada; discreta, quando as fibras estavam distribuídas esparsamente, em pequena quantidade ao redor de fibroblastos; moderada, quando havia feixes de fibras espessas intercaladas com tecido conjuntivo frouxo; intensa, quando havia grande quantidade de fibras colágenas espessas e compactas depositadas, sem áreas de tecido conjuntivo frouxo (PHILLIPS *et al.*, 1992; KANELLOS *et al.*, 2002; DURMUS *et al.*, 2003; HEIBEL *et al.*, 2006).

A proliferação fibroblástica foi classificada como ausente quando não observada; discreta quando se observaram fibroblastos esparsos, em meio a tecido conjuntivo frouxo; moderada quando os fibroblastos constituíam pequenos feixes multidirecionais; intensa quando os fibroblastos formavam feixes compactos (PHILLIPS *et al.*, 1992; KANELLOS *et al.*, 2002; DURMUS *et al.*, 2003; HEIBEL *et al.*, 2006).

A neoformação conjuntivo-vascular foi graduada como discreta nos casos em que se observavam vasos sanguíneos de forma esparsa, com áreas livres entremeadas (até 10 vasos por campo); moderada, quando havia 12 a 15 vasos por campo e intensa, quando ultrapassava este valor (PHILLIPS *et al.*, 1992; KANELLOS *et al.*, 2002; DURMUS *et al.*, 2003; HEIBEL *et al.*, 2006).

Graduou-se a intensidade de processo inflamatório segundo a escala numérica de Ehrlich e Hunt modificada (PHILLIPS *et al.*, 1992; KANELLOS *et al.*, 2002; DURMUS *et al.*, 2003; HEIBEL *et al.*, 2006): 0, sem evidência; 1, evidência discreta, células distribuídas de forma esparsa, com grandes áreas livres; 2, evidência moderada, células constituindo agregados densos, mas ainda com áreas livres; 3, evidência intensa, agregados celulares densos e contínuos, sem áreas livres.

QUADRO 3

Protocolo de estudo histológico: escores padronizados para gradação do processo cicatricial e inflamatório. Escala de EHRlich & HUNT modificada

Parâmetros	0	1	2	3
Depósito de colágeno	ausente	discreto	moderado	intenso
Neoformação conjuntivo-vascular	ausente	discreta	moderada	intensa
Infiltrado inflamatório	ausente	discreto	moderado	intenso
Padrão do infiltrado inflamatório	ausente	linfoplasmocitário	granulocítico	neutrofílico
Epitélio	Solução de continuidade	íntegro
Hipertrofia da muscular	ausente	presente
Proliferação fibroblástica	ausente	discreta	moderada	intensa

O padrão do infiltrado ainda foi classificado por camada (mucosa, submucosa, muscular e serosa) e de acordo com o tipo celular em: linfoplasmocitário e/ou granulocítico e/ou neutrofílico. A presença de reação gigante-celular foi anotada.

A avaliação microscópica da reepitelização e da hipertrofia muscular foi feita de forma dicotômica: presente e ausente.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de dois grupos independentes (SOARES e SIQUEIRA, 2002): peso, idade, dose anestésica, tempo operatório, índice de aderências e valor da pressão de ruptura à distensão por ar. O nível de significância adotado foi de 5% ($p=0,05$).

O Teste Exato de Fisher foi empregado para análise de variáveis dicotômicas quando as amostras eram pequenas (SOARES e SIQUEIRA, 2002): presença de obstrução e toda avaliação microscópica (integridade mucosa, neoformação conjuntivo-vascular, deposição de colágeno, proliferação fibroblástica, intensidade do processo inflamatório, padrão celular do infiltrado inflamatório e hipertrofia muscular). O nível de significância adotado foi de 5% ($p=0,05$).

5. RESULTADOS

Dos 32 animais de estudo, quatro não foram incluídos em todas análises estatísticas. Um rato, pertencente ao grupo P3, e outro pertencente ao grupo C7 morreram na indução anestésica (6,25%). Outros dois evoluíram para óbito no pós-operatório (6,6%). Em ambos não foram encontradas as causas da morte durante necropsia. O animal de número 8, pertencente ao grupo P7, morreu no quinto dia, e foi excluído do estudo. O rato de número 3, pertencente ao grupo P7, morreu no sétimo dia de pós-operatório sendo aproveitados somente os dados auferidos da análise histológica.

5.1 TEMPO OPERATÓRIO

O tempo operatório variou de 21 minutos a 52 minutos, A distribuição das médias e dos respectivos desvios padrões por grupo, podem ser visibilizados na TAB. 4.

Análise estatística por meio do Teste de Mann-Whitney mostrou diferença em relação ao tempo de execução do procedimento, quando comparados os grupos C3 e P3 e grupos C7 e P7. Observou-se que nas operações em que se utilizou o adesivo de 2-octil cianoacrilato os tempos gastos na realização da anastomose foram superiores àqueles nos quais se utilizou a sutura de polipropileno com $p < 0,05$.

TABELA 4

Comparação entre as médias do tempo operatório (em minutos) intergrupos

Período	Grupos		p*
	Polipropileno	Cianoacrilato	
	M ± d.p.	M ± d.p.	
Terceiro dia	29,29 ± 6,020	41,38 ± 5,553	0,004
Sétimo dia	28,14 ± 5,429	45,57 ± 6,973	0,004

* Análise estatística: Mann-Whitney
M ± d.p. = média ± desvio padrão

5.2 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA DA CAVIDADE ABDOMINAL

Não foram encontrados abscessos perianastomóticos ou em outra localização, nem líquido livre em cavidade ou secreção em parede abdominal. Um animal (Grupo C7) apresentou deiscência da parede abdominal com evisceração. A parede abdominal foi ressuturada e o animal evoluiu sem intercorrências.

5.3 OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA

Não ocorreu obstrução colônica completa em nenhum animal. A comparação entre os grupos P3 e C3 não mostrou significância quando aplicado Teste Exato de Fisher para avaliação da presença de obstrução parcial ($p = 0,315$). Entretanto, quando analisados os animais necropsiados no sétimo dia (Grupos P7 e C7), observou-se maior frequência de obstrução parcial no grupo em que se aplicou o adesivo ($p = 0,029$). A frequência e distribuição da obstrução parcial segundo os grupos podem ser consultadas na TAB. 5.

TABELA 5

Distribuição da frequência de obstrução parcial da luz colônica por grupo

Grupo	Obstrução	Frequência	Porcentagem (%)
P3	Ausência	5	71,4
	Parcial	2	28,6
	Completa	-	-
C3	Ausência	3	37,5
	Parcial	5	62,5
	Completa	-	-
P7	Ausência	5	71,4
	Parcial	1	28,6
	Completa	-	-
C7	Ausência	1	14,3
	Parcial	6	85,7
	Completa	-	-

Teste Exato de Fisher: comparação entre P3 e C3 = 0,315

Teste Exato de Fisher: comparação entre P7 e C7 = 0,029

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

A FIG. 10 mostra obstrução parcial identificada antes do teste com cateteres, animal do grupo C3.

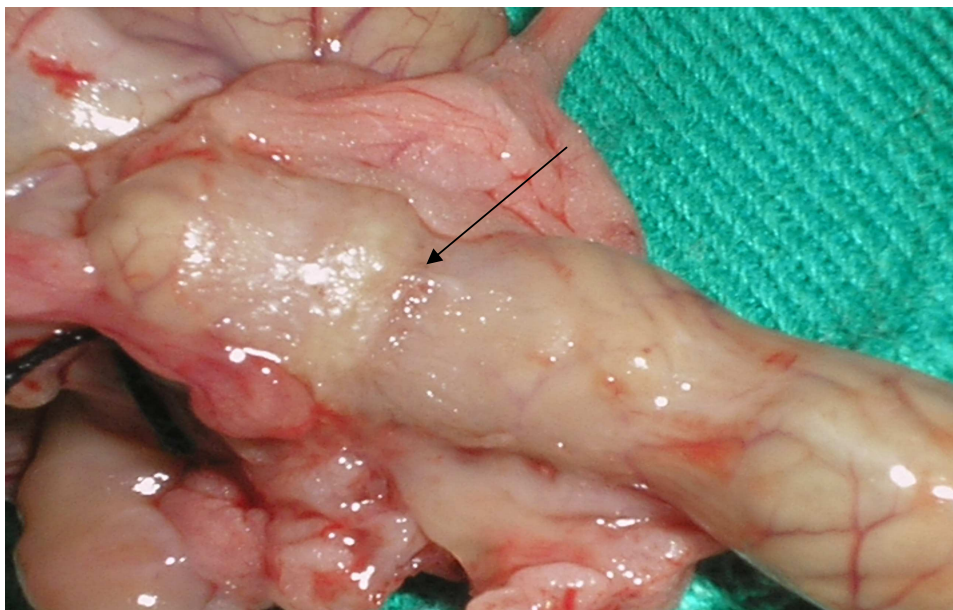


FIGURA 10 - Obstrução colônica parcial (seta) identificada durante necropsia de animal do grupo 2-octil cianoacrilato (grupo C7)

5.4 ADERÊNCIAS

Quando se comparou a presença de aderências entre os grupos polipropileno e 2-octil cianoacrilato, reoperados no 3º dia, não foi encontrada diferença significativa no teste de Mann-Whitney ($p = 0,272$). De outra forma, quando comparados os índices de aderências entre os grupos P7 e C7 o teste de Mann-Whitney determinou um $p = 0,007$, com maior quantidade de aderências no grupo 2-octil cianoacrilato.

A distribuição do número de aderências de acordo com grupo pode ser consultada na TAB. 6 e a distribuição e intensidade das aderências por animal pode ser observada no APÊNDICE.

Nas FIG. 11, 12, 13, 14 podem-se observar os tipos de aderências encontradas durante a eutanásia.

TABELA 6

Comparação do número de aderências conforme o grupo

Período	Grupo				p*
	Polipropileno		Cianoacrilato		
	N	Média	N	Média	
Terceiro dia	26	3,71	32	4,00	0,272
Sétimo dia	14	2,33	37	5,28	0,007

* Teste de Mann-Whitney

N – número total de aderências por grupo

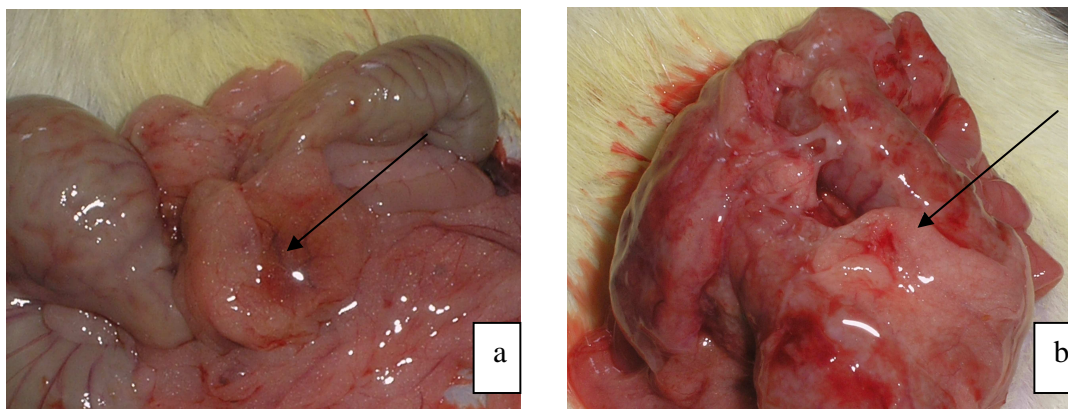


FIGURA 11a, b - Aderências encontradas após a eutanásia de animal do grupo P3

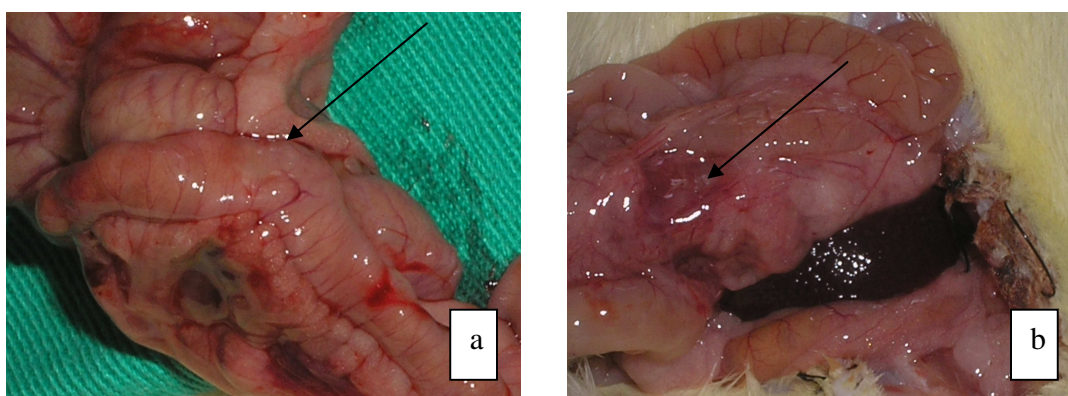


FIGURA 12 a, b - Aderências encontradas após eutanásia de animal do grupo C3

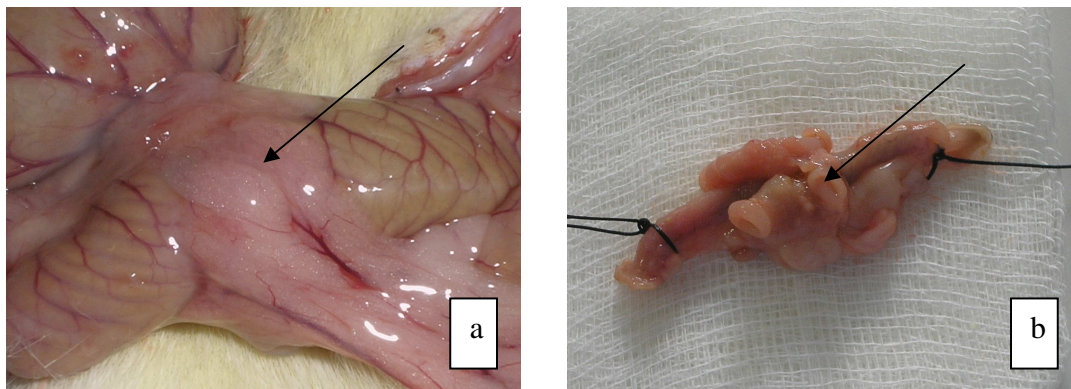


FIGURA 13 a, b - Aderências encontradas após eutanásia de animal do grupo P7

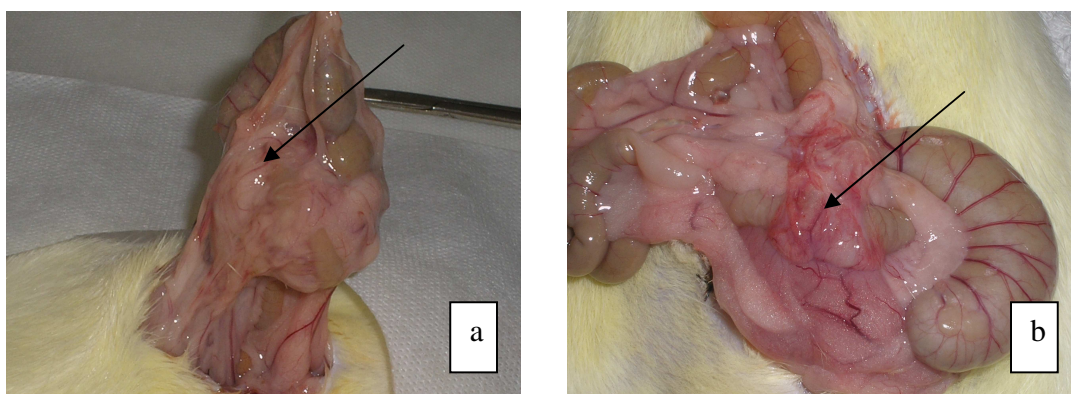


FIGURA 14 a, b - Aderências encontradas após eutanásia de animal do grupo C7

5.5 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR

A diferença dos valores médios das médias dos valores das pressões de ruptura à distensão por ar (PRDA) dos grupos polipropileno e cianoacrilato, submetidos à eutanásia no terceiro dia, não foi significativa quando aplicado o teste de Mann-Whitney ($p = 0,081$).

Entretanto, quando se comparou as PRDA dos grupos polipropileno e cianoacrilato submetidos à eutanásia no sétimo dia, observou-se uma pressão de ruptura menor no grupo em que se aplicou adesivo ($p = 0,002$ - teste de Mann-Whitney). As médias de PRDA conforme os grupos podem ser observadas na TAB. 7.

TABELA 7

Comparação das médias de pressão de ruptura à distensão por ar intergrupos, em cm H₂O

Período	Grupo		p
	Polipropileno M ± d.p.	Cianoacrilato M ± d.p.	
Terceiro dia	44,57 ± 27,718	66,00 ± 24,934	0,081
Sétimo dia	120,00 ± ,000	72,86 ± 29,863	0,002

* Análise estatística: Mann-Whitney
M ± d.p. = média ± desvio padrão

5.6 ANÁLISE HISTOLÓGICA

5.6.1 INTEGRIDADE DA MUCOSA

Na avaliação microscópica, a comparação entre os grupos P3 e C3 não houve diferença estatística ($p=1,00$). Quatro (57,14%) animais do grupo C7 apresentaram integridade completa da mucosa, em todos demais grupos este dado foi observado em apenas um animal (TAB. 8).

Pode-se interpretar como “limítrofe” a significância estatística entre P7 e C7 ($p=0,07$). Imagem microscópica de mucosa com coaptação completa pode ser observada na FIG. 15.

TABELA 8

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à integridade da mucosa.

Integridade mucosa	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Integro	1	1	1	4
Não integro	6	7	6	3

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P3 e C3. $p = 1,00$

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P7 e C7. $p= 0,07$

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia



FIGURA 15 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando integridade mucosa. Aumento 40x.

5.6.2 NEOFORMAÇÃO VASCULAR

Não houve diferença estatística significativa quando comparados os grupos polipropileno e cianoacrilato reoperados no terceiro e sétimo dias (TAB. 9).

TABELA 9

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à neoformação conjuntivo-vascular

Angiogênese	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	-	-	-	-
Discreta	5	3	1	3
Moderada	2	5	3	4
Intensa	-	-	3	-

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P3 e C3. $p = 0,315$

Teste Exato de Fisher: comparando-se as categorias discreto e intenso entre os grupos P7 e C7. $p = 0,143$.

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

5.6.3 DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO

A distribuição de casos nos grupos P3 e C3 foi semelhante (TAB. 10).

A comparação dos grupos P7 e C7 não mostrou diferença estatística, com $p=0,182$. Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostra depósito discreto e moderado de colágeno nas FIG. 16 e 17 respectivamente.

TABELA 10

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à deposição de colágeno

Colagenização	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	-	-	1	1
Discreto	7	8	6	3
Moderado	-	-	-	3
Intenso	-	-	-	-

Teste Exato de Fisher: comparando-se as categorias discreto e moderado entre os grupos P7 e C7. $p=0,182$.

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

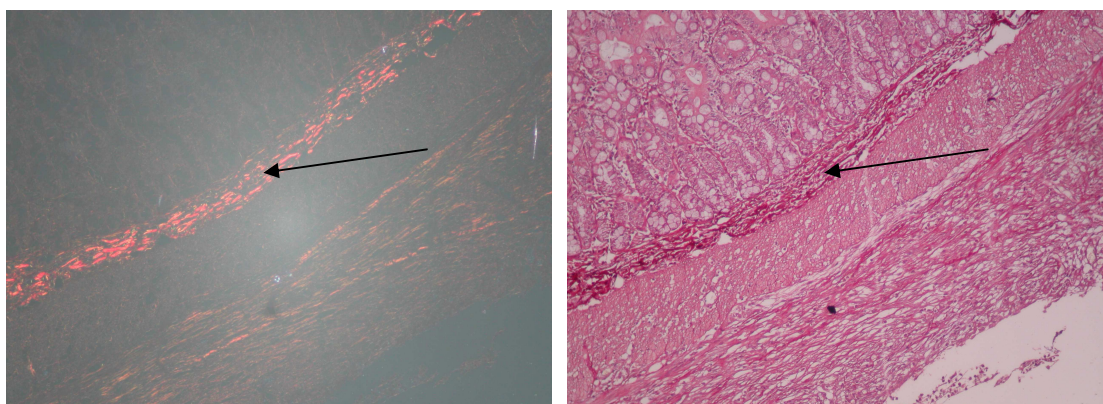


FIGURA 16 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose

colônica mostrando depósito discreto de colágeno. À esquerda:

coloração de picrosirius red F3BA; à direita: HE (grupo C3).

Aumento 40x.

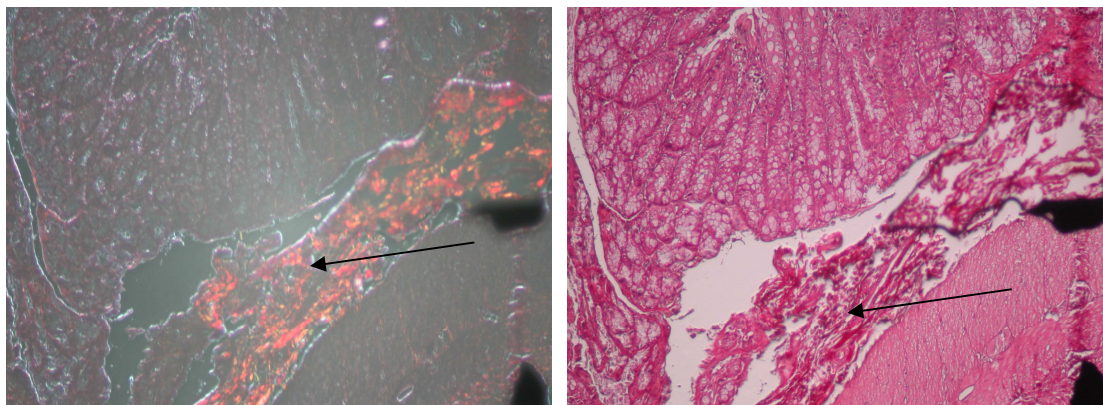


FIGURA 17 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando depósito moderado de colágeno. À esquerda: coloração de picrosirius red F3BA; à direita: HE (grupo C7). Aumento 40x.

5.6.4 PROLIFERAÇÃO FIBROBLÁSTICA

Nenhuma diferença estatística foi encontrada (TAB. 11).

TABELA 11

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à proliferação fibroblástica

Proliferação Fibroblástica	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	0	0	0	1
Discreto	5	6	5	5
Moderado	2	2	2	1
Intenso	0	0	0	0

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P3 e C3. $p^* = 1,00$

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P7 e C7. $p^{**} = 1,00$

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

5.6.5 PROCESSO INFLAMATÓRIO

Na avaliação microscópica dos grupos polipropileno e cianoacrilato, no 3º dia de pós-operatório, observou-se predomínio de processo inflamatório moderado. Houve apenas um caso classificado como intenso no grupo C3.

O grupo P7 apresentou predominância de processo inflamatório intenso, enquanto o grupo C7 apresentou distribuição homogênea nos graus discreto, moderado e intenso (FIG. 18, 19). Excluindo-se os casos moderados, e comparando os casos discretos e intensos dos grupos P7 e C7, não se obteve diferença estatística ($p=0,182$) (TAB. 12).

TABELA 12

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à intensidade do processo inflamatório

Processo Inflamatório	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	-	-	-	-
Discreto	1	1	-	2
Moderado	6	6	1	2
Intenso	-	1	6	3

Teste Exato de Fisher: comparação entre os casos discretos e moderados nos grupos P3 e C3. $p=1,00$

Teste Exato de Fisher: comparação entre os casos discretos e intensos nos grupos P7 e C7. $p^{**}=0,182$

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

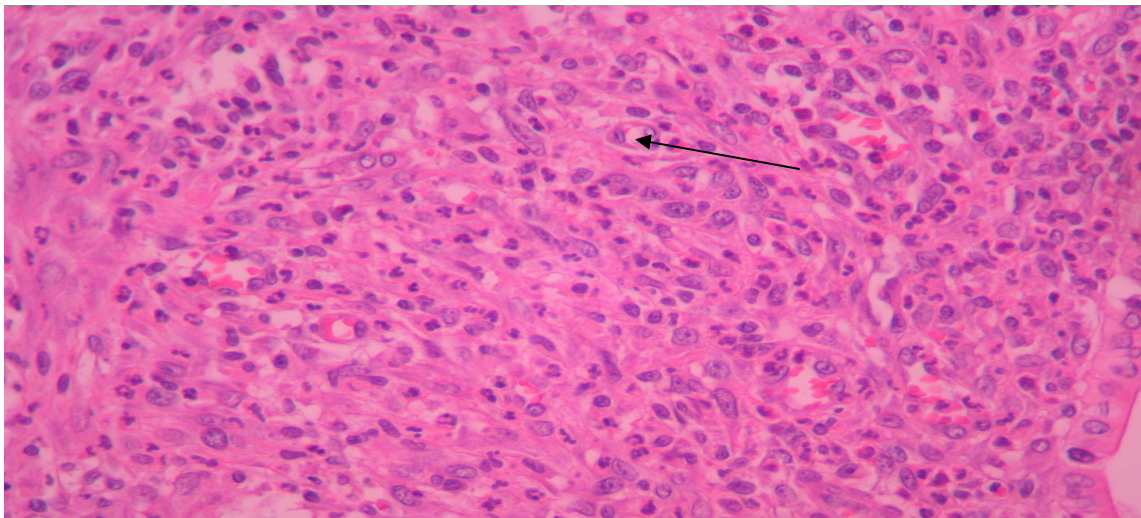


FIGURA 18 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado inflamatório moderado, neutrofílico, na camada submucosa de animal (grupo P7). Aumento 400x.

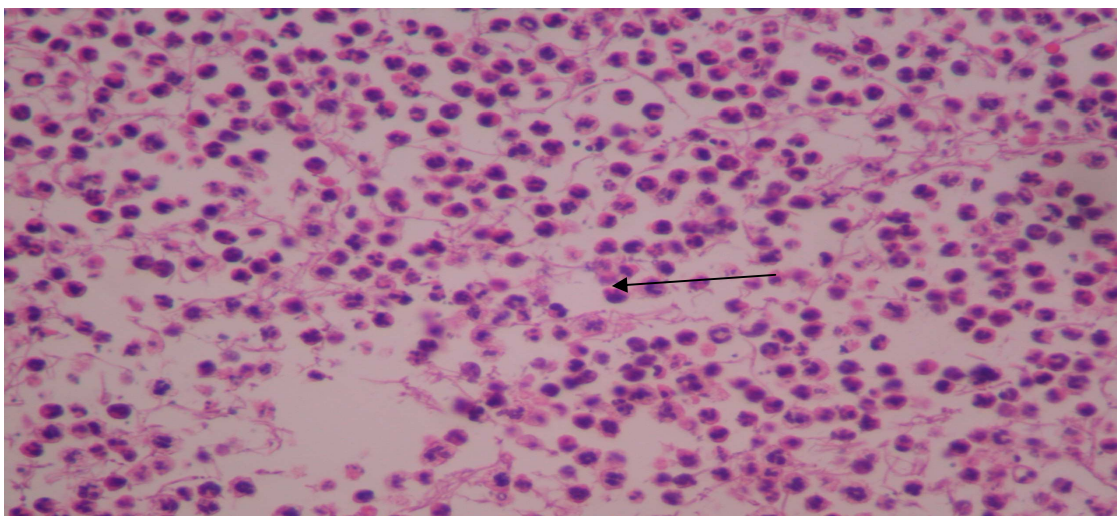


FIGURA 19 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado inflamatório intenso, neutrofílico, na camada serosa de animal (grupo C7). Aumento 400x.

5.6.6 TIPOS CELULARES DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

A distribuição do tipo celular encontrado por camada pode ser observada nas TAB. 13, 14, 15.

5.6.6.1 Mucosa

Apenas no grupo P7 se observou na mucosa infiltrado linfoplasmocitário e neutrofílico. A comparação entre os grupos P7 e C7 não mostra diferença estatística ($p= 0,07$).

TABELA 13

Avaliação microscópica entre os grupos quanto ao padrão celular do processo inflamatório na mucosa

Padrão Inflamatório	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	7	8	3	7
Linfoplasmocitário	-	-	1	-
Neutrofílico	-	-	3	-
Granulocítico	-	-	-	-

Teste Exato de Fisher: $p = 0,07$ na comparação entre P7 e C7 (excluindo-se a categoria Linfoplasmocitário)

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

5.6.6.2 Submucosa

Não houve diferença após aplicação do teste Exato de Fisher, entre os grupos P3 e C3 ($p=0,524$), e nem entre os grupos P7 e C7 ($p=0,206$).

TABELA 14

Avaliação microscópica entre os grupos quanto ao padrão celular do processo inflamatório na submucosa

Padrão Inflamatório	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	2	3	2	3
Linfoplasmocitário	4	2	1	3
Neutrófilico	1	3	4	1
Granulocítico	-	-	-	-

Teste Exato de Fisher: comparação dos infiltrados linfoplasmocitário / neutrófilico nos grupos P3 e C3. $p =0,524$

Teste Exato de Fisher: comparação dos infiltrados linfoplasmocitário /neutrófilico nos casos P7 e C7. $p =0,206$

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

5.6.6.3 Serosa

Na avaliação do infiltrado inflamatório da serosa, a distribuição do tipo celular foi igual entre os grupos C3 e P3. A distribuição do padrão celular do infiltrado inflamatório entre os grupos P7 e C7 foi homogênea e não permitiu avaliação estatística. Nenhum teste estatístico pode ser aplicado na avaliação do padrão celular do infiltrado inflamatório na serosa.

TABELA 15

Avaliação microscópica quanto ao padrão celular do processo inflamatório na serosa

Padrão Inflamatório	Grupos			
	P3	C3	P7	C7
Ausente	-	-	1	-
Linfoplasmocitário	2	2	2	2
Neutrófilico	6	6	4	5
Granulocítico	1	1	2	3

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostra infiltrado granulocítico (reação gigante-celular) na FIGURA 20.

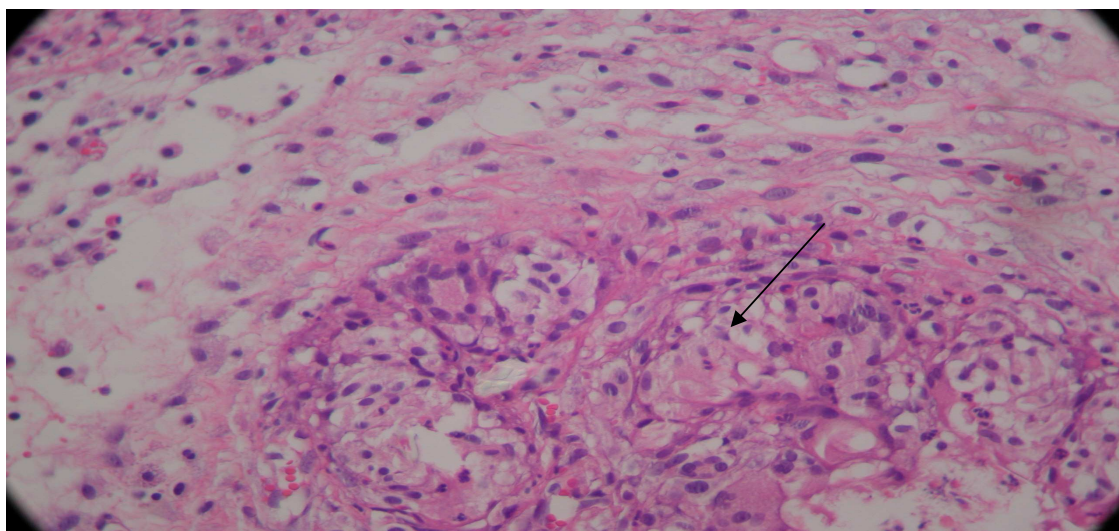


FIGURA 20 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando infiltrado granulocítico (reação gigante-celular) na serosa (grupo P7). Aumento 400x.

5.6.7 HIPERTROFIA MUSCULAR

Comparando-se os grupos P3 e C3, e os grupos P7 e C7, não houve diferença estatística (TAB. 16). Hipertrofia muscular pode ser visibilizada na FIG.21.

TABELA 16

Avaliação microscópica entre os grupos quanto à hipertrofia muscular.

		Grupo P3	Grupo C3	Grupo P7	Grupo C7
Hipertrofia Muscular	Ausente	6	5	3	2
	Presente	1	3	4	5

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P3 e C3. $p = 0,569$

Teste Exato de Fisher: comparação entre os grupos P7 e C7. $p = 0,592$

P3 = grupo polipropileno reoperado no terceiro dia

C3 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no terceiro dia

P7 = grupo polipropileno reoperado no sétimo dia

C7 = grupo 2-octil cianoacrilato reoperado no sétimo dia

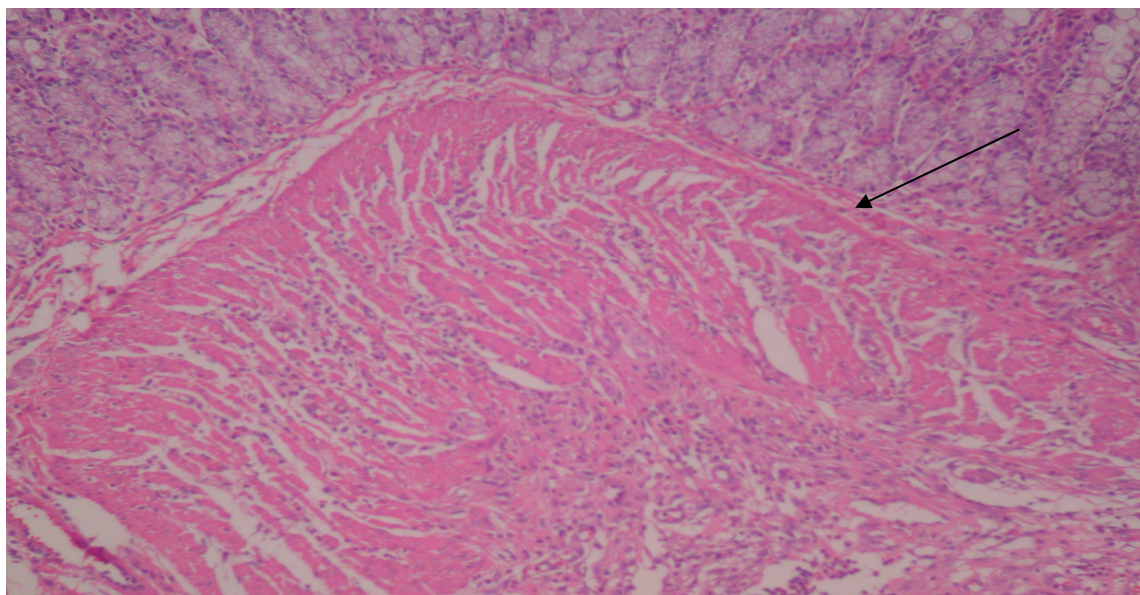


FIGURA 21 - Fotomicrografia de corte histológico da zona de anastomose colônica mostrando hipertrofia muscular identificada em animal do grupo P3: hematoxilina-eosina. Aumento 40x.

6. DISCUSSÃO

6.1 ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL

Estudos experimentais já avaliaram a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos (COHEN *et al.*, 1985; COSTA, 2002; KANELLOS *et al.*, 2003; AMARAL *et al.*, 2004; MANTZOROS *et al.*, 2004). O rato é animal de fácil aquisição, transporte, manipulação e acondicionamento, embora possa existir alguma dificuldade técnica na realização das anastomoses devido às dimensões dos órgãos intra-abdominais. Após treinamento inicial, as anastomoses são perfeitamente exeqüíveis com relativa agilidade. Todas estas vantagens levaram a escolher este animal como modelo experimental do presente estudo (KORUDA e ROLANDELLI, 1990; COSTA, 2002; COELHO-LEMOS, 2003; TRUBIAN, 2004; BAHTEN *et al.*, 2006). A utilização de anestesia intraperitoneal também está descrita na literatura (PAIVA, et AL., 2005). Sua utilização exige análise estatística, principalmente quando os procedimentos operatórios forem intra-abdominais, conquanto o volume anestésico pode interferir nos resultados da pesquisa.

A adição de adesivos sobre as suturas com intuito de reduzir vazamentos tem obtido atenção dos pesquisadores há algumas décadas (PLAPLER *et al.*, 1983; SOUSA e SILVA, 1988; SOUZA, 1993) A aplicação de adesivo de fibrina tem-se mostrado eficaz em reduzir a incidência de deiscência anastomótica, diminuir a ocorrência de aderências e aumentar a resistência à pressão de ruptura à distensão (KANELLOS *et al.*, 2003). Estes resultados não foram reproduzidos utilizando-se os adesivos de cianoacrilato, apesar das vantagens inerentes a estes produtos, justificando novas pesquisas nesta área (SOUSA e

SILVA, 1988; KIRKEGAARD *et al.*, 1980; PLAPLER *et al.*, 1983; NORDKILD *et al.*, 1986; INÁCIO *et al.*, 1987; SOUZA, 1993; MATERA *et al.*, 1999). O uso do 2-octil cianoacrilato em anastomoses colônicas foi objeto de estudo por KANELLOS *et al.* (2002) e NURSAL *et al.* (2004).

No presente trabalho empregou-se a técnica de sutura invertente em plano único, com pontos simples, distantes um a dois milímetros entre si, à semelhança de NURSAL *et al.* (2004). JIBORN *et al.* (1978 a,b), relataram que suturas e anastomoses colônicas em ratos realizadas com pontos interrompidos evoluem com menos complicações na primeira semana de cicatrização. KANELLOS *et al.* (2002), comparando sutura colônica versus aplicação de 2-octil cianoacrilato, propuseram um número fixo de oito pontos na execução da anastomose. No presente trabalho, o diâmetro colônico foi o definidor do número de pontos. Utilizou-se para sutura o Prolene® 5.0, conquanto SINGER e THODE (2004) afirmaram que a ultraestrutura do 2-octil cianoacrilato tem uma resistência que se assemelha à de um monofilamento 5.0, diferentemente de KANELLOS *et al.* (2002) e NURSAL *et al.* (2004) que utilizaram fios de polipropileno 6.0 e 7.0 respectivamente. Esta mudança técnica pode ter interferido nos resultados.

No que se refere ao adesivo, não foram aplicados pontos de reparo ou suporte antes de sua aplicação. Isto contrasta com outros trabalhos que investigaram a utilização de adesivos nas anastomoses intestinais. SEIDENBERG *et al.* (1963) usaram dois pontos em “U” nas margens mesentérica e antimesentérica para aproximar e invaginar os bordos, antes da

“colagem” dos cotos. Outros autores, com o mesmo propósito, utilizaram quatro pontos de reparo (GALLETTI, 1986; SOUZA, 1993). AMARAL *et al.* (2004) estudaram a relação da quantidade de pontos com adesivos de fibrina e cianoacrilato adicionados à anastomose, não obtendo diferença significativa quanto à presença de fístulas ou deiscências.

A escolha dos dias de pós-operatório para eutanásia dos animais (terceiro e sétimo dias) baseou-se nos estudos de JIBORN *et al.*, 1978 a, b; IRVIN e GOLIGHER, 1973; KHOURY e WAXMANN, 1983; HENDRICKS e MASTBOOM, 1990; KANTO e FAGUNDES, 2005. Estes autores concluíram em seus trabalhos que a maioria das complicações na anastomose ocorre até o sétimo dia de pós-operatório e que, após este período, a medida de pressão de ruptura da anastomose se assemelha ao tecido intacto, o que limita a análise deste parâmetro. (SOUZA, 1993; ZABEL *et al.*, 2003)

Em relação ao tempo operatório, este foi significativamente mais longo nos animais submetidos a aplicação de 2-octil cianoacrilato ($p=0,004$ na comparação entre os grupos P3/C3 e P7/C7). Este fato não é consistente com outros trabalhos da literatura, que mostram que a aplicação de adesivo demanda um tempo mais curto do que a sutura (SOUSA e SILVA, 1988; TEBALA *et al.*, 1995; ANG *et al.*, 2001). Entretanto, KANELLOS *et al.* (2002) e NURSAL *et al.* (2004), comparando o 2-octil cianoacrilato com sutura de polipropileno no cólon não analisaram esta variável.

6.2. AVALIAÇÃO DO 2-OCTIL CIANOACRILATO NAS ANASTOMOSES COLÔNICAS.

A observação pós-operatória dos animais de experimentação pode indicar de maneira indireta, deiscência ou rotura anastomótica, quando ocorre morte de espécimes ou emagrecimento significativo. A investigação direta, por meio de eutanásia e observação macroscópica da cavidade peritoneal, fornece subsídios objetivos para concluir sobre a presença ou ausência de fístulas, extravasamentos e/ou abscessos (LAW e ELLIS, 1990; SOUZA, 1993; VIZZOTTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002; TRUBIAN, 2004).

A presença de secreção intra-abdominal e abscesso determinam que houve contaminação da cavidade peritoneal, na maioria das vezes a partir da anastomose (BOTHIN *et al.*, 2001; TRUBIAN, 2004). É preciso, entretanto, que se verifique o local da sutura através de outros métodos investigativos. A peritonite, notadamente aquela em que se associa grande inóculo bacteriano (esôfago e cólon), é fator decisivo na evolução da própria anastomose.

6.2.1 INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO

Não foi observado nenhum caso de infecção em sítio cirúrgico. Um animal apresentou deiscência completa de pele e aponeurose sem comprometimento da anastomose. Ao contrário, NURSAL *et al.* (2004) comparando o efeito do 2-octil cianoacrilato na cicatrização colônica, obtiveram sete casos de infecção de ferida cirúrgica (quatro em anastomose com cianoacrilato e três em suturas de polipropileno), mas sem diferença significativa ($p = 0,297$).

Embora o estudo de KANELLOS *et al.* (2002) tenha apresentado incidência de 20% de peritonite em anastomoses colônicas empregando o 2-octil cianoacrilato, este dado não foi corroborado pelo presente trabalho, no qual não houve nenhum caso de deiscência anastomótica e peritonite. NURSAL *et al.* (2004), estudando o efeito do mesmo adesivo em anastomoses colônicas normais e de alto risco em ratos, identificou dois abscessos perianastomóticos e duas deiscências, mas não houve significância em relação ao grupo controle. A ocorrência destes abscessos foi atribuída a vazamentos perianastomóticos posteriormente tamponados. Em nossa pesquisa não houve ocorrência de abscesso intra-abdominal ou perianastomótico, assim como no estudo de AMARAL *et al.* (2004), em que se aplicou cianoacrilato sobre enterorrafias.

6.2.2 AVALIAÇÃO DE ADERÊNCIAS

Aderências são freqüentes em cirurgias abdominais, com incidência de 90% após celiotomias, sendo responsáveis pela maioria dos casos de obstrução intestinal e também por dor abdominal e pélvica crônicas (CELEBIOGLU *et al.*, 1999; BOTHIN *et al.*, 2001; BEDIRLI *et al.*, 2003; WU *et al.*, 2003).

As aderências podem alterar a reparação tecidual da linha de sutura e seus efeitos benéficos incluem ações protetoras biológicas: neovascularização, melhoria do processo de drenagem linfática e capacitação fagocitária; e mecânicas: oclusão de falhas anastomóticas. WU *et al.*, (2003), em estudo experimental, mostraram que nos subgrupos em que não ocorreu aderência

sobre as anastomoses foram encontrados menores valores de resistência mecânica devido a falta da proteção biológica e mecânica.

A formação de aderências intracavitárias constitui-se em evolução normal após traumatismo do peritônio. Diversos fatores estão implicados neste processo: translocação bacteriana, pequenos vazamentos da anastomose, migração de bactérias ao longo dos fios de sutura, influência do sistema imunológico, alteração da atividade fibrinolítica e isquemia (CELEBIOGLU *et al.*, 1999; BOTHIN *et al.*, 1999).

Existem dois tipos de aderências no que se refere à fisiopatologia: 1- dependente da atividade fibrinolítica, e portanto capaz de ser prevenida por meio da aplicação de rt-PA; 2- aquelas que ocorrem ao redor de anastomoses colônicas e intestino delgado isquêmico, nas quais aplicação de rt-PA não surte efeito (BOTHIN *et al.*, 2001).

Infecções intra-abdominais estão associadas à deposição de fibrina, podendo evoluir como aderências ou abscessos com repercussão clínica pós-operatória. Estas infecções interferem na fibrinólise, como pode ser observado por meio do aumento na dosagem peritonial do inibidor do ativador de plaminogênio (VAN GOOR *et al.*, 1994; BEDIRLI *et al.*, 2003).

O presente estudo optou por utilizar a escala cumulativa de Bothin, aplicada em outros trabalhos (BOTHIN *et al.*, 2001; BEDIRLI *et al.*, 2003). Este escore apresenta especificidades em relação aos ratos, tendo sido primariamente criado para pesquisa nestes animais. Para cada aderência encontrada soma-se um ponto, ao final têm-se um valor que corresponde não

somente à intensidade das aderências, mas também à quantidade delas. Esta classificação foi validada em outros estudos (BOTHIN *et al.*, 1999 e 2001).

Comparando o índice de aderências entre os grupos P3 e C3, não se obteve diferença entre as médias ($p = 0,272$). Entretanto, comparando-se os grupos submetidos à eutanásia no sétimo dia, observou-se maior quantidade de aderências no grupo em que foi aplicado o 2-octil cianoacrilato ($p= 0,007$). Este resultado foi corroborado por autores que estudaram a influência dos outros tipos de cianoacrilatos na cicatrização do TGI (KIERKEGAARD *et al.*, 1980; SOUSA e SILVA, 1988; PLAPLER *et al.*, 1983; NORDKILD *et al.*, 1986; INÁCIO *et al.*, 1987; SOUZA, 1993; AMARAL *et al.*, 2004).

No trabalho de KANELLOS *et al.* (2002) todos os animais do grupo tratado com 2-octil cianoacrilato apresentaram incidência moderada ou grave de aderências abdominais, apesar de não haver diferença estatística ($p=0,074$). NURSAL *et al.* (2004) não avaliaram os efeitos do 2-octil cianoacrilato nas anastomoses colônicas no que se refere à formação de aderências. Isto limitou a análise dos resultados obtidos. BOTHIN *et al.* (2001) mostraram, em estudo experimental, que a flora bacteriana tem participação importante na formação de aderências ao redor de anastomoses. A restauração do ambiente microbiano nos ratos *germfree*, restaura a capacidade de formação de aderências (BOTHIN *et al.*, 1999).

Comparado com os resultados obtidos na utilização de adesivo de fibrina sobre anastomoses, as conclusões são muito diferentes (KANELLOS *et al.*, 2003). Enquanto a fibrina apresenta um efeito inibitório sobre a formação de

aderências, a aplicação do 2-octil cianoacrilato apresenta um efeito indutor. Isto provavelmente se deve à reação tipo corpo estranho que o cianoacrilato desencadeia. De outra forma, ao prevenir a formação de aderências, a fibrina limita o suprimento sanguíneo das anastomoses (SOUZA, 1993).

Comparando a aplicação de 2-octil cianoacrilato com a aplicação de fibrina sobre anastomoses intestinais, AMARAL *et al.* (2004) observou uma incidência maior de aderências no grupo com adesivo sintético.

6.2.3 OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA

Presença de estreitamento em anastomoses intestinais tem sido objeto de estudos, inclusive com descrição de índice de estenose por McAdams em 1970 (AMARAL *et al.*, 2004; NURSAL *et al.*, 2004).

Estudo de NURSAL *et al.* (2004) não mostrou diferença no que se refere à ocorrência de obstrução no pós-operatório de anastomose colônicas comparando suturas de polipropileno e adesivos de cianoacrilato. Isto se deve ao fato do autor ter apenas avaliado a presença de obstruções completas e por meio de estudo macroscópico (diâmetro do segmento intestinal à montante da anastomose, duas vezes maior que aquele à jusante). Isto se contrapõe aos resultados do presente estudo no qual se observou diferença comparando-se os grupos polipropileno e 2-octil cianoacrilato avaliados no sétimo dia ($p=0,029$), sugerindo que a presença de cianoacrilato induz a persistência de processo inflamatório e pode levar a estenose do órgão.

AMARAL *et al.* (2004), estudando anastomoses intestinais, obtiveram uma incidência maior de estenose no grupo tratado com 2-octil cianoacrilato quando comparado com o grupo em que foi aplicado adesivo de fibrina. Resultados semelhantes foram obtidos por MEDEIROS *et al.* (1990) e SOUZA (1993) estudando o efeito do GRF em anastomoses colônicas em ratos. A incidência de semi-obstrução nos grupos com adesivo GRF foi maior que nos grupos suturados ou em que se aplicou fibrina.

6.2.4 PARÂMETROS TENSIO MÉTRICOS

A resistência da anastomose corresponde ao resultado da ação das propriedades cicatriciais do tecido em reparação (NARESSE *et al.*, 1987, 1988; TRUBIAN, 2004). Tem sido avaliada por meio de parâmetros tensiométricos, com dois métodos: capacidade de resistência à tração longitudinal (Força de Ruptura) e capacidade de resistência à insuflação de ar ou líquidos (Pressão de Ruptura ou de Distensão) (KORUDA e ROLANDELLI, 1990; SOUZA, 1993; WU *et al.*, 2003; TRUBIAN, 2004; CAMPOS *et al.*, 2007). Estes parâmetros avaliam forças que atuam em diferentes direções nas anastomoses.

A pressão de ruptura à distensão por ar (PRDA) tem seus menores valores durante o segundo e terceiro dias de pós-operatório, alcançando uma queda de 15% quando comparado com o pós-operatório imediato, após o que aumenta progressivamente. Segundo TRUBIAN (2004), as anastomoses colônicas perdem 72%-95% de sua força de ruptura nos três primeiros dias de pós-operatório. Uma semana após a operação, esta resistência à distensão por

parte da anastomose é similar àquela dos controles não operados (TRUBIAN, 2004).

A pressão de ruptura à distensão representa a força exercida pela pressão intraluminal que, segundo KORUDA e ROLANDELLI (1990), seria a força que naturalmente atua sobre as suturas intestinais. IKEUCHI *et al.* (1999) correlacionaram esta pressão com a força de ruptura à tração em suturas intestinais. Concluíram que a primeira seria o melhor método para se avaliar a integridade e os aspectos técnicos nos primeiros três a quatro dias de pós-operatório de uma anastomose, enquanto a segunda seria o método mais adequado para se avaliar os aspectos biológicos que possam influenciar a resistência anastomótica (JIBORN *et al.*, 1978 a e b, CAMPOS *et al.*, 2007).

Neste experimento, a medida da pressão de ruptura à distensão (PRDA) foi escolhida como parâmetro mecânico da avaliação da anastomose. Segundo HEIBEL *et al.* (2006), um bom estudo tensiométrico deve levar em consideração os tipos de forças naturais a que está exposto o tecido em questão. Quando a análise se relaciona à víscera oca, o teste de resistência à insuflação de ar pode ser considerado como mais fisiológico, por reproduzir os vetores de força que normalmente se transmitem sobre a parede do trato digestório. Outra vantagem deste tipo de teste é que ele aplica pressão em toda circunferência interna do órgão, submetendo-o simultaneamente a uma prova de vedação. Este estudo tensiométrico tem sido utilizado consistentemente na literatura para este tipo de investigação (KANELLOS *et al.*, 2002, 2003; MANTZOROS *et al.*, 2004; NURSAL *et al.*, 2004; HEIBEL *et al.*, 2006).

Dois estudos avaliaram os resultados da mensuração da PRDA nas anastomoses colônicas após aplicação de 2-octil cianoacrilato, comparando com sutura de polipropileno. Ambos aplicaram um teste de medida de pressão de ruptura à distensão para interpretar a resistência anastomótica. KANELLOS *et al.* (2002) não obtiveram diferença quando compararam os grupos ($p=0,897$) e concluíram que, em condições experimentais, uma anastomose sem sutura (com cianoacrilato) é igual à tradicional (fio de polipropileno). NURSAL *et al.* (2004), ao contrário, enfatizaram que o 2-octil cianoacrilato parece ser deletério à cicatrização em uma fase tardia, provavelmente devido à intensa reação inflamatória que provoca. Estes autores não encontraram diferenças no estudo tensiométrico, quando as peças cirúrgicas foram analisadas no terceiro dia, apesar de os valores de todo grupo com adesivo serem menores que do grupo controle. A análise das peças no sétimo dia é nitidamente diferente, com valores do grupo cianoacrilato inferiores ao do grupo controle ($p<0,001$). Resultados similares foram encontrados no presente estudo no qual a aplicação do 2-octil cianoacrilato mostrou que a resistência à pressão de ruptura por distensão, no sétimo dia de pós-operatório, foi significativamente menor.

6.2.5 ANÁLISE HISTOLÓGICA

A avaliação microscópica tem sido aplicada com freqüência em estudos clínicos e experimentais. Constitui-se em método que exige quantificação uniforme, evitando análises subjetivas e erros de interpretação. Sua vantagem diz respeito à facilidade de execução, ainda que dependa de patologistas

experientes. Dois tipos de coloração têm sido usados mais frequentemente nos estudos: hematoxilina-eosina (HE), picrossirius red F3BA.

A análise histológica no presente estudo foi realizada com o método de coloração picrossirius-red F3BA (PCS) e hematoxilina-eosina (HE), baseado em estudos prévios que ressaltam a importância de se obter melhor análise do colágeno. Estudos comparando os diferentes métodos de coloração para esta avaliação, concluíram que o corante picrossirius-red é de simples execução, fácil interpretação e específico para o estudo do colágeno tecidual, uma vez que torna as fibras birrefringentes à luz polarizada, possibilitando sua melhor quantificação (JUNQUEIRA *et al.*, 1982; HENDRICKS e MASTBOOM, 1990; RABAU e DAYAN, 1994; COSTA, 2002; COELHO-LEMOS, 2002).

NURSAL *et al.* (2004), comparando 2-octil cianoacrilato e fio de polipropileno, analisaram por meio de coloração HE os seguintes parâmetros: infiltração de células granulocíticas, infiltração de células mononucleares, infiltração fibroblástica, necrose, exsudato, peritonite e neoformação vascular. Entretanto, estes autores não utilizaram a coloração de picrossirius red F3BA para avaliação da deposição de colágeno, o que limitou a interpretação de seus resultados. Na presente pesquisa a deposição de colágeno foi estudada também pela coloração picrossirius-red F3BA, além da HE.

O grau de intensidade do processo inflamatório é fundamental na evolução da cicatrização (HEIBEL *et al.*, 2006). Reação Inflamatória leve a moderada é essencial e fisiológica. Entretanto, reação intensa pode comprometer a cicatrização por distúrbio na microcirculação. No presente estudo

graduou-se a intensidade de processo inflamatório segundo a escala numérica de 0-4 Ehlich e Hunt modificada (PHILLIPS *et al.*, 1992; KANELLOS *et al.*, 2002; NURSAL *et al.*, 2004; DURMUS *et al.*, 2003). Não foi encontrada diferença quando se compararam os grupos polipropileno e cianoacrilato no terceiro e sétimo dias, no que refere à intensidade do processo inflamatório. Isto pode se dever ao pequeno tamanho da amostra. Isto se contrapõe aos resultados de NURSAL *et al.* (2004) em que se observou uma incidência maior de infiltrado granulocítico e menor de infiltrado mononuclear nos animais submetidos à aplicação de 2-octil cianoacrilato estudados no terceiro dia de pós-operatório. Estes autores também observaram que o padrão celular no sétimo dia mostrou maior incidência de infiltração granulocítica nos grupos submetidos à aplicação do adesivo.

Nenhum destes estudos analisou estatisticamente a relação entre a intensidade de processo inflamatório e a resistência anastomótica à pressão de ruptura à distensão. O presente trabalho não pode encontrar relação entre os baixos valores da pressão de ruptura e a gradação do processo inflamatório ($p > 0,05$), talvez em decorrência da exigüidade dos grupos.

Não ocorreu necrose no sítio anastomótico em nenhum animal do presente estudo. Outras pesquisas mostraram incidência maior desta alteração nos grupos submetidos à anastomose com adesivo (NURSAL *et al.*, 2004). De outra forma WILKER *et al.* (1988) mostraram que anastomoses sem sutura, apenas por aproximação, tendem a apresentar menor incidência de necrose; isto também poderia ter contribuído para os resultados de nossa pesquisa, mesmo

levando-se em conta que a degradação do cianoacrilato leva ao acúmulo de cianoacetato e formaldeído, tóxicos ao tecido circunjacente.

Na avaliação da fibroplasia, deposição de colágeno e neoformação conjuntivo-vascular não houve diferença entre os quatro grupos estudados. Em contrapartida no estudo de NURSAL *et al.* (2004) houve menos fibroplasia nos grupos com adesivo avaliados no terceiro dia de pós-operatório ($p < 0,001$). AMARAL *et al.* (2004) concluíram que o adesivo biológico estimulou mais a formação de fibras colágenas do que o adesivo sintético. Entretanto, os resultados deste autor quanto à angiogênese foram iguais ao nosso estudo, comparando-se os grupos cianoacrilato com controle ($p > 0,05$).

Quanto hipertrofia muscular, não se encontram trabalhos que avaliem esta variável. Entretanto, o presente trabalho não mostrou diferença estatística.

Em decorrência do tamanho da amostra e dos resultados obtidos, novos trabalhos devem ser realizados com a intenção de elucidar melhor a influência do 2-octil cianoacrilato nas anastomoses intestinais, notadamente a anastomose colônica. Faz-se necessário aprimoramento do entendimento das alterações inflamatórias e cicatriciais nos tecidos colônicos após aplicação do adesivo em questão.

7. CONCLUSÕES

Em condições experimentais, o uso do 2-octil cianoacrilato, avaliado no terceiro dia, não apresentou vantagens em relação à anastomose convencional. Quando avaliado no sétimo dia, o adesivo revelou-se deletério, levando a intensa formação de aderências, obstrução parcial da luz colônica, e interferência na cicatrização com menor resistência mecânica à pressão de ruptura.

REFERÊNCIAS

ANG, E.S.W.; TAN, K.C.; TAN, L.H.C. *et al.* 2-Octylcyanoacrylate-assisted microvascular anastomosis: comparison with a conventional suture technique in rat femoral arteries. **J Reconstruc Microsurg**, v.17, p.193-202, 2001.

AMARAL, A.T.; TAHA, M.O.; FAGUNDES, D.J.; SIMÕES, M.J.; NOVO, N.F.; JULIANO, Y. Estudo morfológico das entero-anastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. **Acta Cir. Bras.**, v. 19, n. 4, 2004.

AIRDIS AE: US Patents N° 2467926 and 2467927. 1949.

BAHTEN, L.C.; NORONHA, L.; SILVEIRA, F.; NICOLLELLI, G.; LONGHI, P.; PANTANALI, C.A.R. Estudo da cicatrização nas lesões traumáticas esplênicas utilizando octil-2 cianoacrilato e fio de poliglecaprone. **Rev. Col Bras Cir.**, v.33, n. 3, p.174-180, 2006.

BAPTISTA-ROSAS, R.C. Los cianoacrilatos em cirurgia. **Rev. Sanid. Mil**, v.49, n. 3, p. 55-58, 1995.

BARONE, B.; FURLANETO, J.A.; MARANHÃO, R.F.A.; GOLDENBERG, S.; OLIVEIRA, E. A submucosa e sua importância nas anastomoses em um plano: estudo experimental no intestino grosso de cães. **An. Paul. Med. Cir.**, v.106, p. 1-4, 1979.

BEDIRLI, A.; GOKAHMETOGLU, S.; SAKRAK, O.; ERSOZ, N.; AYANGYL, D.; ESIN, H. Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model. **Am. J. Surg.**, v. 185, n. 4, p.339-34, 2003.

BIRCH, D.W.; PARK, A. Octylcyanoacrylate tissue adhesive as an alternative to mechanical fixation of expanded polytetrafluoroethylene prosthesis. **Am. Surg.** V. 67, p. 974–978, 2001.

BOTHIN, C.; OKADA, M.; MIDVEDT, T. Postsurgical adhesion formation in germfree and ex-germfree rats – a study using three scoring scales. **J. Invest. Surg.** V. 12, p. 147-150, 1999.

BOTHIN, C.; OKADA, M.; MIDTVEDT, T.; PERBECK, L. The intestinal flora influences adhesion formation around surgical anastomoses. **Br. J. Surg.**, v. 88, n. 1, p.143-145, 2001.

CAMPOS, A.C.L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A.K. Cicatrização de feridas. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, 20(1):51-8, 2007.

CELEBIOGLU, B., ESLAMBOULI, N.R.; OLCAY, E., ATAKAN, S. The effect of tenoxican on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. **Anesth. Analg.** v.88, p. 939-942, 1999.

COELHO-LEMOS, I.C.M.; **Influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal de ratos lactentes avaliada mediante estudo tensiométrico e da morfometria do colágeno.** Curitiba, 2003. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

COHEN, S.R.; CONNELL, C.N.; COLLINS, M.H.; SELL, J.E.; BLANC, W.A.; ALTMAN, R.P. Healing of ischemic colonic anastomoses in the rat: role of antibiotic preparation. **Surgery**, v. 97, n. 4, p. 443-6, 1985.

COOVER, H.N.; JOYNER, F.B.; SHEERER, N.H. Chemistry and performance of cyanoacrylates adhesive. **Special Technical Papers**. v. 5, p. 413-417,1959.

COSTA, M.A.R. **Glutamina oral na cicatrização de anastomoses colônicas em ratos**. Curitiba, 2002. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

DEBONO, R. A simple, inexpensive method for precise application of cyanoacrylate tissue adhesive. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.100, n.2, p. 447-450,1997.

DURMUS, M.; KARAASLAN, E.; OZTURK, E.; GULEC, M.; IRAZ, M.; EDALI, N.; ERZOY, M.O. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. **Anesth. Analg.** v. 97, p. 1377-1380, 2003.

FONTES, C.E.R.; TAHA, M.O.; FAGUNDES, D.J.; FERREIRA, M.V.; FILHO, O.R.P.; MARDEGAN, M.J. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. **Acta Cir. Bras.**, n.1, p. 37-42, 2004.

GALLETTI, G. From conventional suturing to sutureless anastomoses. In: SCHLAG, G & REDL, H., eds. **General surgery and abdominal surgery**. Berlin, Springer-Verlag, 1986. p.165-72.

GOMEZ, J.M.; MORENO, J. Anastomosis of uterine serosa with cyanoacrylate versus suture in rats. **Acta Obstetric Gynecology Scandinavia**, v. 72, n. 3, p. 210-213, 1993.

HABER, G.B. Tissue glue for pancreatic fistula. **Gastrointest. Endosc.**, v.59, n. 4, p. 535-537, 2004.

HEIBEL, M.; DIETZ, U.A.; MALAFAIA, O.; CZECZKO, N.G.; ARAÚJO, U.R.; INÁCIO, C.M. Influência do Alprostadil na cicatrização da anastomose de esôfago cervical – estudo em cães. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, v.19, n. 4, p.123-132, 2006.

HENDRICKS, T.; MASTBOOM, W.J.B. Healing of experimental intestinal anastomosis: parameters of repair. **Dis. Colon Rectum**, v.33, p. 891-901, 1990.

HOWELL, J.M.; BRESNAHAN, K.A.; STAIR, T.O. et al. A comparison of effects of suture and cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.39, n.2, p.559-560, 1995.

HUANG, C.Y.; LEE, Y.D. Core-shell type of nanoparticles composed of poly [(n-butyl cyanoacrylate)-co-(2-octyl cyanoacrylate)] copolymers for drug delivery application: synthesis, characterization and in vitro degradation. **Int. J. Pharmaceutics**. v.325, p.132-139, 2006.

INACIO, W.; MARGARIDO, N.F.; PEREIRA, V.; RAHAL, F. Anastomose esôfago-esofágica cervical com adesivo butil-2-cianoacrilato e fio de algodão em 2 planos de sutura. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.14, p. 101-114, 1987.

IRVIN, T.T.; GOLIGHER, J.C. A etiology of disruption of intestinal anastomoses. **Br. J. Surg.**, v.60, p. 461, 1973.

JIBORN, H.; AHONEN, J; ZEDERFELDT,B. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. **Am. J. Surg.**, v.136, p. 587-594, 1978a.

JIBORN, H.; AHONEN, J.; ZEDERFELDT, B. Healing of experimental colonic anastomosis. Effect of suture technique on collagen concentration in the colonic wall. **Am. J. Surg.**, v.135, p.333-340, 1978b.

JIBORN, H.; AHONEN, J.; ZEDERFELDT, B. Healing of experimental colonic anastomoses. Effect of a suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. **Am. J. Surg.**, v. 139, p. 406-413. 1980.

JÖNSSON, K.; JIBORN, H; ZEDERFELDT, B. Breaking Strength of small intestinal anastomosis. **Am. J. Surg.**, v. 145, p. 800-803, 1983.

KANELLOS, I.; MANTZOROS, I.; DEMETRIADES, H.; KALFADIS, S.; SAKKAS, L.; KELPIS, T.; BETSIS, D. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. **Tech. Coloproctol.** v.6, p.146-146, 2002.

KANELLOS, I.; MANTZOROS, I.; GOULIMARIS, I.; ZACHARAKIS, E.; ZAVITSANAKIS, A.; BETSIS, D. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomosis of the rat. **Tech. Coloproctol.** v. 7, p. 82-84, 2003.

KANTO, R; FAGUNDES, DJ. Estudo Morfológico Comparativo de Anastomoses Colônicas por Invaginação Versus em Plano Único Extra-Mucoso, cães. **Rev. Bras. Coloproct.** v. 25, n.1, p.51-59, 2005.

KILPITARI, J.; LAPINSUO, M.; TORMALA, P. et al. Bonding strength of alkyl-2-cyanoacrylates to bone in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 20, n. 1, p.1095-1102, 1986.

KIERKEGAARD, P.; CRISTENSEN, A.B.; IBSEN, J.; HEGEDUS, V.; CHRISTIANSEN, J. Experimental nonsuture colonic anastomoses. **Am. J. Surg.**, v. 139, n. 2, p. 233-236, 1980.

KHOURY, G.A.; WAXMANN, B.P. Large bowel anastomoses I. The healing process and sutured anastomoses. A review. **Br. J. Surg.**, v.70, p. 61, 1983.

KORUDA, M.J., ROLANDELLI, R.H. Experimental studies on the healing of colonic anastomosis. **J. Surg. Res.**, v.48, p.504-515, 1990.

LAW, N.W.; ELLIS, H. The effect of parenteral nutrition on the healing of abdominal wall wounds and colonic anastomosis in protein-malnourished rats. **Surgery**, v.107, n.4, p.449-454, 1990.

LERNER, R.; BINUR, N.S. Current research review; current status of surgical adhesives. **J. Surg. Res.**, v.48, p. 165-181, 1990.

MANTZOROS, I.; KANELLOS, I.; DEMETRIADES H.; CHRISTOFORIDIS, E.; KANELLOS, D.; PRAMATEFTAKIS, M.G.; ZARABOUKAS, T.; BETSIS, D. Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat. **Tech. Coloproctol.** v.. 8, n. 1, p. s180-s183, 2004.

MATERA, J.M.; BRASS, W.; MESSOW, C. Estudo experimental sobre o uso de cianoacrilatos para a anastomose intestinal látero-lateral em cães. **Acta Cir. Bras.**, v.14, n. 1, p. 23-27, 1999.

MATTHEWS, S. Tissue bonding: the bacteriological properties of a commercially – available cyanoacrylate adhesive. **British Journal of Biomedical Science**, v.50, n.1, p.17-20, 1993.

MAW, J.L.; KARTUSH, J.M. Ossicular chain reconstruction using a new tissue adhesive. **Am. J. Otol.** v.21, pp. 301–305, 2002.

MAW, J.L.; KARTUSH, J.M.; BOUCHARD, K.; RAPHAEL, Y. Octylcyanoacrylate: a new medical-grade adhesive for otologic surgery. **Am. J. Otol.**, v. 21, pp. 310–314, 2000.

MEDEIROS, A.C.; RAMOS, C.C.F.; FREIRE, T.M.G.L.; PINTO Jr, F.E.L.; MEDEIROS, P.J.; MELLO, L.E.B.; AZEVEDO, F.C. Uso de novo adesivo cirúrgico em anastomoses do colo; estudo experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.5, p. 136-140, 1990.

MYIANO, G.; YAMATAKA, A.; KATO, Y.; TEI E.; LANE, G.J.; KOBAYASHI, H.; SUEYOSHI, N.; MYIANO, T. **J. Pediatric. Surg.** v.39, n.12, p.1867-1870, 2004.

MIZRAHI, S.; BICKEL, A.; BEM-LAYISH, E. Use of adhesives in the repair of lacerations in children. **J. Pediatric Surg.** v.23, n.4, p.312-313, 1988.

MONTANARO, L.; ARCIOLA, C.R.; CENNI, E.; CIAPETTI, G.; SAVIOLI, F.; FILIPPINI, F. et al. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. **Biomaterials**, v.22, p.59-66, 2001.

NARANG, U.; MAINWARING, L.; SPATH, G.; BAREFOOT, J. In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. **J. Cutan. Med. Surg.** v.7, n.1, p. 13-19, 2003.

NARESSE, L.E.; MENDES, E.F.; CURI, P.R.; LUCCHIARI, P.H.; KOBAYASHI, S. Aparelho para medida de força de ruptura das anastomoses intestinais. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.42, p. 204-208, 1987.

NARESSE, L.E.; LUCCHIARI, P.H.; ANGELETI, A.Y.O.; BURINI, R.C.; RODRIGUES, M.A.M.; CURI, P.R.; KOBAYASHI, S. Estudo comparativo de

anastomoses no intestino delgado de cão: estudos da força de ruptura, hidroxiprolina tecidual e anatomopatológico. **Acta Cir. Bras.**, v.3, n. 4, p.106-112, 1988.

NITSCH, A.; PABYK, A.; HONIG, J.F.; VERHEGGEN, R.; MERTEN, H.A. Cellular, histomorphologic, and clinical characteristics of a new octyl-2-cyanoacrylate skin adhesive. **Aesthetic Plastic Surgery**, v.29, n.1, p.53-58, 2005.

NORDKILD, P.; HJORTRUP, A.; KIERKEGAARD, J. Tissue adhesives and intestinal anastomosis. **Ann. Chir.**, v.75, p. 205-208, 1986

NURSAL, T.Z.; ANARAT, R.; BIRCAN, S.; YILDIRIM, S.; TARIM, A.; HABERAL, M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. **Am. J. Surg.**, v.187, p.28-32, 2004.

OLIVEIRA E CRUZ, G.A.; FREITAS, R.S.; FILLUS NETO, J.; TOLAZZI, A.R.D.; GROTH, A.K.; BIONDO-SIMÕES, M.L.P. Avaliação da Integração de enxerto de pele com a utilização do 2-octilcianoacrilato: estudo experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.15 (supl3), p. 58-60, 2000.

ORLANDO, M.D.; CHENDRASEKHAR, A.; BUNDZ, S. et alii. The effect of peritoneal contamination on wound strength of small and colonic anastomosis. **Am. Surg.** v. 65, p. 673-676, 1999.

PAIVA, FP; MAFFILI, VV; SANTOS, ACS. Curso de Manipulação de Animais de Laboratório. FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Salvador (BA), 2005.

PAPATHEOFANIS, F.J. Cytotoxicity of alkyl-2-cyanoacrylate adhesives. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.23, n.6, p.661-668, 1989.

PHILLIPS, J.D.; KIM, C.S.; FONKALSRUD, E.W.; ZENG, H.; DINDAR, H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. **Am. J. Surg.**, v.163, p. 71-77, 1992.

PLAPLER, C.H.; MORRELL, A.C.; GOLDENBERG, S.; PUPO Jr, R.A. Estudo comparativo das enteroanastomoses realizadas por colagem com cianoacrilato e sutura com polipropileno. **Med. Cult.**, v.38, p.46-9, 1983.

QUINN, J.V.; OSMOND, M.H.; YURACK J.A.; Moir, P.J. N-2 butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination and its antimicrobial effects. **J. Emerg. Med.** v.13, p. 581–585, 1995.

QUINN, J.; MAW, J.; RAMOTAR, K et al. Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. **Surgery** v.122, p. 69-72, 1997.

QUINTANILHA, F.A.; DORIA, S.; ALMEIDA, R. Fixation of the stapedotomy prosthesis to ossicular chain cyanoacrylate. Report of 2 cases. **Int. Arch. Otorhinolaryngology**, v.9, n.1, p.306-310, 2005.

RABAU, M.Y.; DAYAN, D. Polarization microscopy of picrosirius red stained sections: A useful method for qualitative evaluation of intestinal wall collagen. **Histol. Histopath.**, v. 9, p.525-528, 1994.

REECE, T.B.; MAXEY, T.S.; KRON, I.L. A prospectus on tissue adhesives. **Am. J. Surg.**, v.182, n.2, p.40S-44S, 2001.

RENGSTORFF, D.S.; BINMOELLER, K.F. A pilot study of 2-octyl cyanoacrylate injection for treatment of gastric fundal varices in humans. **Gastrointest. Endosc.** v. 59, n.4, p. 553-558, 2004.

RICKMAN, O.B.; UTZ, J.P.; AUGHENBAUGH, G.L.; GOSTOUT, C.J. Pulmonary embolization of 2-octyl cyanoacrylate after endoscopic injection therapy for gastric variceal bleeding. **Mayo Clin. Proc.** v.79, p.1455-1458, 2004.

SANTOS, C.L.; ABÍLIO, E.J.; OLIVEIRA, A.L.A.; MARIANO, C.M.A.; NUNES, A.T.; CARVALHO, E.C.Q. Estudo comparativo entre as técnicas de sutura total e serosubmucosa em anastomoses colônicas na presença de um protetor intraluminal em cães. **Rev Col. Bras. Cir.**, v.34, n.4, p. 245-250, 2007.

SEIDENBERG, B.; GARROW, E.; PIMENTAL, R.; HURWITT, E.S. Studies on the use of plastic adhesive in gastrointestinal surgery. **Ann. Surg.**, v.158, p.721-729, 1963.

SINGER, A.J.; BERRUTTI, L.; THODE, H.C.; McCLAIN, S.A. Octylcyanoacrylate for the treatment of partial-thickness burns in swine: a randomized, controlled experiment. **Acad. Emerg. Med.** v.6, p. 688–692, 1999.

SINGER, A.J.; MOHAMMAD, M.; THODE, H.C.; McCLAIN, S.A. Octylcyanoacrylate versus polyurethane for treatment of burns in swine: a randomized trial. **Burns**, v.26, p. 388–392, 2000.

SINGER, A.J.; MOHAMMAD, M.; TORTORA, G. *et al.*, Octylcyanoacrylate for the treatment of contaminated partial-thickness burns in swine: a randomized controlled experiment. **Acad. Emerg. Med.** v.7, p. 222–227, 2000.

SINGER, A.J.; THODE, H.C.; McCLAIN, S. The effects of octylcyanoacrylate on scarring after burns. **Acad. Emerg. Med.** v. 8, p. 107–111, 2001.

SINGER, A.J.; THODE, H.C. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. **Am. J. Surg.**, v.187, n.2, p.238-248, 2004.

SMITH, S.R.; CONNOLLY, J.C.; GILMORE, O.J. The effect of faecal loading on colonic anastomotic healing. **Br. J. Surg.**, v.70, n.1, p. 49-50, 1983.

SOARES, J.F.; SIQUEIRA, A.L. Introdução à Estatística Médica. 2ª edição. Belo Horizonte, Coopmed ed.; 2002.

SOUSA, T.F.C.; SILVA, A.L. Estudo experimental das entero-anastomoses com o 2-metil-cianoacrilato, em cobaias. **Acta Cir Bras.**, v.3, p.80-88, 1988.

SOUZA, C. **Uso de adesivos biológicos em anastomoses intestinais – Estudo experimental em coelhos.** Belo Horizonte, 1993. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

STRYER, L. **Bioquímica.** 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992. 881p

TAMEZ, O.A.; McGUFF, H.S.; PRIHODA, T.J.; OTTO, R.A. Securing meshed split-thickness skin grafts with 2-octylcyanoacrylate. **Otolaryngol. Head Neck Surg.** v.121, p. 562–566, 1999.

TEBALA, G.D.; CERIATI, F.; CERIATI, E.; VECCHIOLI, A.; NORI, S. The use of cyanoacrylate tissue adhesive in high-risk intestinal anastomoses. **Surgery Today.** v.25, n.12, p. 1069-1072, 1995.

TORIUMI, D.M.; RASLAM, W.F.; FRIEDMAN, M.; TARDY, M.E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. Arch **Otolaryngol. Head Neck Surg.** v.116, n.5, p.546-550, 1990.

TORIUMI, D.M.; O'GRADY, K.; DESAI, D. et al. Use of 8-octyl cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. **Plast. Reconstr. Surg.** v.102, p.2209-2219, 1998.

TROTT, A.T. Cyanoacrylate tissue adhesives: an advance in wound care. **JAMA**, v.277, p.1559-60, 1997.

TRUBIAN, P.S. **Influência do octreotide na cicatrização de sutura gástrica em ratos: estudo tensiométrico e da morfologia do colágeno.** Curitiba, 2004. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

TSENG, Y.C.; TABATA, Y.; HYON, S.H. et al. In vitro toxicity test of 2-cyanoacrylate polymers by cell culture method. **Journal of Biomedical Materials Research**, v.24, n.10, p.1355-1367, 1990.

VAN GOOR, H.; GRAFF, J.S.; GROND, J. et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. **Br. J. Surg.**, v.81, p.1046-1049, 1994.

VINTERS, H.V.; GALIL, K.A.; LUNDIE, M.J.; KAUFMANN, J.C. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. **Neuroradiology**, v.27, n.4, p.279-291, 1985.

VIZZOTO JUNIOR, A.O. **A influência da cisplatina administrada no pré e pós-operatório sobre a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos testado pela força de resistência à tração.** Curitiba, 2001. Dissertação

(Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

WILKER,D.; SKLAREK, J.; WALDNER, H.; POSEL, P. Nahtfreie anastomosen an dr Ratte, am kaninchen und am Schwein. **Langenbecks Arch. Chir.**, v.737, p. 91-96, 1988.

WU, F.C.; AYRIZONO, M.L.S.; FAGUNDES, J.J.; COY, C.S.R.; GÓES, J.R.N.; LEONARDI, L.S. Estudos biomecânicos da ação de aderências sobre anastomose cólica. Trabalho experimental em ratos. **Acta Cir. Bras.**, v.18, n.3, p.216-223, 2003.

YESILKAYA, Y.; SOYAN, N.; BENGISU, N.; SEN, M.; ARITAS, Y. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomosis. **Br.J.Surg.**, v.72, p.987-989, 1985.

ZABEL, D.D.; HUNT, T.K.; MUELLER, R.V.; GOODSON, W.H. **Wound Healing** In: Lawrence Way & Gerard M. Doherty's Current Surgical Diagnosis & Treatment. 11th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2003.

APÊNDICE

DISTRIBUIÇÃO DE ADERÊNCIAS CONFORME ANIMAL E GRUPO

Rato	Grupo	nº aderências	Local de aderência					Órgãos epididimária
			Parede	Omento	Alças	Ceco	Gordura	
1	3	3			+ (3)			
2	3	2			+ (2)			
3	3	-----	----	----	----	---	-----	-----
4	3	1			+ (1)			
5	3	1		+				
6	4	6		+	+ (3)	+	+	
7	4	6		+	+ (3)	+	+	
8	3	-----	----	----	----	---	-----	-----
9	4	6	+	+	+ (2)	+	+	
10	4	4		+	+ (2)	+		
11	4	5		+	+ (2)	+	+	
12	4	-----	----	----	----	---	-----	-----
13	3	2		+			+	
14	3	5		+	+ (1)	+	+	+ (baço)
15	4	5		+	+ (2)	+	+	
16	4	5		+	+ (2)	+	+	
17	1	5	+	+	+ (1)	+	+	
18	1	3	+	+			+	
19	1	6	+	+	+ (2)	+	+	
20	1	4		+	+ (1)	+	+	
21	1	2		+	+ (1)			
22	2	3		+		+	+	
23	2	5			+ (3) *	+	+	
24	2	4		+	+ (1)	+	+	
25	2	5		+	+ (1)	+	+	+ (baço)
26	2	5		+	+ (3)		+	
27	1	3		+	+ (1)	+		
28	1	3		+	+ (1)	+		
29	2	5		+	+ (2)	+	+	
30	2	5		+	+ (2)	+	+	
31	2	3		+		+	+	
32	1	-----	----	----	----	---	-----	-----

Legenda: * uma aderência relativa ao mesentério de uma alça

ANEXOS

ANEXO A – Carta de aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa com Animais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
Comissão de Ética na Experimentação Animal

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 071/2007-CEEA sobre “**Uso do 2-octil cianocrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos Wistar**”, projeto de pesquisa sob a responsabilidade de **Cleber Soares Júnior**, tem sua metodologia de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e foi aprovado pela COMISSÃO de ÉTICA NA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CEEA) da PRÓ-REITORIA DE PESQUISA/UFJF, em reunião realizada em 04/12/2007.

A Comissão ressalta que, embora o pesquisador tenha seguido os princípios éticos em sua metodologia, apresentou seu protocolo para avaliação da Comissão de Ética na data de 28/11/07 e tenha sido julgado em 04/12/2007, consta no protocolo o início da pesquisa em 15/03/2007 e o término em 31/11/2007.

Juiz de Fora, 04 de dezembro de 2007


Presidente/CEEA


Secretário/CEEA

ANEXO C - Planilha de custo do Laboratório de Cirurgia Experimental



PLANILHA DE CUSTO

Projeto:

Responsável: Prof. CLÉBER

Período: 12 DE SETEMBRO DE 2007

ITEM	R\$
(1) ANIMAIS -30 MACHOS DE RATO WISTAR ADULTO)	420,00
(2) HOTELARIA	117,00
(3) SALA DE CIRURGIA	-
(4) ACOMPANHAMENTO TÉCNICO	-
TOTAL	537,00
Complemento pela Fundação de Apoio	
Reserva Técnica - 5%	33,56
Fundação - 5%	33,56
UFJF - 10%	67,13
TOTAL	671,25

--> Dados para emissão de Nota Fiscal

- 1) Razão Social
- 2) CNPJ
- 3) Inscrição Estadual
- 4) Endereço

--> Dados para pagamento (depósito)

- 1) Banco do Brasil
- 2) Ag.: 4763-5
- 3) c/c: 8316-X (Fadep/CBR)

12 DE SETEMBRO DE 2007

Centro de Biologia da Reprodução

**ANEXO D - Carta de Aprovação pela Câmara Departamental do
Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.**



Belo Horizonte, 05 de novembro de 2007.

PARECER

Projeto de Pesquisa: “USO DE 2-OCTIL CIANOACRILATO EM ANASTOMOSE COLÔNICA: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS WISTAR”

Pesquisadores: Prof. Dr. Cláudio de Souza (Orientador)
Cléber Soares Junior
Carlos Augusto Gomes
Rodrigo Oliveira Peixoto

Histórico: O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Departamento de Cirurgia pelo Professor Cláudio de Souza. No dia 31/10/2007, o Professor Walter Antonio Pereira encaminhou o mesmo para que eu fizesse um parecer. Recebi o projeto em 01/11/2007. Os pesquisadores envolvidos no projeto, com exceção do Prof. Cláudio de Souza, são vinculados à Universidade Federal de Juiz de Fora, onde a pesquisa será realizada.

Mérito: Devido à gravidade das fístulas colônicas, os autores enfatizam a importância de se estudar mecanismos para prevenção das mesmas. O estudo propõe comparar a eficácia da utilização do 2-octil cianoacrilato e da sutura com polipropileno na prevenção de fístulas em anastomoses colônicas. Serão utilizados quatro grupos de animais (ratos) com 7 ou 8 animais em cada grupo, num total de 30 animais. Nos grupos 1 e 3 serão feitas anastomoses com polipropileno e nos grupos 2 e 4 com 2-octil cianoacrilato. Nos grupos 1 e 2 os animais serão sacrificados no terceiro dia e nos grupos 3 e 4 no sétimo dia. Após a relaparotomia, serão

analisados os aspectos locais (aderências, fistulas, abscessos, peritonite, líquido livre, etc), serão feitas biópsias de segmentos anastomosados e estudo da pressão de ruptura, avaliação da luz intestinal (obstrução parcial ou total, estenoses) e encaminhamento para estudo anatomopatológico.

O estudo será realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental do Biotério da Faculdade de Biologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os exames anatomopatológicos serão realizados no Centro de Patologia do Hospital Monte Sinai (CDAP). A planilha de custo está bem especificada. O protocolo para pesquisa em animais da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Juiz de Fora já está preenchido. No entanto, antes de encaminhar este protocolo, os autores deverão modificar as datas de início e término da pesquisa, que estão registradas respectivamente como 15/03/07 e 31/11/07. Em relação ao projeto, faço algumas sugestões: os objetivos geral e específicos estão invertidos; o número de animais de cada grupo deve ser igual e definido antes do início da pesquisa (7 ou 8); a descrição dos instrumentais cirúrgicos deverá vir antes da análise estatística; o nome da bióloga Carolina Francisca Soares Vasconcelos deverá ser incluído na entre os pesquisadores.

Conclusão: Sou a favor da aprovação do projeto.

Parecer aprovado pela Câmara Departamental em 07/11/2007

Prof. Marcela Eller Miranda
INSCRIÇÃO: 094587
Subchefe do Departamento de Cirurgia - FMUFMG

Os resultados estudo permitem concluir que as anastomoses colônicas em ratos realizadas com 2-octil cianoacrilato, quando comparadas àquelas realizadas com sutura de polipropileno, apresentam:

1. Menor pressão de ruptura à distensão por ar quando examinadas no sétimo dia de pós-operatório. ($p < 0,05$).
2. Padrão microscópico do processo inflamatório semelhante entre os grupos, no terceiro e sétimo dias de pós-operatório. ($p > 0,05$).
3. Maior incidência de obstrução colônica parcial quando examinadas no sétimo dia de pós-operatório. ($p < 0,05$).
4. Maior incidência de aderências quando examinadas no sétimo dia de pós-operatório ($p < 0,05$).
5. Maior tempo operatório ($p < 0,05$).