

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**MÉTODOS DE BARREIRA NA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS
PERITONIAIS EM VIDEOLAPAROSCOPIA:
ESTUDO EM COELHAS**

ROSI PEREIRA BALBINOTTO

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

MÉTODOS DE BARREIRA NA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS
PERITONIAIS EM VIDEOLAPAROSCOPIA:
ESTUDO EM COELHAS

ROSI PEREIRA BALBINOTTO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade

Porto Alegre

2009

B172m Balbinotto, Rosi Pereira

Métodos de barreira na prevenção de aderências peritonias em videolaparoscopia : estudo em coelhas / Rosi Pereira Balbinotto ; orient. Manoel Roberto Maciel Trindade. – 2009.

98 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Aderências teciduais 2. Peritônio 3. Complicações pós-operatórias 4. Celulose oxidada 5. Videolaparoscopia 5. Modelos animais de doenças 6.

Cirurgia I. Trindade, Manoel Roberto Maciel II. Título.

Dedico este trabalho

*ao meu marido, **Giácomo**, pelo amor, paciência e estímulo inovador;*

*às minhas filhas, **Carolina e Cristina**, pelas horas de ausência, mas repletas de ligações de saudades, com mensagens de carinho e amor;*

*a meu pai, **Acindino**, e à minha madrasta, **Geni**, por me estimularem a procura constante do saber e a ansiedade na busca de novas aventuras, muitas vezes, além das minhas limitações, acreditando em mim;*

*às minhas irmãs, **Márcia, Elaine e Rosane**, por ouvirem os meus lamentos de cansaço e pedidos de ajuda para cuidar de minhas filhas.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Manoel Roberto Maciel Trindade, chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por ter-me aceitado na orientação deste trabalho, pela constante disponibilidade de tempo, pelo apoio em fazer um trabalho voltado para o meu interesse, ambos estimulados pela arte da videolaparoscopia.

AGRADECIMENTOS

Aos **funcionários** do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a toda equipe, em especial à Professora Roseli de Oliveira Möllerke (in memoriam), pela dedicação, disponibilidade e carinho com que tratam todos os animais.

À Dra. **Ana Lucia Letti Muller**, colega que me auxiliou em todas as fases da execução deste trabalho, com dedicação, organização e disponibilidade, bem como pela amizade em todas as horas.

Ao Dr. **Arlindo Rosa Júnior**, colega e grande incentivador, que me auxiliou no procedimento e na anestesia dos animais.

À veterinária **Fabiola Schons Meyer**, atualmente, veterinária do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, antes somente estagiária, pela tranquilidade, paciência, competência e agilidade em lidar com os animais, tornando este trabalho possível de realizar-se.

Ao Dr. **Eduardo Neubarth Trindade**, pelo auxílio durante a organização do projeto de pesquisa.

Ao Dr. **Carlos Thadeu Schmidt Cerski**, pela paciência, carinho e organização do estudo histopatológico.

Aos acadêmicos de medicina da UFRGS, **André Gorgen Nunes e Rodrigo da Silva**, pela disponibilidade, dedicação e colaboração na elaboração deste projeto.

À **Daniela Bumaguin**, pelo auxílio, paciência e dedicação durante a análise estatística.

À **Empresa H. Strattner**, pela gentileza no empréstimo do endoscópio e instrumentais importantes para execução do projeto.

Aos amigos, compadres, colegas de trabalho e paixão pela cirurgia, **Jaqueline Behrend Silva e Miguel Prestes Nacul**, pelo apoio nestes últimos anos, além do carinho e do estímulo deste meu novo projeto.

Também, a todos os **funcionários** do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela presteza, carinho e dedicação que faz este hospital ser tão forte e promissor em pesquisa, ensino e assistência.

RESUMO

Introdução: A aderência cirúrgica tem sido encontrada em 56% a 100% das pacientes em uma segunda laparotomia, depois de uma cirurgia ginecológica. Há vários estudos sobre o benefício dos métodos de barreira para diminuição do aparecimento das aderências pós-cirúrgicas, no entanto não são conclusivos. O uso de substâncias em videolaparoscopia, na prevenção de aderências, suscita, ainda, estudos com maior rigor metodológico para a sua indicação.

Objetivo: Avaliar a eficácia entre métodos de barreira na prevenção de aderências pélvicas, em videolaparoscopia, em um modelo experimental, comparando o uso de Surgicel® e Interceed® com o grupo controle.

Métodos: Estudo experimental controlado para a intervenção, realizado no Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram utilizadas 33 coelhas brancas (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia, adultas (entre 5 e 7 meses), saudáveis e não prenhas. Após anestesia geral, com os animais intubados, realizaram-se procedimentos padronizados videolaparoscópicos que consistiam em indução de adesões em parede abdominal anterior por ressecção de fragmento peritoneal e cauterização com monopolar, mantendo o campo operatório sem coágulos. No grupo controle, foi realizada a cirurgia, sendo os outros grupos - Surgicel® e Interceed® - randomizados para o emprego do método de barreira. Após 21 dias, repetida a videolaparoscopia, sob anestesia geral, verificou-se a presença ou ausência de aderência e escore das mesmas, realizando biópsias do local da cirurgia em todos os grupos.

Resultados: Não foram encontradas diferenças estatísticas nos achados de formação de aderências e no escore de aderências entre os três grupos. No grupo controle, havia 6 (54,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 6 (3-10). No grupo Surgicel®, 5 (45,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 6 (4-10). No grupo Interceed®, 5 (45,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 5 (3-11). No estudo histopatológico da biópsia, todos os animais apresentavam inflamação no local da cirurgia prévia. O granuloma tipo corpo estranho foi encontrado em 9 casos (81,8%), no grupo controle; em 8 (72,7%), no grupo Surgicel®; e, em 10 (90,9%), no grupo Interceed®.

Conclusão: Não houve diferença estatística significativa no uso dos métodos de barreira: Surgicel® e Interceed®, na prevenção de formação de aderências em videolaparoscopia.

Palavras-chave: Prevenção de aderência. Videolaparoscopia. Cirurgia. Experimento animal. Interceed®. Surgicel®. Aderências pós-operatórias. Celulose oxidada regenerada.

LISTA DE ABREVIATURAS

α	– nível de significância
cm	– centímetro
FGF	– fator de crescimento fibroblástico
GAGs	– glicosaminoglicinas
GC	– grupo controle
GI	– grupo Interceed®
GPPG	– Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
GS	– grupo Surgicel®
HCPA	– Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	– hematoxilina-eosina
IGF	– factor de crescimento semelhante à insulina
IL	– Interleucinas
kg	– quilograma
mg	– miligrama
min	– minuto
mm	– milímetro
mmhg	– milímetros de mercúrio
ORC	– Celulose Oxidada Regenerada
p	– p-valor
PGs	– proteoglicinas
RS	– Rio Grande do Sul
TGF- β	– fator de crescimento de transformação beta
USA	– United States of America
VEGF	– fator de crescimento vascular endotelial
VLP	– videolaparoscopia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Fotografia de uma das coelhas da experimentação em gaiola específica..	23
Figura 2:	Fluxograma com detalhamento dos grupos.....	24
Figura 3:	Fotografia do início da anestesia de uma coelha.....	26
Figura 4:	Fotografia do início da cirurgia videolaparoscópica de uma coelha.....	27
Figura 5:	Fotografia da ressecção de porção de peritônio parietal	28
Figura 6:	Fotografia da medição da ressecção de porção peritoneal.....	29
Figura 7:	Fotografia da cauterização com eletrocautério monopolar.....	29
Figura 8:	Fotografia da colocação de fragmento de Surgicel®.....	30
Figura 9:	Fotografia da colocação de fragmento de Interceed®.....	31
Figura 10:	Fotografia mostrando presença de aderência no local da cirurgia prévia.....	32
Figura 11:	Fotografia mostrando ausência de aderência no local da cirurgia prévia...	33
Figura 12:	Fotografia de biópsia do local da cirurgia.....	34
Figura 13:	Gráfico sobre percentual de aderências por grupos.....	37
Figura 14:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia com tecido de granulação. Coloração HE (200x).....	38
Figura 15:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo controle. Coloração HE (200x).....	39
Figura 16:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Surgicel®. HE (200x).....	40
Figura 17:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Surgicel®. Controle HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Surgicel® em granuloma do tipo corpo estranho.....	40
Figura 18:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do Grupo Interceed®. Coloração HE (200x).....	41
Figura 19:	Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do Grupo Interceed®.Coloração HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Interceed® em granuloma do tipo corpo estranho.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Classificação de escore de aderências.....	33
Tabela 2:	Parâmetros anestésicos e cirúrgicos.....	36
Tabela 3:	Aderências entre os grupos.....	36
Tabela 4:	Escore de aderências entre os grupos.....	37
Tabela 5:	Estudo histopatológico do local da cirurgia prévia.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 ADERÊNCIAS CIRÚRGICAS	14
3.1.1 O peritônio e sua regeneração	14
3.1.2 Fisiopatologia da formação de aderências	15
3.1.3 Incidência das aderências	16
3.1.4 Fatores implicados no desenvolvimento das aderências	17
3.1.5 Fatores implicados na proteção da formação de aderências	17
3.2 MÉTODOS DE BARREIRAS	18
3.2.1 Eficácia real das terapias adjuvantes na prevenção das aderências cirúrgicas.....	19
3.2.2 Estudos com a celulose oxidada regenerada	19
3.2.2.1 Surgicel®	20
3.2.2.2 Interceed®	20
3.3 CIRURGIA VIDEOLAPAROSCÓPICA	21
3.3.1 Vantagens da videolaparoscopia	21
3.3.2 Em relação às aderências	21
3.4 MODELO ANIMAL PARA ESTUDO DAS ADESÕES.....	22
4 MÉTODO	23
4.1 DELINEAMENTO	23
4.2 AMOSTRA.....	23
4.3 PROCEDIMENTOS.....	24
4.4 PRIMEIRA FASE DO EXPERIMENTO	25
4.4.1 Anestesia	25
4.4.2 Cirurgia videolaparoscópica	26
4.4.3 Indução das adesões peritoniais	28

4.4.3.1 Modelo de indução das adesões peritoniais.....	28
4.4.4 Utilização dos métodos de barreiras	30
4.5 SEGUNDA FASE DO EXPERIMENTO	32
4.5.1 Escore de aderências	32
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES.....	49
8 REFERÊNCIAS	51
9 ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	55
10 ARTIGO EM INGLÊS	75
APÊNDICES	95
APÊNDICE A: PROTOCOLO I	96
APÊNDICE B: PROTOCOLO II.....	97
APÊNDICE C: PROTOCOLO III.....	98

1 INTRODUÇÃO

O surgimento de aderências cirúrgicas é um dos maiores problemas em operações ginecológicas, causando dificuldades na prática clínica corrente.¹⁻⁴

A cirurgia ginecológica, comumente, leva à formação de aderências^{2,3,5} que apresentam grande relevância clínica devido à sua alta frequência (80% das pacientes). Suas consequências, por sua vez, indicam alto potencial de morbidez e mortalidade.^{1,6-9} Assim, para os cirurgiões, a prevenção de aderências sempre se constituiu um desafio, considerando-se, de suma importância, evitar seu aparecimento.^{1,6-8,10}

As aderências têm sido encontradas em 56% a 100% das pacientes, em uma segunda laparotomia, após procedimento cirúrgico ginecológico.^{1,2,7,11,12}

As bridas resultantes de procedimentos cirúrgicos podem causar grande dor, prejudicar a fertilidade, tornar difícil uma nova intervenção cirúrgica e, por vezes, exigir laparotomia exploratória urgente por obstrução intestinal. Os achados clínicos associados, mais frequentemente, incluem dor pélvica crônica, com incidência, variando de 20% a 50%, obstrução intestinal (49% a 74%) e infertilidade (15% a 20%), esta última, devido ao comprometimento, em graus variados, das tubas, dos ovários e do útero.^{3,5}

As aderências cirúrgicas resultam de uma agressão ao peritônio. A etiologia das mesmas ocorre por falhas no mecanismo de reparo peritoneal, fazendo, então, surgirem cicatrizes que se desenvolvem em locais de trauma, após uma intervenção.^{1,7-10}

Dowson et al. avaliaram que as aderências cirúrgicas têm um significativo impacto econômico, visto que seu custo direto, estimado, no Reino Unido, foi acima de 569 milhões de libras, num período de 10 anos.¹³

Na literatura, há inúmeros trabalhos avaliando as técnicas e materiais destinados a prevenir e reduzir as aderências pós-operatórias.^{1,6-9,14} Os resultados não são conclusivos e, por vezes, parecem contraditórios. A prevenção de aderências cirúrgicas continua a ser mais uma preocupação do cirurgião do que uma certeza científica.^{2,3} Vários produtos foram testados, primeiramente, em modelos animais, para avaliação de sua eficácia.^{3,14,15}

O Surgicel® (Johnson & Johnson Medical Inc, Norwalk, Connecticut, USA) é um material composto de celulose oxidada regenerada (ORC)^{6,16-18}, usado, inicialmente, para a prevenção de aderências cirúrgicas em modelos animais, com resultados não conclusivos, que, no entanto, sugeriram benefícios. Atualmente, é fornecido, em hospitais, para uso como barreira hemostática.

Outro material utilizado para a prevenção de aderências é o Interceed® (TC7R – Ethicon, Inc, Somerville, New Jersey, USA), também um composto de celulose oxidada regenerada (ORC), semelhante ao Surgicel®, porém com um custo bastante elevado.¹ Além disso, o Interceed® tem seu uso restrito por planos de saúde, o que não acontece com o Surgicel®, por ser mais barato.^{1,3,18}

Presentemente, não há estudos com métodos de barreira que evidenciem a real eficácia na prevenção de aderências.^{2,3,14,19}

Embora a abordagem endoscópica, minimamente invasiva, mostre-se menos adesiogênica que as cirurgias tradicionais, pelo menos no que diz respeito a determinados procedimentos, ela não elimina totalmente o problema.^{1,2,8,11,20-24} Mesmo o emprego de uma excelente técnica cirúrgica parece ser insuficiente, sendo necessária uma investigação mais aprofundada sobre uma terapêutica adequada para a prevenção ou redução da formação de aderências em procedimentos endoscópicos ginecológicos.²

Como não há um método de barreira de escolha para a prevenção de aderências cirúrgicas em humanos, e o que é ofertado, nos hospitais, tem a sua eficácia ainda controversa, este estudo poderá colaborar para a avaliação dos métodos de barreira na prevenção de aderências.

Propõe-se, neste trabalho, um estudo experimental, em modelo animal, realizando-se um procedimento cirúrgico videolaparoscópico padronizado, utilizando o Surgicel® e o Interceed®, para avaliação de sua ação na prevenção de aderências, determinando o escore, bem como avaliando a resposta inflamatória histopatológica entre ambos os materiais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do uso dos métodos de barreira: Surgicel® e Interceed®, na prevenção de aderências pélvicas cirúrgicas em um modelo experimental.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar o escore de aderências;
- b) avaliar a resposta inflamatória histopatológica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ADERÊNCIAS CIRÚRGICAS

3.1.1 O peritônio e sua regeneração

O peritônio é a maior membrana serosa do corpo, alcançando cerca de 2 m² de área em um adulto. Microscopicamente, é constituído por uma camada única de células mesoteliais planas, apoiadas sobre um leito de tecido conjuntivo frouxo – o tecido extraperitoneal –, que contém células adiposas, macrófagos, linfócitos, algum colágeno, fibras elásticas e vasos sanguíneos. Sua superfície é permeável à água, aos eletrólitos e a diversas outras substâncias.^{1,10}

Quando o peritônio sofre uma agressão em suas células mesoteliais, há uma resposta inflamatória local cujo objetivo final é reparar essa injúria^{8,13}. Inicialmente, a área de injúria mesotelial é recoberta por uma rede de fibrina e por células originárias de um exsudato, desencadeadas, simultaneamente, por ativação da cascata da coagulação.⁶ A fibrina, produzida a partir da via extrínseca do sistema de coagulação, resulta da capacidade de a tromboplastina ativar o fator X que, por sua vez, transforma protrombina em trombina. A trombina cliva um peptídeo, a partir de um precursor do fibrinogênio, para originar monômeros de fibrina que se polimerizam, formando uma rede frouxa. Em curto período de tempo, dos vasos e do fluido peritoneal, surgem várias células que compõem o exsudato, destacando-se dois tipos de leucócitos: os neutrófilos e os macrófagos.⁶

Nesse momento, inicia-se o dinâmico processo de cicatrização da ferida. Células mesoteliais primitivas, originárias dos planos mais profundos, migram em direção à área afetada do peritônio, recobrando-a em toda a sua extensão. A origem das células mesoteliais, ainda hoje, é controversa, embora existam várias teorias que buscam explicá-la.⁶ Esse processo, denominado regeneração mesotelial, deve completar-se até o terceiro dia após a ocorrência da lesão. Como essa cicatrização primária não depende da proliferação celular a partir dos bordos da lesão, como acontece com a pele, pequenos ou grandes defeitos se reperitonizam rapidamente. Com essa complexa reorganização tissular colaboram a migração de fibroblastos e a neoformação vascular. Durante os três primeiros dias, agentes fibrinolíticos

e células de defesa atuam, simultaneamente, com a remesotelização, destruindo o arcabouço de fibrina, por meio de um processo denominado fibrinólise. O plasminogênio, um precursor enzimático, normalmente presente no sangue, é convertido em plasmina pelo fator XII ativado, fator de Hageman e, também, pelo fator ativador do plasminogênio. A plasmina, principal agente fibrinolítico, tem atividade máxima sobre os monômeros frouxos de fibrina, levando à produção de produtos de degradação de fibrina. Além disso, células fagocitárias, como os neutrófilos, macrófagos e mastócitos, são capazes de liberarem altas concentrações de enzimas proteolíticas como colagenases, elastases, hidrolases, lisozimas e catepsinas que auxiliam o processo de fagocitose e digestão. A regeneração mesotelial e a fibrinólise devem, então, completar-se em 72 horas após o trauma peritonial inicial.^{1,8,10}

3.1.2 Fisiopatologia da formação de aderências

A aderência é um tecido fibroso neoformado, ligando dois órgãos ou tecidos normalmente separados. Caso exista um atraso em um ou ambos processos descritos inicialmente, entre o terceiro e o quinto dia, o exsudato fibrinoso, agora, ricamente ocupado por fibroblastos e brotos capilares, será transformado em tecido conectivo vascularizado, um processo denominado organização do exsudato. Essa matriz extracelular formada é composta por fibronectina, ácido hialurônico, várias glicosaminoglicinas (GAGs) e proteoglicinas (PGs). A matriz recebe a ação de vários hormônios de crescimento e citocinas, incluindo TGF- β (fator de crescimento de transformação beta), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), IGF (fator de crescimento semelhante à insulina) e FGF (fator de crescimento fibroblástico). Essas proteínas também têm sido implicadas na gênese da formação das aderências. Finalmente, esse depósito de matriz extracelular de tecido conectivo apresenta quantidades variadas de colágeno e vasos sanguíneos, evoluindo até o sétimo dia, podendo sofrer processos de reforço e remodelagem, dando origem às aderências, em suas diversas apresentações. Estudos experimentais e observações em humanos demonstram que, após sete dias do dano inicial, não existe a formação de novas áreas de aderências.^{4,6,8,10}

A formação de aderências cirúrgicas representa uma resposta desregulada e exagerada da resposta inflamatória ao trauma e à injúria peritonial. Uma disfunção no processo da maturação da matrix de fibrina, com estímulo do fator de crescimento vascular endotelial

(VEGF), parece ser o ponto central do início da adesão.^{4,25} A inflamação local, do mesmo modo, tem papel central. As citocinas das células mesoteliais e dos macrófagos peritoniais coordenam a resposta imune local pela regulação de infiltração de diferentes leucócitos. O sucesso ou falha da resolução inflamatória é ditado pelas interleucinas (IL)⁶, sinalizando via seu receptor solúvel.^{4,26} A não regulação e a falha de resolução, geralmente, por material externo, persistência de infecção, trauma ou isquemia do peritônio, podem levar à formação de adesões, como o resultado de um recrutamento de células mononucleares, ativação de fibroblastos, permanência do colágeno e deposição de matrix extracelular.⁴ Uma vez que as bandas de fibrina são infiltradas com fibroblastos, estes começam a organização das adesões.¹⁰

3.1.3 Incidência das aderências

As aderências pélvicas cirúrgicas estão associadas a várias afecções, desde dor pélvica e abdominal crônica (13-26%), infertilidade (37%) até obstruções intestinais (6-64%) e, também, a altos custos financeiros.^{6,7,11,19,21,27}

Aderências cirúrgicas são relatadas como a principal causa de obstrução do intestino delgado e estão entre as causas da gravidez ectópica e infertilidade devido a aderências peritubárias e periovarianas.¹⁸

A maioria das aderências se desenvolve após cirurgia abdominal e pélvica, enquanto 5-20% se formam após processos inflamatórios anteriores e apenas 2% são consideradas congênitas. Aderências são as complicações mais comuns de cirurgias abdominais e pélvicas e, mesmo após a adoção de princípios microcirúrgicos, ainda assim, mais da metade dos doentes desenvolvem aderências.¹⁸

3.1.4 Fatores implicados no desenvolvimento das aderências

As consequências das aderências cirúrgicas dependem de sua localização, contribuindo para dificultar novas intervenções cirúrgicas, aumentando o tempo operatório, o risco de complicações intraoperatórias, sangramentos, injúria nervosa e perfuração de vísceras. Adicionalmente, as aderências podem resultar em obstruções intestinais pela tração de superfícies serosas, causando dor abdominal e pélvica, alteração da anatomia, restrição dos movimentos peristálticos, alteração da distribuição de fluidos intestinais, podendo, também, causar infertilidade.^{21,28}

A dificuldade de estudar as aderências cirúrgicas se encontra na multivariadas de fatores relacionados com a formação de aderências.²⁸

Os seguintes fatores, classicamente, estão associados à gênese do aparecimento dos processos de aderências: a destruição de planos profundos adjacentes ao mesotélio, o desenvolvimento de infecção bacteriana na cavidade abdominal, a presença de corpos estranhos e tecidos necróticos, além de hipóxia e ressecamento da serosa.^{8,10} Além disso, a falha na hemostasia, uso errôneo da eletrocoagulação, manipulação excessiva dos tecidos, utilização de material inapropriado, talco das luvas cirúrgicas e aplicação de suturas apertadas, utilizando fios naturais, são também fatores contribuintes para o aparecimento de aderências cirúrgicas pélvicas.^{2,9,10,19}

Há uma hipótese de que a propensão para formar aderências seja específica de cada paciente. Vários fatores individuais, tais como alimentação, estados patológicos, como a diabetes e a presença de processos infecciosos concorrentes, que venham a prejudicar a função dos leucócitos e fibroblastos, potencialmente, aumentam a formação de aderência.^{2,5,29} Foi, também, demonstrado que as aderências pós-cirúrgicas aumentam com a idade da paciente, o número de laparotomias prévias e o tipo e complexidade dos procedimentos cirúrgicos.^{2,3,10}

3.1.5 Fatores implicados na proteção da formação de aderências

As principais medidas preventivas para a formação de aderências cirúrgicas são: usar, preferencialmente, corrente bipolar; irrigar constantemente; realizar hemostasia rigorosa; evitar fios de sutura e áreas extensas de necrose; cuidar a dissecação dos tecidos; realizar toque suave nos tecidos; evitar o contato de material estranho na cavidade abdominal (compressas, algodão, gazes, talco de luvas); realizar cirurgia minimamente invasiva (videolaparoscópica). Resumindo, pode-se afirmar que ainda não há substituto à técnica cirúrgica perfeita, além dos cuidados para manter os órgãos livres de sangramento e de líquidos.^{2,3,11,24,29}

3.2 MÉTODOS DE BARREIRA

Até a introdução, em 1880, da anestesia e da cirurgia laparotômica antisséptica segura, as adesões intra-abdominais eram um fenômeno incomum e pouco freqüente. Encontram-se relatos, a partir de 1920, de estudos sobre as adesões no pós-operatório e suas complicações, bem como de fatores etiológicos na formação dessas estruturas, havendo, desde então, um grande esforço na pesquisa com substâncias adjuvantes para a prevenção de aderências cirúrgicas.³⁰

Métodos de barreira são substâncias adjuvantes que, quando colocadas entre o peritônio e demais tecidos, mantendo o isolamento entre eles, minimizando a reação inflamatória e a colonização bacteriana secundária, diminuem o tempo necessário à completa cicatrização, assim como o processo aderencial.^{1,2,9}

A barreira ideal deve ser não inflamatória, não imunogênica, deve permanecer no local sem sutura, durante o período de remodelização, permanecer ativa na presença de sangue e deve ser completamente biodegradável.²

Muitos adjuvantes, na prevenção de aderências cirúrgicas, têm sido avaliados.^{2,3,14,15,19,31} Barreiras físicas e agentes farmacológicos são dois métodos, tradicionalmente empregados para evitar aderências, em combinação com a técnica cirúrgica meticulosa.^{1,3}

As barreiras físicas antiaderências cirúrgicas mais estudadas, oferecidas no mercado são: Surgicel® e Interceed® (celulose oxidada regenerada), Seprafilm® (ácido hialurônico com carboximetilcelulose), Gore-Tex® membrana cirúrgica (politetrafluoroetileno expandido) e Spraygel® (polietilenoglicol).^{1-3,14,15,31,32}

3.2.1 Eficácia real das terapias adjuvantes na prevenção das aderências cirúrgicas

Não há real evidência de que alguns dos agentes adjuvantes usados são completamente efetivos na prevenção de formação de aderências.^{1-3,15}

Uma revisão sistemática da *Cochrane Library*, de 2009, evidenciou que o uso de agentes fluidos e farmacológicos, na prevenção de aderências, é limitado. Não há evidência de algum benefício, quando usados estes agentes como adjuvantes, durante as cirurgias ginecológicas. O número reduzido de estudos, porém, impede conclusões favoráveis.^{3,15}

Em estudos de meta-análise, os métodos de barreira, com a aplicação de materiais absorvíveis e não absorvíveis, como o Interceed®, Gore-Tex® membrana cirúrgica (ePTFE ou politetrafluoroetileno expandido), são capazes de reduzir as aderências após cirurgias, mas não são completamente eliminadas a formação e a reformação de aderências em todos os pacientes.^{1,8,9,12}

3.2.2 Estudos com a celulose oxidada regenerada

Folhas de celulose oxidada regenerada (*oxidized regenerated cellulose* - ORC) são comumente empregadas como adjuvantes na prevenção de aderências cirúrgicas absorvíveis, sendo fornecidas, no mercado, pela Johnson & Johnson, sob a denominação de Surgicel® e Interceed®.^{6,16,17,29} Esses materiais criam uma barreira temporária que impede aderências, quando aplicados a tecidos traumatizados, pela sua transformação em uma massa gelatinosa que cobre o peritônio danificado e forma uma barreira física, separando superfícies peritoneais brutas adjacentes.^{2,6,16,17,29} Podem ser usados em cirurgia laparoscópica, após revisar a hemostasia, seguindo o contorno dos órgãos e não necessitam de sutura.^{2,3}

3.2.2.1 Surgicel®

O Surgicel® é composto por uma malha menos densa de celulose oxidada regenerada, comercializado como material hemostático e tem uma duração intraperitoneal menor que o Interceed®, com um custo inferior a este.^{1,3,18} Há alguns anos, o Surgicel® foi usado na prevenção de aderências cirúrgicas em estudo de modelos animais, com resultados não conclusivos que, no entanto, sugeriram alguns benefícios. Atualmente, é fornecido em hospitais para uso como barreira hemostática.^{6,16,17}

Shroder et al., em 1982, não evidenciaram efetiva prevenção de aderências peritoniais com o uso de Surgicel®, Spongostan® e Dextran® 70, em um modelo animal.¹⁶

Galan et al., em 1983, mostraram que o Surgicel® diminuiu o escore de aderências, mas não eliminou sua formação, após cirurgia com sutura em modelo animal.¹⁷

Ates et al. publicaram, em 2007, que uma dupla camada de Surgicel® é tão eficaz como Interceed® na redução da formação em aderência pós-operatória em um modelo animal - coelhos - em cirurgia laparotômica.¹⁸

3.2.2.2 Interceed®

O Interceed® foi o primeiro método de barreira sintética proposto. É originário de outro produto – o Surgicel® –, desenvolvido, inicialmente, para promover a hemostasia que, como se observou, possuía características antiaderentes. Sofrendo modificações na trama e porosidade, evoluiu para o produto conhecido, hoje, com o nome de Interceed®. Tem uma duração intraperitoneal mais prolongada (10-14 dias) e não interfere na ovulação.^{6,29,33} Esse material parece ser mais eficaz na redução de aderências cirúrgicas, porque é absorvido durante um longo intervalo, presumivelmente, permitindo um tempo suficiente para a dissolução do coágulo de fibrina e re-epitelização do peritônio traumatizado.^{1,3,6} Alguns estudos de revisões, em ensaios clínicos randomizados controlados em humanos, não mostraram benefícios, pois não eliminaram as adesões em todas as pacientes e situações clínicas.^{1,9} Apesar de haver evidência, apoiando a eficácia do Interceed® na redução da

extensão das aderências, o custo do produto é uma desvantagem importante, impossibilitando a sua utilização generalizada.¹⁸

Embora seja degradado rapidamente, o Interceed® induz a produção de exsudato inflamatório com macrófagos ativados e infiltração de leucócitos na base do tecido, o que pode explicar a ocorrência de aderências, mesmo com a sua correta utilização.¹²

Em um estudo sistemático, ilustrado por Farquhar et al., em 2006, o uso do Interceed® foi associado a uma diminuição de adesões cirúrgicas, quando comparado a nenhum tratamento.¹²

O uso dessa barreira, em laparoscopia, reduz, significativamente, a incidência de novas aderências, assim como a reformação/nova formação de aderências. O agente foi igualmente eficaz, quando utilizado em laparotomia. Contudo, dada à insuficiente qualidade do relatório, essa informação não pode ser considerada definitiva, como também o efeito sobre as taxas de gravidez subsequentes não foi estabelecido.^{3,12}

Em revisão sistemática da *Chorane Library*, de 2009, os autores concluíram que o Interceed® reduz a incidência de formação de adesões após videolaparoscopia e laparotomia, contudo os dados são insuficientes para suportar o uso em cirurgias ginecológicas, bem como no intuito de aumentar as taxas de gestação.¹⁴

3.3 VIDEOLAPAROSCÓPICA

3.3.1 Vantagens da videolaparoscopia

A videolaparoscópica tem sido considerada mais conveniente para o paciente do que a laparotomia, porque provoca menos trauma e menor manipulação dos tecidos e exposição com corpos estranhos, associada, ainda, com redução da resposta inflamatória e menos infecção pós-operatória, presumivelmente, um menor risco de formação de bridas.^{1,3,11,20,21,34,35}

3.3.2 Em relação às aderências

Algumas publicações têm descrito uma maior quantidade de aderências operatórias em laparotômica do que em laparoscópica.^{1,8,11,20-24} No entanto, há descrição de aderências em abordagens laparoscópicas, principalmente, em cirurgias de longa duração e com altas pressões de insuflação, necessitando, ainda, da utilização de mecanismos para prevenção das aderências, como, por exemplo, nas miomectomias,^{1,14,20} em grandes áreas de ressecção do peritônio para abordagem de tumores em retroperitônio¹¹, em endometriose^{33,35} e cirurgias com uso de energia monopolar.³⁶

3.4 MODELO ANIMAL PARA ESTUDO DAS ADESÕES

O uso de estudos experimentais em modelos animais é amplamente difundido, principalmente, porque os estudos clínicos em humanos são extremamente difíceis e, também, porque se pode alcançar maior controle dos vários fatores responsáveis pela etiologia das aderências.^{2,36} Assim, constituem a melhor maneira de estudar a prevenção da formação das aderências.²

Vários tipos de modelos de animais têm sido usados para investigar a formação de adesões, como ratos, coelhos e cachorros³⁷, espécies ótimas para quantificar a formação de adesões com o intervalo de tempo mínimo de 7 dias.³⁷ O coelho é considerado um modelo de animal favorável para a formação de adesões, principalmente, porque são facilmente adaptáveis aos complexos procedimentos videolaparoscópicos com o equipamento convencional, tal como nefrectomias e operação de Nissen's.^{9,37,38}

Os modelos desenvolvidos em animais de laboratório para formação de aderências incluem secura ou abrasão da serosa intestinal, lesão ou remoção do peritônio visceral ou parietal, incisão, abrasão ou isquemia dos cornos uterinos. Os modelos de lesão peritoneal ou de lesão da serosa intestinal são simples e reprodutíveis, sendo estas suas principais vantagens. A avaliação das diversas formas de prevenção de aderências peritoneais é dificultada pela falta de uniformidade dos vários modelos de indução e das técnicas de graduação que não permitem uma classificação quantitativa.^{28,37,39}

4 MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO

Experimento controlado para a intervenção, randomizado, cegado para a análise histopatológica.

4.2 AMOSTRA

Foram utilizadas 33 coelhas brancas (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia, adultas (entre 5 e 7 meses), saudáveis, não prenhas, pesando entre 2800 g a 3800 g, oriundas de Pegoraro e Hoerlle Ltda (empresa de cunicultura localizada em Feliz – RS).

O estudo foi conduzido no Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os animais eram acomodados, individualmente, em gaiolas específicas para coelhos, havendo cuidados de temperatura (18°C), umidade do ar (50%, ± 5%), higiene, ração e água à vontade, esterilização, luz acesa e apagada, a cada 12 horas, em regime estabelecido nas normas com animais em laboratório (Figura 1).^{10,40}



Figura 1: Fotografia de uma das coelhas da experimentação em gaiola específica

Todos os animais foram submetidos a um período obrigatório de quarentena de seis dias, trazidos com identificação de tatuagem na orelha direita. Foram excluídas coelhas com aderências prévias intra-abdominais, doença confirmada, gestação pré ou pós-cirúrgica, hemorragia pós-cirúrgica, mantendo o número fixo de animais para cada grupo até o final do estudo.

4.3 PROCEDIMENTOS

As cirurgias foram realizadas no Bloco Cirúrgico da Unidade Experimental de Animal do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os animais foram divididos em três grupos, com 11 animais cada um, conforme fluxograma (Figura 2):

- a) **grupo controle (GC):** controle sem colocação de método de barreira;
- b) **grupo Surgicel® (GS):** colocação de método de barreira Surgicel®, hemostático absorvível, celulose regenerada oxidada, 5,1cm x 7,6cm, código 1953, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company;
- c) **grupo Interceed® (GI):** colocação de método de barreira Interceed®, barreira contra-aderência absorvível, celulose regenerada oxidada, 7,6cm x 10,2cm, código 4350, GyneCare, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company.

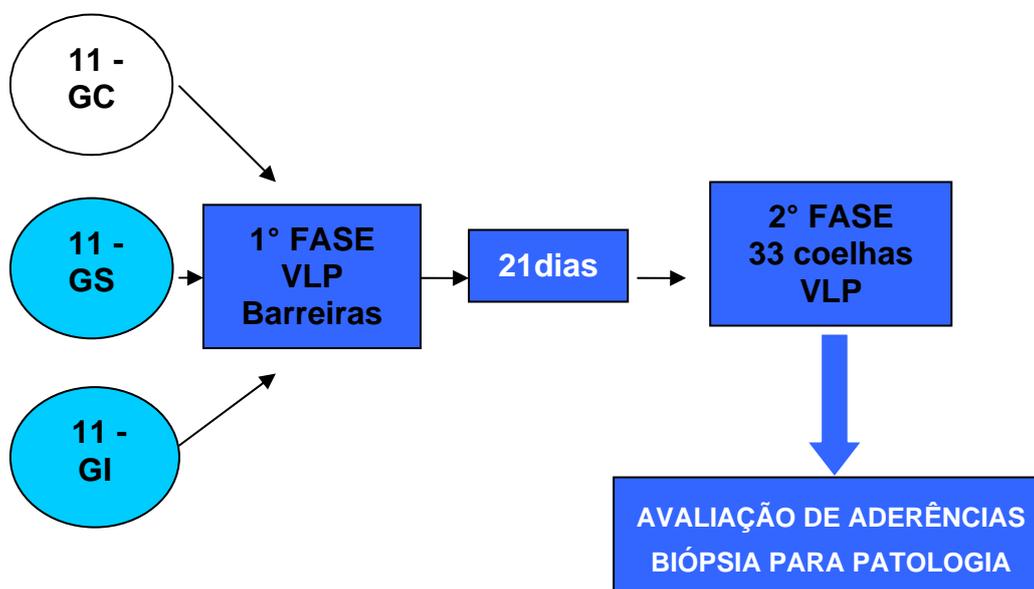


Figura 2: Fluxograma com detalhamento dos grupos

O primeiro grupo a realizar o experimento foi o de controle (GC); a seguir, os outros grupos (GS e GI) foram randomizados em blocos de animais, por sorteio, por um segundo examinador, para submeterem-se à colocação do método de barreira sem o conhecimento do cirurgião, na primeira e segunda fase do experimento.

4.4 PRIMEIRA FASE DO EXPERIMENTO

4.4.1 Anestesia^{34,41,42}

Foi estabelecido para a realização do experimento, um jejum pré-operatório de 3 horas.

Como medicações pré-anestésicas foram administradas: acepromazina (0,25mg/kg), midazolam (1mg/kg) e meperidina (5mg/kg), por via intramuscular, para sedação e analgesia. Transcorridos 10 minutos, foi realizada a tricotomia para o procedimento cirúrgico e o acesso da veia marginal da orelha para fluidoterapia (5ml/kg/h de cloreto de sódio 0,9%). Antes da indução anestésica, realizou-se oxigenioterapia a 100%, durante 5 minutos.

A indução anestésica foi realizada com isofurano 5%, com uso de máscara facial, sendo o animal intubado, sem visualização da traqueia. Houve fixação de tubo endotraqueal e conexão ao aparelho de anestesia Takaoka (Nikkei 2700) por meio de um sistema baraka. A monitoração anestésica foi realizada por um monitor multiparamétrico S/5TM (Datex – Ohmeda, GE Medical Sytemf), observando-se a frequência cardíaca e respiratória, a capnometria e oximetria.

A manutenção do plano anestésico foi feita com isofluorano a 3-4%, em ventilação espontânea, sendo realizada ventilação manual, quando necessária, mantendo a capnometria entre 35-45mmHg. Para manter a frequência cardíaca (<250bpm), foi administrado fentanil endovenoso (7,4 ug/kg). Realizou-se antibioticoterapia com enrofloxacino intramuscular (5mg/kg) (Figura 3).



Figura 3: Fotografia do início da anestesia de uma coelha

Após liberação do anestesista, o animal foi fixado em mesa cirúrgica, colocado sobre colchão aquecido, realizando-se fixação de placa de cautério, antissepsia com iodopolvedine a 1% e campos estéreis.

4.4.2 Cirurgia videolaparoscópica

As especificações dos equipamentos da torre de vídeo para o procedimento videolaparoscópico foram os seguintes:

- a) televisão (Sony®, modelo Triniton 21 polegas);
- b) insuflador de gás CO₂ sem aquecimento (Endoview®), acoplado com tubo de CO₂;
- c) câmera de vídeo (Endoview Digital®);
- d) fonte de luz fria (Endoview Xenon Ligth Souse®);
- e) gravador de DVD (Sony®).

O acesso da cavidade abdominal foi efetuado após realização do pneumoperitônio, por técnica de punção aberta, com introdução de um trocaterer de 10,0 mm, 1,0 cm abaixo do apêndice xifóide. Inicialmente, 1 litro/min de gás CO₂, até a cavidade encher com 1 litro, aumentando, depois, para 3 litros/min, mantendo pressão intra-abdominal de 10 mmhg. A ótica utilizada era de zero grau (10,0 mm; endoscópio Karl Storz 26033AP, série BP 06/CBE).

Feita a revisão do abdômen, sempre para descartar aderências prévias, patologias abdominais e gestação, colocavam-se outros dois trocateres, sob visão direta, em fossa ilíaca direita de 10,0 mm e a esquerda de 5,0 mm (Figura 4).



Figura 4: Fotografia do início da cirurgia videolaparoscópica de uma coelha

4.4.3 Indução das adesões peritoniais

4.4.3.1 Modelo de indução das adesões peritoniais

O modelo utilizado foi de lesão peritoneal da parede anterior, associado com cauterização da área cruenta.^{36,37,39}

A cirurgia padronizada foi ressecção de porção de peritônio de parede abdominal anterior (Figura 5), acima da prega vesical (2,0 cm) e à direita, medindo 24 mm x 12mm (Figura 6), medindo pela abertura de tesoura (Edlo-140990), seguida de cauterização (Figura 7), com eletrocautério monopolar Medsis (na potência 30w, coagulação média, 60w e intensidade 4), usando o gancho *hook*, em linha e em pontos de sangramento, mantendo, dessa forma, o campo operatório limpo, não possibilitando coágulos livres dentro da cavidade.

O procedimento para o grupo de controle foi finalizado ao término da cirurgia.



Figura 5: Fotografia da ressecção de porção do peritônio parietal

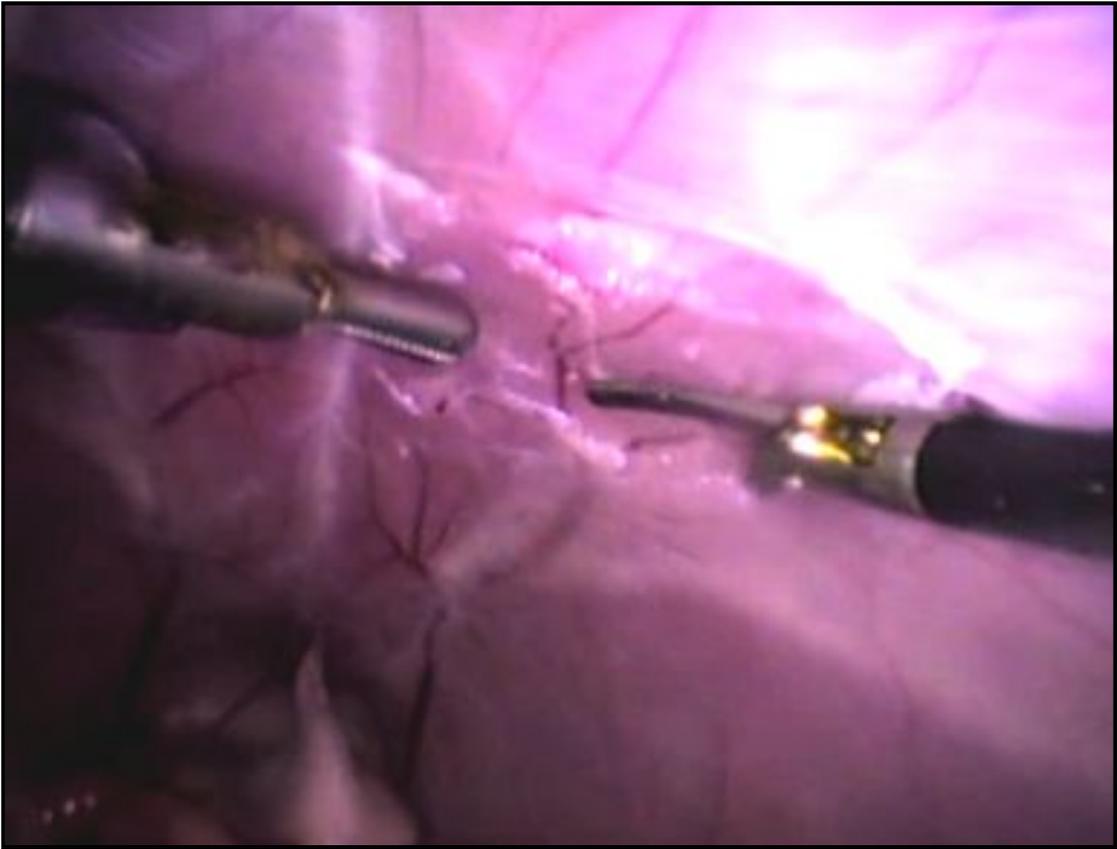


Figura 6: Fotografia da medição da ressecção de porção peritoneal

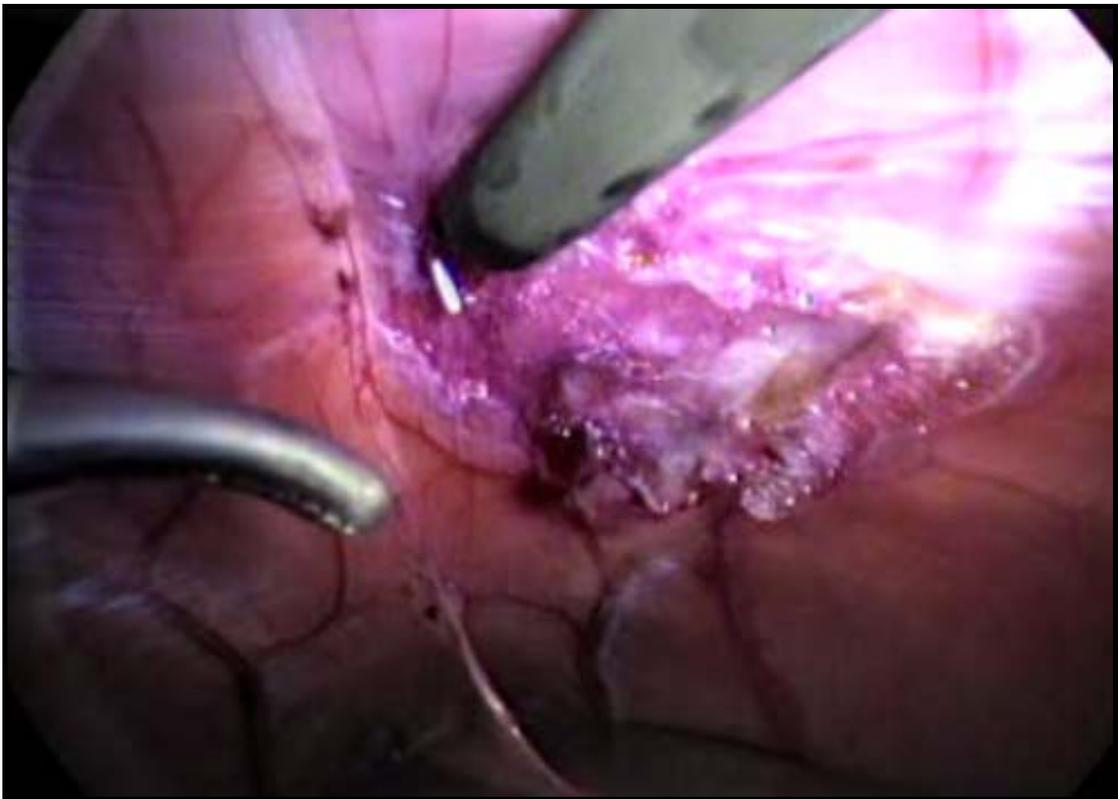


Figura 7: Fotografia da cauterização com eletrocautério monopolar

4.4.4 Utilização dos métodos de barreira

Nos outros grupos (GS e GI,) empregou-se o método de barreira, pelo trocater de 10 mm, na fossa ilíaca direita, com uso de redutor: no grupo Surgicel®, foi colocado um fragmento de Surgicel® (Figura 8), medindo 3,5 cm x 3,5 cm; no grupo Interceed®, um fragmento de Interceed® (Figura 9), medindo 3,5 x 3,5 cm, cobrindo toda a área de ressecção, verificando-se, a seguir a, sua fixação espontânea, sem colocação de pontos.



Figura 8: Fotografia da colocação de fragmento de Surgicel®



Figura 9: Fotografia da colocação de fragmento de Interceed®

Ao término do procedimento, o pneumoperitônio foi desfeito, lentamente, infiltrando-se a pele e a parede abdominal nos locais dos portais com bupivacaína (1,0 mg/kg). Fechados os planos do músculo, da aponeurose e da pele com sutura em plano único com fio mononilom 3-0, o curativo foi realizado com fita adesiva.

No pós-operatório, foram observados cuidados com a recuperação anestésica: os animais ficavam em caixas até estarem bem acordados, antes de voltarem para as suas gaiolas, quando, então, era liberada a dieta.

Para analgesia pós-operatória foi administrado tramadol SC (2mg/kg), repetido após 24 horas, seguindo-se cuidados diários de pós-operatório: aceitação de dieta, temperatura corporal e avaliação do comportamento, bem como observação da ferida operatória.

4.5 SEGUNDA FASE DO EXPERIMENTO

4.5.1 Escore de aderências

Após 21 dias, repetiu-se o protocolo de anestesia^{34,41,42} e a videolaparoscopia para verificar a presença ou ausência de aderências no local da cirurgia prévia (Figuras 10 e 11).

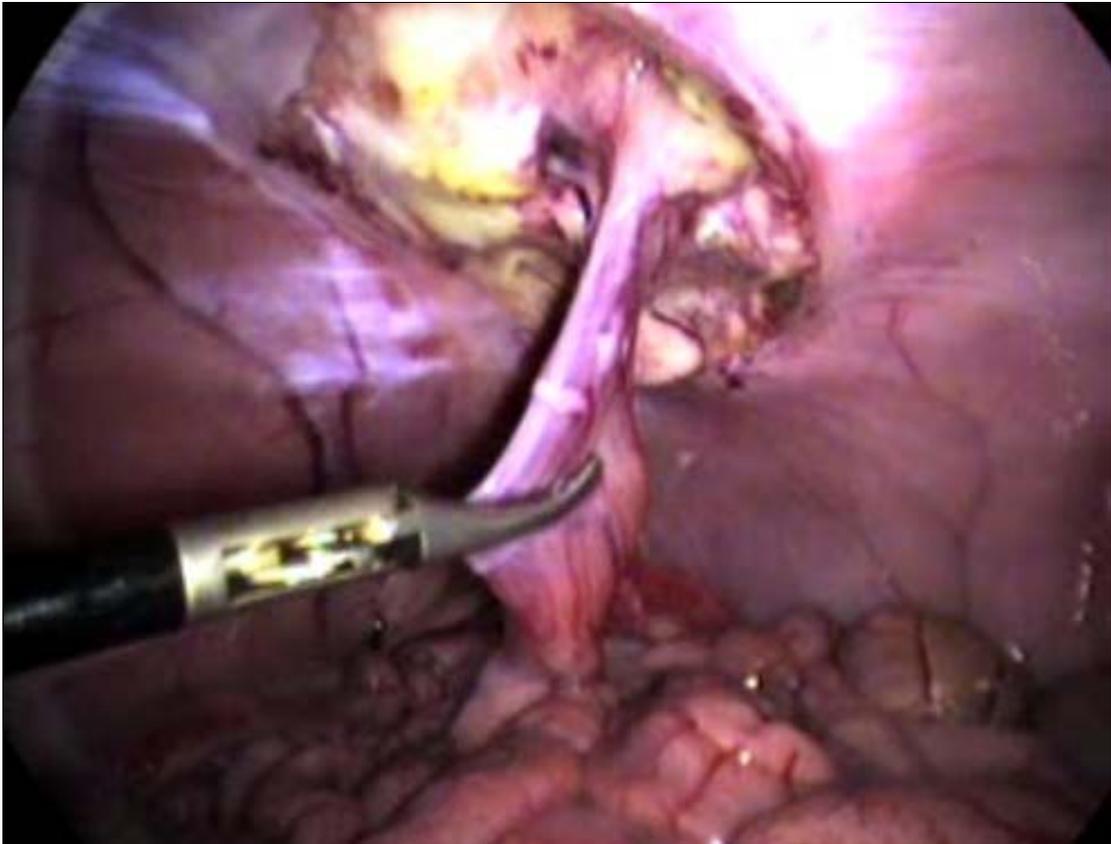


Figura 10: Fotografia mostrando presença de aderência no local da cirurgia prévia

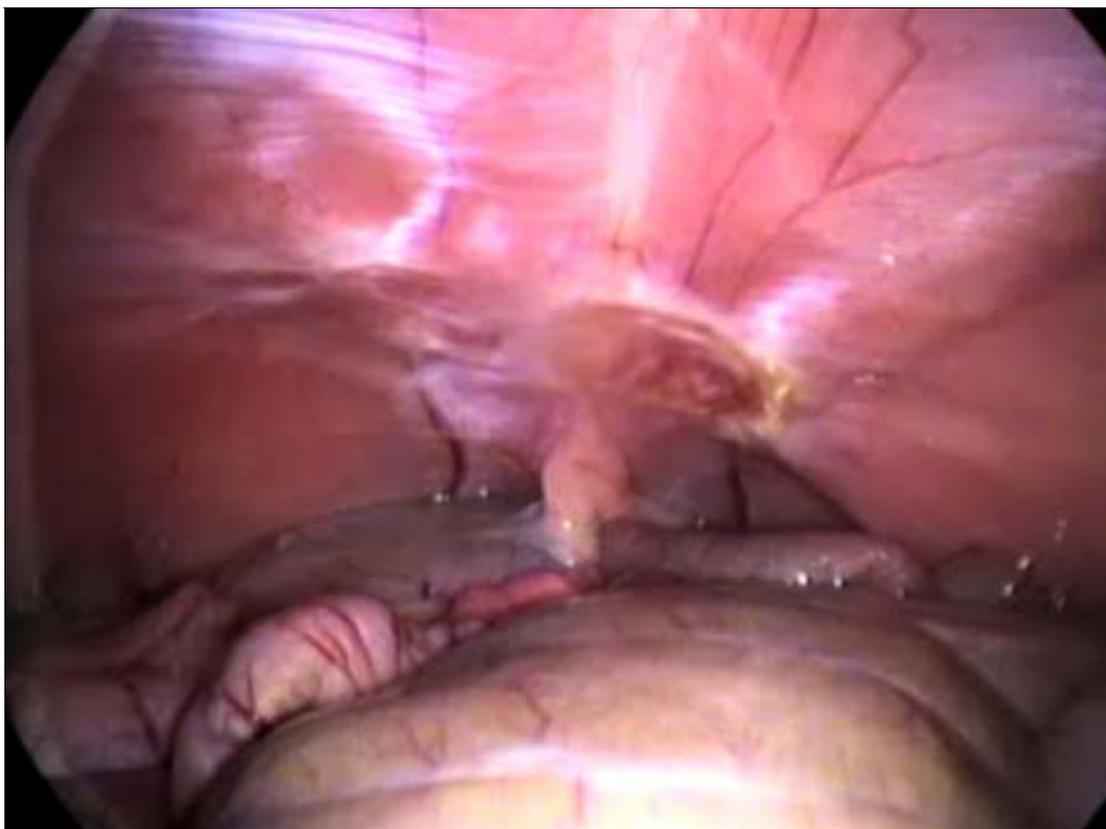


Figura 11: Fotografia mostrando ausência de aderência no local da cirurgia prévia

Na Tabela 1, apresentada a seguir, pode-se observar a classificação utilizada como escore de aderências, de acordo com *Diamond modificado*^{39,43}, apresentando o somatório de cada aspecto do tipo, tensão e extensão da aderência.

Tabela 1: Classificação de escore de aderências

Escore	0	1	2	3	4	Total
Tipo	ausente	Fina sem vasos translúcida	Densa sem vasos translúcida	Densa com pequenos* vasos	Densa com grandes vasos	
Tensão	0	Essencialmente independente	liberada com tração	Requer dissecação		
Extensão	0	Menos de 25% superfície	25-50% superfície	50-75% superfície	Mais de 75% superfície	

Nota: *vasos pequenos= vasos com calibre menor que a ponta da tesoura laparoscópica.

†vasos grandes=vasos com calibre igual ou maior que a ponta da tesoura laparoscópica.

Em seguida, realizou-se a biópsia (Figura 12), no local da cirurgia prévia, e a eutanásia com tiopental injetável.

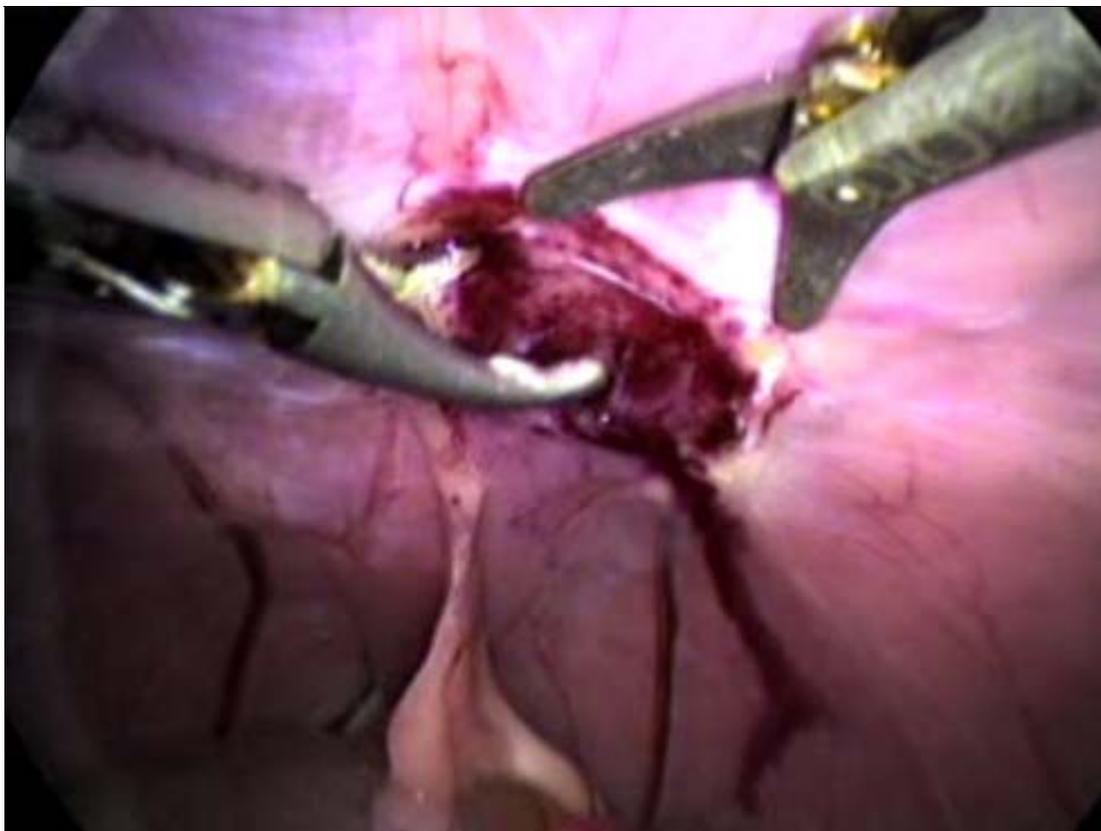


Figura 12: Fotografia de biópsia do local da cirurgia

O estudo histopatológico da biópsia foi realizado, utilizando-se a técnica de coloração hematoxilina-eosina. O patologista não conhecia a distribuição das barreiras entre os grupos, para a avaliação histopatológico.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Havendo 11 animais em cada grupo, foi possível detectar uma diferença, no percentual de aderências, de 60 pontos percentuais na frequência de aderências, considerando alfa igual a 0,05 e um poder de 80%.

As variáveis categóricas são descritas pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e comparadas pelo teste de qui-quadrado.

As variáveis quantitativas são descritas pela média e desvio-padrão, se a sua distribuição foi simétrica e comparada pelo Anova.

As variáveis quantitativas, com distribuição assimétrica, são descritas pela mediana, mínima e máxima, e comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis.

Foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha \leq 0,05$).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado com o número 06-531, pelo Grupo de Pesquisa de Pós Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com relação aos seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com Resolução Normativa 04/97 – Utilização de Recursos Financeiros em Projetos de Pesquisa.⁴⁰

5 RESULTADOS

Na segunda cirurgia, não foi encontrado resíduo macroscópico do material (Surgicel® ou Interceed®), na região da cirurgia ou em outro local do abdômen.

As medidas basais da amostra, o peso médio dos animais e os parâmetros anestésicos podem ser visualizados na Tabela 2. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Tabela 2: Parâmetros anestésicos e cirúrgicos

	Controle (DP†)	Surgicel® (DP†)	Interceed®(DP†)	ANOVA p
Peso*	3072,73 (253,34)	3245,45 (280,58)	3172,73 (244,02)	0,233
Pneumoperitônio‡	16,55 (4,18)	15,91 (3,96)	17,64 (4,99)	0,652
Frequência cardíaca(bpm)	229,2 (12,66)	217,83 (13,34)	224,37 (19,23)	0,235
Oximetria (%)	96,85 (1,17)	97,15 (0,9)	96,82 (0,94)	0,714
Capnometria (mmhg)	42,89 (4,26)	43,03 (3,62)	42,56 (4,52)	0,963
Número de animais	11	11	11	33

Nota: *Peso=peso medido em quilogramas
 †DP=desvio-padrão
 ‡Pneumoperitônio= tempo cirúrgico em minutos
 Teste Anova

Na segunda cirurgia, como pode ser visualizado a seguir, não foram encontradas diferenças estatísticas nos achados de formação de aderências (Tabela 3) e escore (Tabela 4) de aderências entre os três grupos (Figura 13).

Tabela 3: Aderências entre os grupos

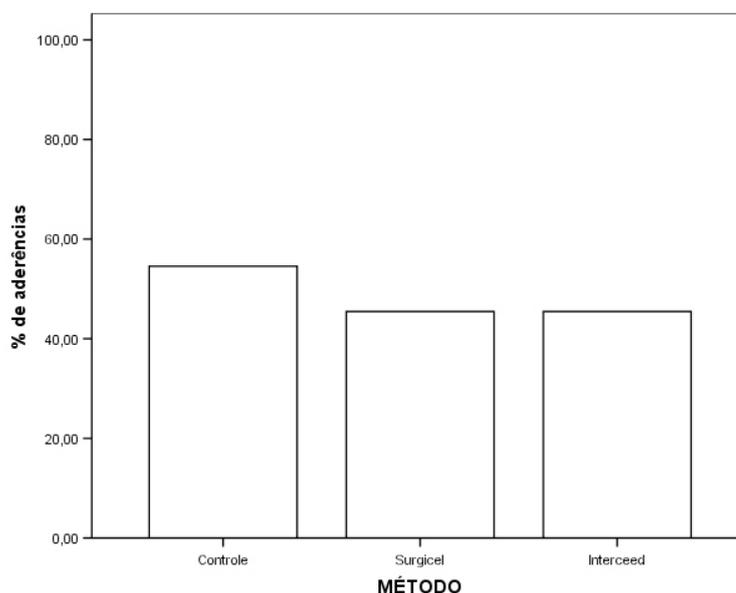
Método	Grupo controle	Grupo Surgicel®	Grupo Interceed®	p
Aderências(%)	6 (54,5)	5 (45,5)	5 (45,5)	0,886
Número de animais	11	11	11	33

Nota: Dados apresentados com n (%) Teste qui-quadrado - sem significância

Tabela 4: Escore de aderências entre os grupos

	Grupo controle (md†)	Grupo Surgicel® (md†)	Grupo Interceed® (md†)	p
Tipo	3 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-4)	0,711
Tensão	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,606
Extensão	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,784
Total*	6 (3-10)	6 (4-10)	5 (3-11)	0,868

Nota: *Total=soma para cada animal
†md=mediana (mínima – máxima)
Teste kruskal-Wallis

**Figura 13:** Gráfico sobre percentual de aderências por grupos

Como se observa nos dados apresentados, no grupo controle, havia 6 (54,5%) casos de formação de aderências. O escore total mediano de aderências encontrado foi 6 (mínimo de 3 e máximo de 10).

No grupo Surgicel®, havia 5 (45,5%) casos de formação de aderências. O escore total mediano de aderências encontrado foi 6 (mínimo de 4 e máximo de 10).

No grupo Interceed®, havia 5 (45,5%) casos de formação de aderências. O escore total mediano de aderências encontrado foi de 5 (mínimo 3 e máximo 11).

No estudo histopatológico, não houve diferença estatística significativa entre os

grupos. Todos os animais apresentavam inflamação no estudo histopatológico (Tabela 5) da biópsia no local da cirurgia prévia.

Tabela 5: Estudo histopatológico do local da cirurgia prévia

	Grupo controle	Grupo Surgicel®	Grupo Interceed®	p
Inflamação	11(100%)	11 (100%)	11 (100%)	1,000
Granulação*	7 (63,6%)	7 (63,6%)	6 (54,5%)	0,881
Sem colagenização	10 (90,9%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)	0,543
Granuloma†	9 (81,8%)	8 (72,7%)	10 (90,9%)	0,543

Notas: *Granulação= discreta ou ausência de granulação

†Granuloma = do tipo corpo estranho

Dados apresentados com n(%) Teste qui-quadrado - sem significância

A biópsia apresentava-se com tecido de granulação (Figura 14) discreta ou ausente em 7 (63,6%), no grupo controle; 7 (63,6%), no grupo Surgicel®; e 6 (54,5%), no grupo Interceed®.

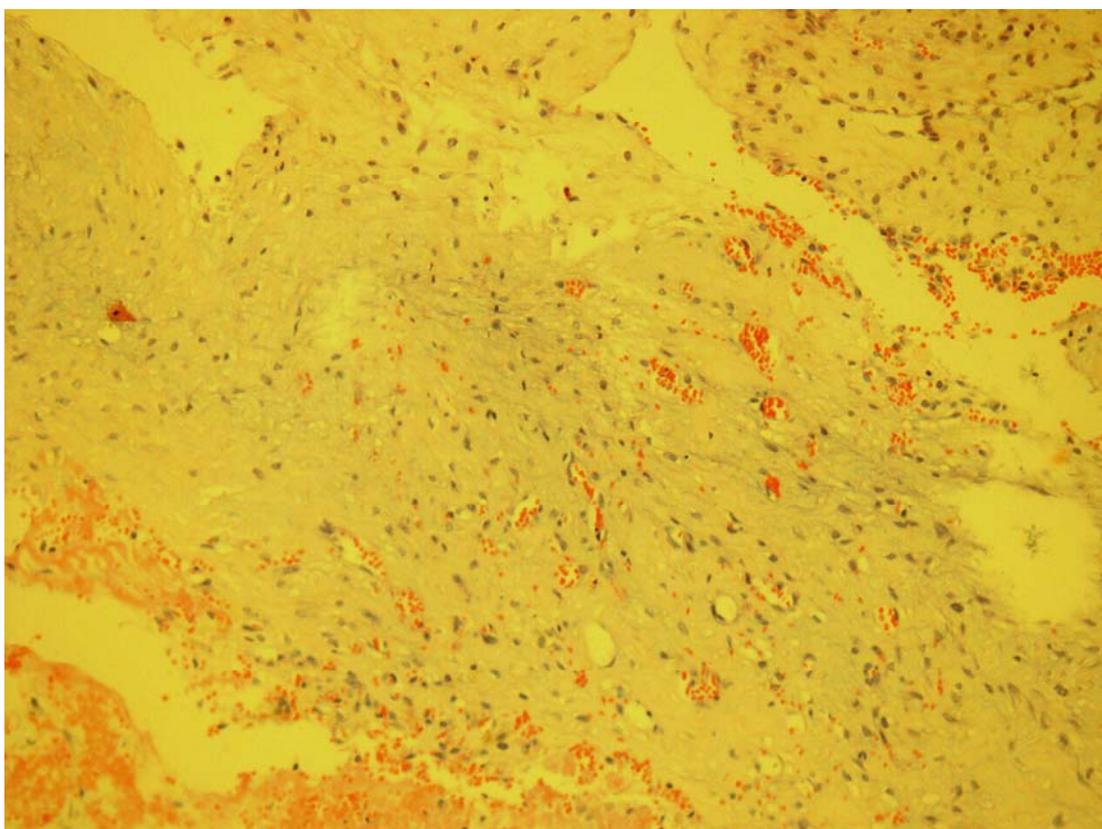


Figura 14: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia com tecido de granulação. Coloração HE (200x)

A maioria das biópsias apresentava-se sem colagenização: 10 (90,9%), no GC; 8 (72,7%), no GS; e 9 (81,8%), no GI.

O granuloma tipo corpo estranho foi encontrado em 9 casos (81,8%), no GC (Figura 15); em 8 (72,7%), no GS (Figura 16); e em 10 (90,9%), no GI (Figura 18). Na Figura 17 e 19, observa-se o resto de material da barreira Surgicel® e Interceed® em granuloma do tipo corpo estranho.

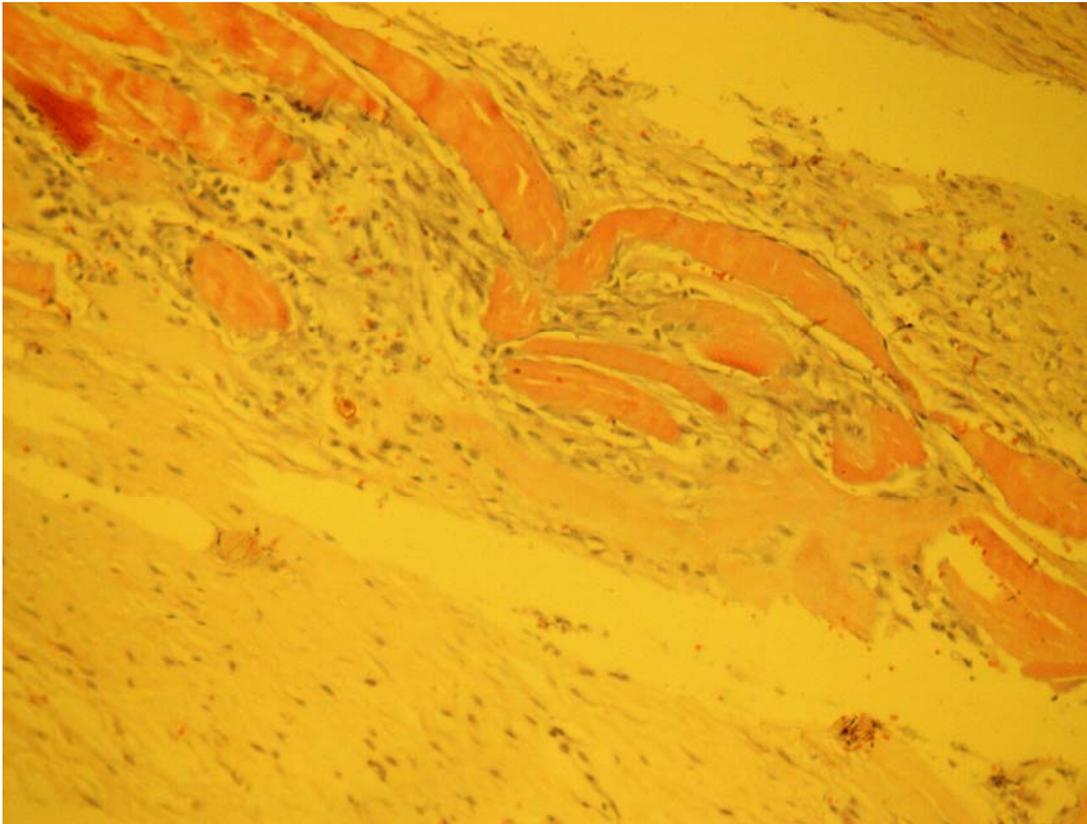


Figura 15: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo controle. Coloração HE (200x)

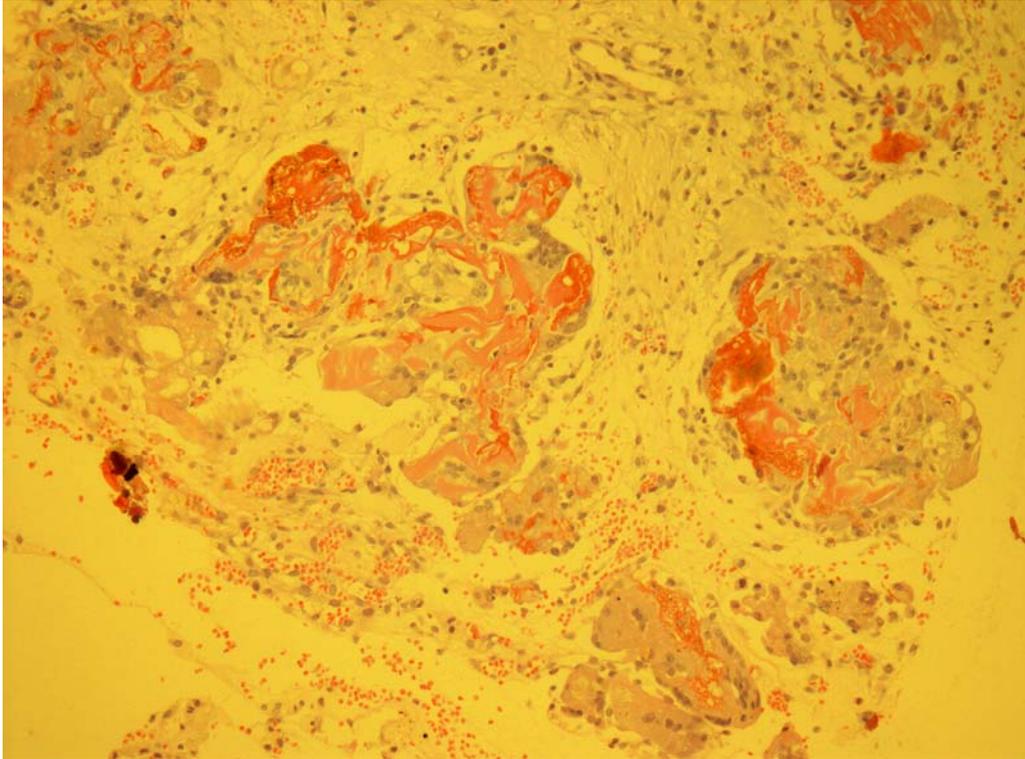


Figura 16: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Surgicel®. HE (200x)

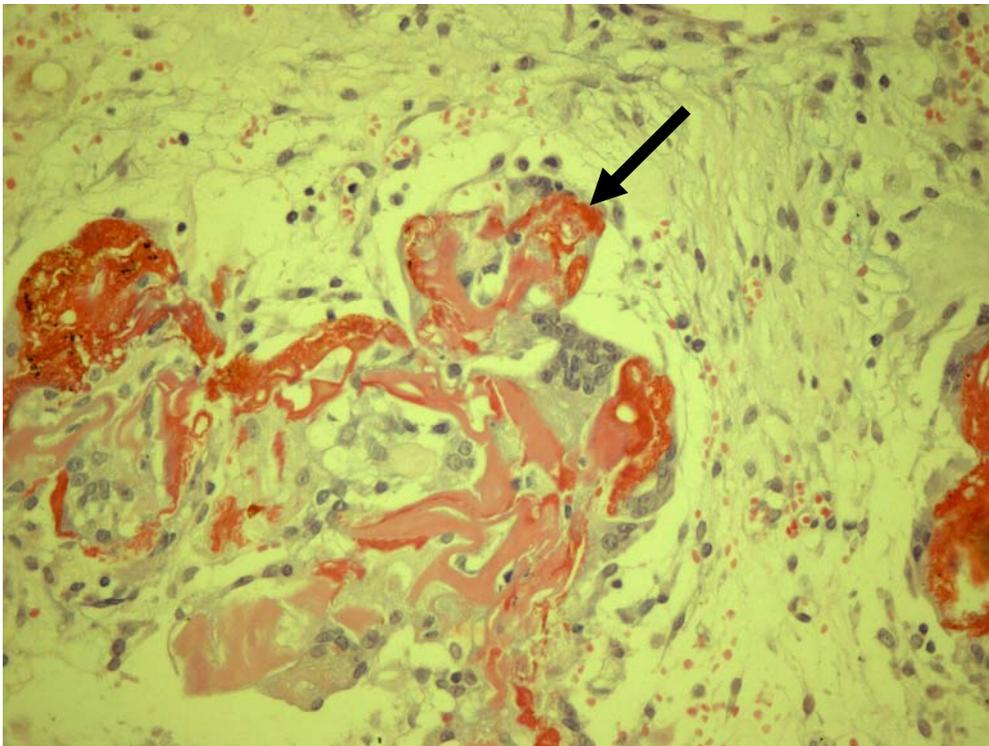


Figura 17: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Surgicel®. Controle HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Surgicel® em granuloma do tipo corpo estranho.

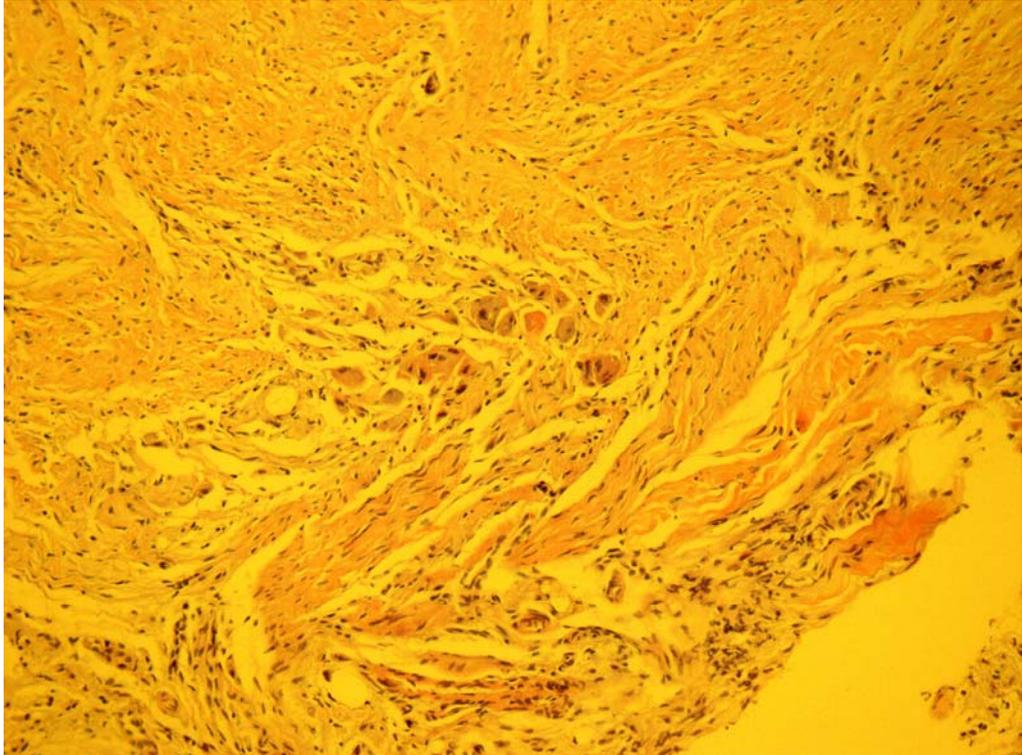


Figura 18: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Interceed®. Coloração HE (200x)

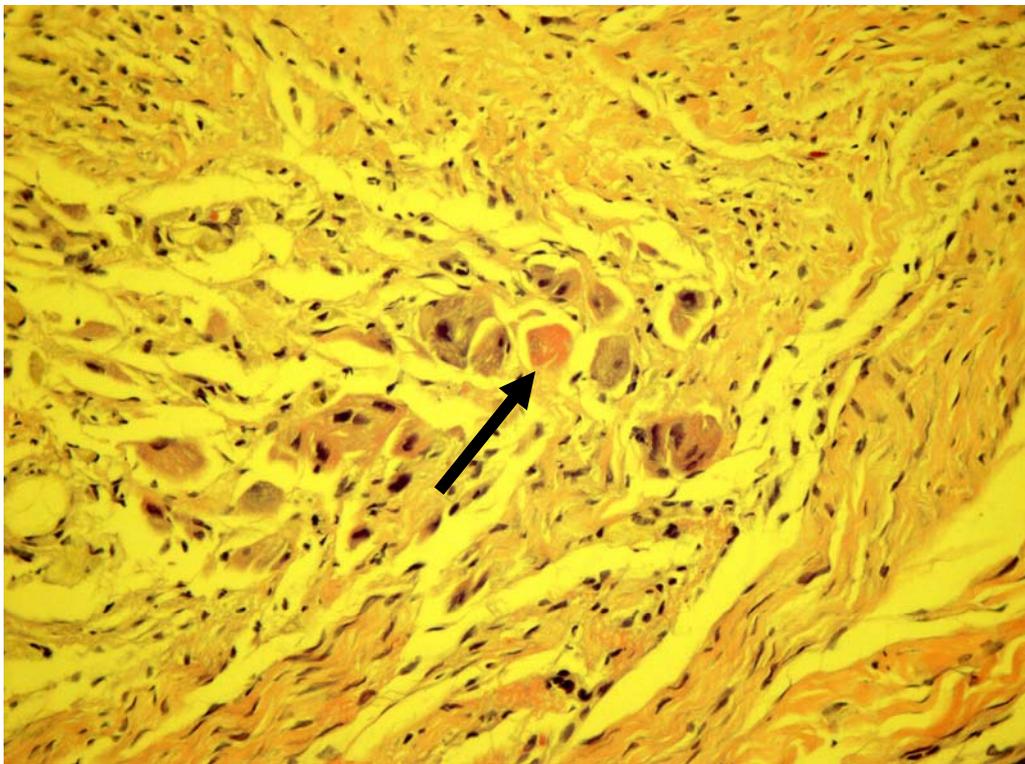


Figura 19: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do grupo Interceed®. Coloração HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Interceed® em granuloma do tipo corpo estranho.

6 DISCUSSÃO

Neste trabalho, buscou-se avaliar, por meio do modelo experimental de aderências pélvicas por videocirurgia em coelhas, a eficácia do uso dos métodos de barreira Surgicel® e Interceed®, na prevenção de aderências cirúrgicas, estabelecendo uma comparação entre eles e o grupo controle.

Existem inúmeros trabalhos avaliando vários métodos de barreira, inclusive o Surgicel® e Interceed®, todavia seus resultados não se apresentam conclusivos, mostrando-se, por vezes, contraditórios.^{1-4, 6-9,14,15,31} Não há estudos que evidenciam a real eficácia dos métodos de barreira na prevenção de aderências cirúrgicas.^{2,3,14,19}

Os resultados encontrados neste trabalho são contrários em relação a vários estudos em modelos animais com o Surgicel®¹⁶⁻¹⁸ e Interceed®^{18,32,33,44,45}, que demonstraram redução do percentual de aderências entre os grupos comparados. Neste estudo experimental em coelhos, por videolaparoscopia, não houve diferença ao usar os métodos Surgicel® e Interceed®, ocorrendo, no grupo controle, 6 (54,5%) casos de formação de aderências, para 5 (45,5%) no grupo Surgicel®, e 5 (45%) no grupo Interceed®. Não houve relevância clínica, pois ocorreu diminuição de um ponto percentual. Também não houve diferença no escore total mediano entre os grupos. O escore máximo de aderências poderia chegar a 11, mas, em média, foi até 6, em todos os grupos. Parece que os métodos de barreira utilizados neste experimento por videolaparoscopia não mudaram fatores etiológicos da formação das aderências.

Alguns estudos iniciais com o Surgicel® mostravam, também, diminuição das aderências, mas não eram conclusivos.^{16,17} Galan et al., em 1983, demonstraram que o Surgicel® diminuiu o escore de aderências, após cirurgia com sutura em modelo animal, não eliminando, todavia, a formação de 17 aderências.¹⁷ Primeiramente, o percentual de aderências entre os grupos não foi apresentado, mas somente o escore. O autor usou o próprio animal como controle dele mesmo, um grupo de 10 animais, o corno uterino com sutura com fio Dexon S 8-0, com e sem Surgicel®, e outro grupo de animais, no corno uterino, com sutura com fio Vicryl 8-0, com e sem Surgicel®. Este experimento foi realizado sem escolha aleatória dos animais não randomizados, não foi cegado para a intervenção entre os grupos e

entre os locais de controle, assim como não foram feitas as medidas das variáveis basais para comparação entre os grupos. A sutura do corno uterino foi realizada com microscópio, porém a avaliação da presença de aderência e do escore não foi avaliada com lente de aumento, sabendo que há uma anatomia diminuída na pelve da coelha, com peritônio em bandas, criando viés de aferição, por confusão do avaliador quanto à presença ou não de aderências. Há, provavelmente, vieses de aferição neste experimento.

Shroder et al., em 1982, não evidenciaram efetiva prevenção de aderências peritoniais com o uso de Surgicel®, Spongostan® e Dextran® 70, em modelo animal.¹⁶ Foi um estudo experimental em ratos, randomizado para todas as intervenções, com grupo controle, mas sem cegamento e sem medida das variáveis basais, e o local da cirurgia foi sem exame microscópico.¹⁶

Ates et al., em 2007, compararam o Interceed® e dupla folha de Surgicel®, em cirurgia laparotômica, com injúria em ovários bilateralmente, encontrando redução na formação de aderências, mas não eliminação das mesmas.¹⁸ O escore macroscópico de aderências do grupo controle foi significativamente maior. Não comentam, nesse trabalho, a porcentagem de aderências entre o grupo controle, comparado com os ovários que foram cobertos com as barreiras. Também foi feita comparação entre grupos de animais: primeiro o grupo controle fez o procedimento, em ambos os ovários, para demonstrar a formação de aderências e, posteriormente, outro grupo de animais fez o mesmo procedimento, randomizados para o uso de Interceed® e a dupla folha de Surgicel® em cada ovário. Ocorreu a mesma dúvida sobre o local da realização do procedimento. Analisando os seus achados, encontra-se o mesmo percentual de aderências nos ovários com Interceed® (7 entre 13/46,5%) ou com Surgicel® (7 entre 13/46,5%). Estes resultados são semelhantes aos encontrados no presente estudo.

A maioria dos estudos experimentais sobre adesões foram com ratos ou com coelhos, em lesão na área dos ovários, ou no útero, em locais onde o peritônio cobre essas estruturas em “bandas”, simulando uma aderência entre os órgãos pélvicos.¹⁶⁻¹⁸ Fica a incerteza acerca da realidade desses fatos, se o que é analisado, nesses trabalhos, possui informação científica.

Os experimentos em animais e em humanos, com métodos de prevenção de aderências, têm, em sua maioria, uma metodologia insuficiente, não randomizados, não cegados para a intervenção e descrevem pequenos percentuais de diferença entre os grupos

como sendo significativos e considerando clinicamente relevantes, principalmente em relação ao escore de aderências.^{12,14,15,19} O mais importante é a real diminuição do percentual de aderências entre os grupos com intervenção e o grupo controle.

Vários animais têm sido usados para investigação de formação de adesões, como os ratos, os coelhos e os cachorros.³⁸ O rato apresenta, como vantagem, a semelhança genética (raça). Todavia é tão pequeno que aumenta o custo de procedimentos endoscópicos. O coelho, por sua vez, proporciona um modelo de animal favorável para a formação de adesões, principalmente, pela sua adaptabilidade aos complexos procedimentos videolaparoscópicos com o equipamento convencional^{9,37,38}, equipamentos estes que se encontram disponíveis no Centro de pesquisa do HCPA. Embora o potencial fibrinolítico do peritônio seja variável entre as espécies de animais, e no coelho, há mais ativação do plasminogênio do que no rato e, dessa forma, ocorrem menos aderências em modelos animais em coelhos do que em ratos.³⁷

Em referência à amostra com o número fixo de animais, o poder deste estudo é de 80% para detectar uma diferença de 60 pontos percentuais entre o percentual de aderências do grupo controle e os outros dois grupos. Mesmo sendo importante o objetivo do trabalho, por razões éticas, o pesquisador deve ser capaz de realizá-lo com um número mínimo de animais, necessários para a obtenção de respostas às indagações que originaram a pesquisa.^{18,40}

A realização do primeiro experimento com o grupo controle foi, justamente, para saber se o modelo experimental videolaparoscópico padronizado de injúria peritoneal, em particular, causou aderências, pois, para alguns autores, havia a referência de pouca aderência por videolaparoscopia.^{18,21-24}

O local escolhido para o procedimento de injúria, na pelve da coelha, foi na parede abdominal pélvica anterior, distante dos órgãos da pelve, pois, no estudo piloto, na avaliação da anatomia do coelho, havia sempre bandas de peritônio entre o ovário, útero, trompas e ligamentos pélvicos, sendo muito difícil diferenciar de aderências prévias ou anatomia normal do coelho. Além disso, em experimento para avaliação de formação de aderências após sutura no ovário, houve a utilização de microscopia pela pequena dimensão das estruturas.^{17,46} As dimensões dos procedimentos na videolaparoscopia são aumentadas. O modelo animal de coelho para avaliação de aderências, em órgãos pélvicos por videolaparoscopia, continua a impressão de que os procedimentos realizados em ovários, trompas e útero são previsíveis de confundimento pelas bandas de peritônio nestes órgãos. O local das aderências em sua

totalidade, nos três grupos, foi na bexiga, provavelmente, porque é o órgão mais próximo do local onde foi realizada a cirurgia, longe das estruturas da pelve, diminuindo o viés de aferição.

Salienta-se que o tipo de injúria peritoneal escolhida – ressecção e cauterização com energia monopolar – era importante para a obtenção de um modelo, realmente, com prováveis aderências.³⁶ A presença de injúria ao peritônio parietal (ressecção), com posterior cauterização muscular (injúria térmica), é um agravante para a formação de aderências.³⁷ Isoladamente, a injúria do peritônio parietal parece ser insuficiente para induzir severa formação de aderências sem a adição de injúria muscular ou isquêmica.³⁷ O modelo de ressecção peritoneal, com posterior cauterização com energia monopolar por videolaparoscopia, corresponde a uma injúria intensa³⁷ ao peritônio, tanto que se formou aderência em mais de 50% dos animais do grupo controle. É justificável, porque havia necessidade de um modelo cirúrgico laparoscópico com intensa injúria tecidual, assim como grande reação inflamatória, desencadeando os mecanismos fisiológicos de reparações teciduais que levam à formação de aderências, podendo, assim, realizar a aferição de métodos de barreiras.³⁷

A segunda cirurgia ocorreu 21 dias após, encontrando-se a maioria das cicatrizes já recoberta por mesotélio, havendo discreta ou ausência de tecido de granulação, acompanhada de ausência de colagenização em quase todos os animais de todos os grupos. Por esse motivo, a aferição da formação de aderências ocorreu em tempo hábil, com as lesões já cicatrizadas e revestidas pelo mesotélio, não havendo, assim, risco de mais aderências.

Tão diversas como as maneiras de indução de aderências, também são os métodos de avaliação das aderências, ou seja, cada autor criou um modo próprio de quantificar as aderências.^{39,40,45} O que se observa é uma grande dificuldade quanto à avaliação. O importante é lembrar que só se avaliam os pontos de indução, não fazendo parte da mesma as aderências que se formam sobre a incisão da laparotomia ou portais dos trocateres.³⁹

A videolaparoscopia tem vantagens para os pacientes, considerando-se uma técnica com menor reação inflamatória; no animal, as adesões também ocorrem em menor quantidade pela videolaparoscopia, mas ainda ocorrem.^{21,22,47} Como a visão das estruturas é ampliada, neste modelo animal, foi essencial a segunda videolaparoscopia para diminuir o viés de

aferição, com o animal ainda vivo, em condições de avaliação da rede vascular das aderências.

Sobre o estudo histopatológico, no local da cirurgia prévia, todos os animais apresentavam resposta inflamatória no estudo histopatológico. A biópsia apresentava-se com tecido de granulação discreto ou ausente em 7 (63,6%), no grupo controle; 7 (63,6%), no grupo Surgicel®; e 6 (54,5%), no grupo Interceed®.

A maioria das biópsias apresentava-se sem colagenização: 10 (90,9%), no GC; 8 (72,7%), no GS; 9 (81,8%), no GI. Se os métodos de barreira funcionassem, ter-se-ia menos tecido de granulação e, assim, menos fibrose (colágeno maduro), além de menos aderências nos grupos do experimento.

Os granulomas do tipo corpo estranho ocorreram em todos os grupos: 81,8% (9), no grupo controle; 72,7% (8), no grupo Surgicel®; e 90,9% (10), no grupo Interceed®. Na formação da cicatriz, também ocorreram granulomas do tipo corpo estranho, principalmente, quando houve lesão de tecido adiposo (lipogranuloma). Como o procedimento cirúrgico padronizado, neste experimento, também incluiu injúria térmica em parede abdominal junto do músculo e células adiposas, há uma lógica para o aparecimento do granuloma tipo corpo estranho.

Grow et al. sugeriram que a migração das barreiras poderia ocorrer depois de sua aplicação, reduzindo, assim, a sua efetividade.⁴⁸ No entanto, no exame microscópico das amostras, identificaram-se restos do Surgicel® e Interceed® nas cicatrizes. Este achado afasta a possibilidade de deslocamento das barreiras.

Foram retirados três animais do estudo que foram substituídos por outros, mantendo o número fixo da amostra e o desconhecimento da distribuição dos animais com barreira para o cirurgião. Um dos animais, no segundo dia do pós-operatório, iniciou com infecção nas patas, dor e dificuldade de deambular, sem se alimentar, necessitando de uso de antibiótico para tratamento. Os outros dois animais apresentaram secreção na ferida operatória do trocarer de 10 mm em fossa ilíaca direita, inapetência e emagrecimento, no quarto dia pós-cirurgia, sendo feito diagnóstico após eutanásia de transfixação de ponto em alça intestinal, no local do fechamento do portal de 10 mm, em fossa ilíaca direita da parede abdominal. O método de barreira utilizado nestes animais foi o Surgicel®.

O investimento em estudos pela indústria farmacêutica é muito grande, sempre surgindo uma nova substância adjuvante, na prevenção de aderências, logo divulgada por periódicos médicos, mas com comprovação científica pouco sustentada, com ensaio clínico randomizado com metodologia deficiente, principalmente, por ser de difícil uso em humanos, necessitando de uma segunda cirurgia para avaliação ou, então, de anos de observação para tornar o material seguro e eficiente para uso em cirurgia ginecológica corrente.⁴

Em todos os estudos em humanos com métodos de barreira, a aceitação dos eventos é temperada por dados de incorreta metodologia, poder insuficiente e com período de seguimento pequeno, considerando a severidade das aderências como ponto primário.^{12,14,15} Os resultados de estudos animais e humanos não são apenas comparáveis porque a extrapolação do modelo animal para os humanos é incerta, mas também porque o mesmo sistema rigoroso de avaliação não é aplicado.

Na verdade, a maioria dos dados sobre a eficácia dos vários meios de prevenção de aderências pós-operatórias é obtida a partir da experimentação em estudos com animais onde aderências são avaliadas, rigorosamente, por meio de exames de necropsia. A avaliação de aderências, em estudos clínicos, é extremamente difícil, uma vez que requer uma segunda laparoscopia ou laparotomia.^{2,21} Esse último fato é enganoso, pois muitas pacientes são assintomáticas a despeito das aderências densas, e outras, com uma simples banda, podem desenvolver obstrução intestinal. Assim, o sistema de escore permanece inválido para correlacionar entre as extensas aderências e a clínica da paciente. Também nem todas as aderências cirúrgicas vão ser sintomáticas e originar obstruções intestinais no futuro.⁴

Neste experimento, foi controlado somente o tempo de pneumoperitônio e mantida a pressão intra-abdominal em 10 mmhg, sem diferenças entre os grupos controle, Surgicel® e Interceed® para formação de aderências. Binda et al., em 2006, relataram que o efeito da dessecação e a da temperatura do gás, o tempo do pneumoperitônio e a pressão intra-abdominal influenciam na formação de aderências durante a videolaparoscopia. O mecanismo responsável para a indução das aderências seria a hipóxia peritoneal.⁴⁷

Ainda existem fatores na formação de aderências a esclarecer, como a multivariabilidade interanimal, inclusive nos humanos, pela variedade genética ou resposta inflamatória diferente desencadeada por hormônios ou citocinas.^{2,4,49}

Estudos futuros são, ainda, necessários para poder validar o uso de métodos de barreira como rotina em cirurgia pélvica, ficando a técnica cirúrgica meticulosa o mais importante na prevenção de formação de aderências.²⁻⁴

Embora os dados obtidos em experimentos animais não possam ser diretamente transferidos para seres humanos, o modelo animal permite a distribuição aleatória entre os grupos e a formação de um grupo controle apropriado, o que nem sempre é possível conseguir numa pesquisa clínica onde muitos obstáculos estão presentes.⁴⁷

Ainda não há método de prevenção de aderências para uso em cirurgias laparoscópicas. Existem algumas evidências em revisões sistemáticas, todavia não justificam o seu uso em qualquer cirurgia ginecológica.^{3,12,14}

Pelos dados obtidos neste trabalho, não há evidência de que os métodos de barreira Surgicel® e Interceed® previnam aderências cirúrgicas, no modelo experimental, por videolaparoscopia em coelhas, assim como não há indicação específica de um deles para maior proteção quanto à formação de aderências.

7 CONCLUSÕES

Não houve diferença estatística significativa na utilização de métodos de barreira: Surgicel® e Interceed®, na prevenção de formação de aderências por videolaparoscopia.

FONTES DE FINANCIAMENTO

O projeto foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA.

8 REFERÊNCIAS

1. Sutton C. Adhesions and their prevention. *Roy Coll Obstet Gynaecol.* 2005;7:168-76.
2. Nappi C, Di Spiezio, Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update.* 2007;13(4):379-94.
3. Preventing adhesions in gynecologic surgery [database on the Internet]. DeCherney A H, Falcone T, Sandy JF, 2008 [cited *UptoDate®*]. <http://www.uptodate.com/home/store/index.do>
4. Harris D, Topley N. Peritoneal adhesions. *British Journal of Surgery.* 2008;95:271-2.
5. Monk B, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynaecological surgery: clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:1396-403.
6. Boland M, Weige RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res.* 2005;132:3-12.
7. Diamond M, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod.* 2001;7(6):567-76.
8. Cheong Y, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke I D. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod.* 2001;7(6):556-66.
9. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod.* 2001;7(6):577-9.
10. diZerega G, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod.* 2001;7(6):547-55.
11. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, Diamond MP, Block K, diZerega G. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1450-6.
12. Farquhar C, Vandekerckhouse P, Watson P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for adhesions after surgery for subfertility. *The Cochrane Library.* 2006(1). [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2000;(2):CD000475
13. Dowson H, Bonog JJ, Lovell DP, Worthington TR, Karanjia ND, Rockall TA. Reduced adhesion formation following laparoscopic versus open colorectal surgery. *Br J Surg.* 2008;95(7):909-14.
14. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *The Cochrane Library.* 2009(1). [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2008 Apr 16;(2):CD000475
15. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *The Cochrane Library.* 2009(6). [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2006 Jan 13;(2):CD001298
16. Schroder M, Willumsen H, Hart Hansen JPH, Hansen OH. Peritoneal adhesion formation after the use of oxidized cellulose (surgigel) and gelatin sponge (spongostan) in rats. *Acta Chir Scand.* 1982;148(7):595-6.

17. Galan N, Leader A, Malkinson T, Taylor PJ. Adhesion prophylaxis in rabbits with surgicel and two absorbable microsurgical sutures. *J Reprod Med.* 1983;28(10):662-4.
18. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(1):12-7.
19. Metwally M, Cheong Y, Li TC. A review of techniques for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(4):345-52.
20. Parker W. Uterine myomas: management. *Fertil Steril.* 2007;88(2):255-71.
21. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. *Surgery Endosc.* 2004;18:898-906.
22. Garrard C, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surgery Endosc.* 1999;13:10-3.
23. Marana R, Luciano AA, Muzii L, Marendino VE, Mancuso S. Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: A randomized trial in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):861-4.
24. Luciano A, Maier DB, Koch EI, Nulsen JC, Whitman GF. A Comparative Study of Postoperative Adhesions Following Laser Surgery by Laparoscopy Versus Laparotomy in the Rabbit Model. *Obstetrics & Gynecology.* 1989;74(2):220-4.
25. Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery.* 2008;140:108-12.
26. Hurst S, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity.* 2001;14:705-14.
27. Yesildaglar N, Ordoñez JL, Laermans I, Koninckx PR. The mouse as a model to study adhesion formation following endoscopic surgery: a preliminary report. *Hum Reprod.* 1999;14(1):55-9.
28. Diamond MP. Clinical Trial of an Anti-Adhesion Adjuvant. In: Becker KM, White JJ, editors. *Clinical Evaluation of Medical Devices: Principles and Case Studies.* 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2005. p. 233-40.
29. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg.* 2001;18:260-73.
30. Ellis H. Intraabdominal and Postoperative Peritoneal Adhesions. *J Am Coll Surg.* 2005:643-4.
31. Menguellat S, Collinet P, Cosson M, Mariette C, Triboulet J, Vinatier D. Interest in agents for adhesion prevention after gynecologic surgery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(4):290-6.
32. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril.* 1998;68(1):132-7.

33. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4):512-5.
34. Rosa Junior A, Trindade MRM, Shemes TF, Tavares WC. Influência da abordagem cirúrgica (videolaparoscopia versus laparotomia) na gestação de coelhas prenhes. *Acta Cir Bras.* 2003;18(4):337-41.
35. Parker J, Sinaii N, Segars JH, Godoy H, Winkel C, Stratton P. Adhesion formation after laparoscopic excision of endometriosis and Lysis of adhesions. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1457-61.
36. Hirota Y, Tsukada K, Nishio E, et al. Postoperative adhesion formation after laparoscopic uterine horn resection in a porcine model: comparison of five instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:581-5.
37. Ozel H, Avsar F, Topaloglu S, Sahin M. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. *Wound Rep Reg.* 2005;13:358-64.
38. Ordoñez JL, Dominguez J, Evrard V, Koninckx PR. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Reprod.* 1997;12(12):2654-7.
39. Biondo-Simões MLP, Santos LOM. Modelos experimentais de aderências peritoniais. In: Rhoden LE, Rhoden CR, editors. *Princípios e Técnicas em Experimentação Animal.* 1st ed. Porto Alegre: UFRGS EDITORA; 2006. p. 221-34.
40. Guide for the care and use of laboratory animals. In: Institute of laboratory animal research. National Research Council, Whashington, DC. 1996.
41. Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. In: Fish R, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ, editors. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals.* 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2008. p. 299-333.
42. Morgan T, Glowaski MM. Teaching a New Method of Rabbit Intubation. *Lab Anim Sc.* 2007;46:32-6.
43. Diamond MP, Daniell JF, Martin DC, Feste J, Vaughn WK, Mclaughlin DS. Tubal Patency and pelvid adhesions at early second-look laparoscopy following intraabdominal use of the carbon dioxide laser: initial report of the intraabdominal laser study group. *Fertil Steril* 1984;42:717-23.
44. Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril.* 2006;86(3):1266-76.
45. Marana R, Catalano GF, Caruana P, Margutti F, Muzii L, Mancuso S. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using interceed after ovarian surgery: a randomized trial in the rabbit model. *Hum Reprod.* 1997;12(9):1935-8.
46. Oliveira M, Gonçalves MDC, Jamel N, Alves PC. Grau de Aderência após Ressecção Parcial e Reconstituição do Ovário. *RBGO.* 2001;23(6):365-70.
47. Binda M, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril.* 2006;86(1):166-75.
48. Grow D, Seltman HJ, Coddington CC, et al. The reduction of post-operative adhesions by two different barrier methods versus control in cynomolgus monkeys: A prospective, randomized, crossover study. *Fertil Steril.* 1994;61:1141-6.

49. Molinas C, Binda MM, Campo R, Koninckx PR. Adhesion formation and interanimal variability in a laparoscopic mouse model varies with strains. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1871-4.

9 ARTIGO EM PORTUGUÊS

MÉTODOS DE BARREIRA NA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS

EM VIDEOLAPAROSCOPIA:

ESTUDO EXPERIMENTAL EM COELHAS¹

Rosi Pereira Balbinotto^I, Ana Lucia Letti Muller^{II}, André Gorgen Nunes^{III}, Rodrigo Da Silva^{III}, Fabíola Schons Meyer^{IV}, Carlos Thadeu Schmidt Cerski^V, Manoel Roberto Maciel Trindade^{VI}.

Serviço de Cirurgia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.¹

- I MD, Médica ginecologista e obstetra do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- II MD, PhD, Médica ginecologista e obstetra do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- III Estudante da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- IV Médica veterinária da Unidade de Experimentação Animal do Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- V MD; Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- VI MD; PhD, Professor, chefe do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência:

Rosi Pereira Balbinotto
Rua Lucas de Oliveira 909/803, Porto Alegre - RS.
Telefone: 55 51 3333 3364
e-mail: rosi.balbinotto@terra.com

RESUMO

Introdução: A aderência cirúrgica tem sido encontrada em 56% a 100% das pacientes em uma segunda laparotomia, depois de uma cirurgia ginecológica. Há vários estudos sobre o benefício dos métodos de barreira para diminuição do aparecimento das aderências pós-cirúrgicas, no entanto não são conclusivos. O uso de substâncias em videolaparoscopia, na prevenção de aderências, suscita, ainda, estudos com maior rigor metodológico para a sua indicação.

Objetivo: Avaliar a eficácia entre métodos de barreira na prevenção de aderências pélvicas, em videolaparoscopia, em um modelo experimental, comparando o uso de Surgicel® e Interceed® com o grupo controle.

Métodos: Estudo experimental controlado para a intervenção, realizado no Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram utilizadas 33 coelhas brancas (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia, adultas (entre 5 e 7 meses), saudáveis e não prenhas. Após anestesia geral, com os animais intubados, realizaram-se procedimentos padronizados videolaparoscópicos que consistiam em indução de adesões em parede abdominal anterior por ressecção de fragmento peritoneal e cauterização com monopolar, mantendo o campo operatório sem coágulos. No grupo controle, foi realizada a cirurgia, sendo os outros grupos - Surgicel® e Interceed® - randomizados para o emprego do método de barreira. Após 21 dias, repetida a videolaparoscopia, sob anestesia geral, verificou-se a presença de aderência e escore das mesmas, realizando biópsias do local da cirurgia em todos os grupos.

Resultados: Não foram encontradas diferenças estatísticas nos achados de formação de aderências e escore de aderências entre os três grupos. No grupo controle, havia 6 (54,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 6 (3-10). No grupo do Surgicel®, 5 (45,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 6 (4-10). No grupo do Interceed®, 5 (45,5%) casos de formação de aderências; escore total mediano de aderências de 5 (3-11). No estudo histopatológico, todos os animais apresentavam inflamação no local da cirurgia. O granuloma tipo corpo estranho foi encontrado em 9 casos (81,8%), no grupo controle; em 8 (72,7%), no grupo Surgicel®; e, em 10 (90,9%), no grupo Interceed®.

Conclusão: Não houve diferença estatística significativa no uso dos métodos de barreira: Surgicel® e Interceed®, na prevenção de formação de aderências em videolaparoscopia.

Palavras-chave: Prevenção de aderência. Videolaparoscopia. Cirurgia. Experimento animal. Interceed®. Surgicel®. Aderências pós-operatórias. Celulose oxidada regenerada.

INTRODUÇÃO

O surgimento de aderências cirúrgicas é um dos maiores problemas em operações ginecológicas, causando dificuldades na prática clínica corrente.¹⁻⁴

As aderências têm sido encontradas em 56% a 100% das pacientes, em uma segunda laparotomia, após procedimento cirúrgico ginecológico.^{1,2,5-7} Assim, para os cirurgiões, a prevenção de aderências sempre se constituiu um desafio, e evitar o seu aparecimento é de grande importância.^{1,6,8-10}

Os achados clínicos associados, mais freqüentemente, às aderências pós-cirúrgicas incluem dor pélvica crônica, com incidência variando de 20% a 50%, obstrução intestinal (49% a 74%) e infertilidade (15% a 20%), esta última devido ao comprometimento, em graus variados, das tubas, dos ovários e do útero.^{3,11}

Na literatura, existem inúmeros trabalhos avaliando as técnicas e materiais destinados a prevenir e reduzir aderências pós-operatórias.^{1,6,8,9,12,13} Os resultados, além de não conclusivos, por vezes, parecem contraditórios. A prevenção de aderências cirúrgicas continua a ser mais uma preocupação do cirurgião do que uma certeza científica.^{2,3}

O Surgicel® (Johnson & Johnson Medical Inc, Norwalk, Connecticut, USA), um material composto de celulose oxidada regenerada (ORC), inicialmente, usado para a prevenção de aderências cirúrgicas em modelos animais, apresentou resultados não conclusivos, sugerindo, no entanto, alguns benefícios.^{8,14-16} Atualmente, é fornecido, em hospitais, para uso como barreira hemostática, sendo utilizado para a prevenção de aderências peritoneais.

Outro material empregado para a prevenção de aderências é o Interceed® (TC7R – Ethicon, Inc, Somerville, New Jersey, USA), também um composto de celulose oxidada

regenerada (ORC), semelhante ao Surgicel®, mas com um custo bastante elevado.¹ Além disso, o Interceed® tem seu uso restrito por planos de saúde, o que não acontece com o Surgicel®, por seu custo ser mais baixo.^{1,3,16}

Atualmente, não existem estudos com métodos de barreira que evidenciem a real eficácia na prevenção de aderências.^{2,3,13,17}

Embora a abordagem endoscópica, minimamente invasiva, mostre-se menos adesiogênica que as cirurgias tradicionais, pelo menos, no que diz respeito a determinados procedimentos, não elimina totalmente o problema.^{1,2,7,9,18-22} Mesmo a excelente técnica cirúrgica parece ser insuficiente, sendo assim necessária uma investigação mais aprofundada sobre uma terapêutica para a prevenção ou redução da formação de aderências em procedimentos endoscópicos ginecológicos.²

Propõe-se um estudo experimental em modelo animal, um procedimento cirúrgico videolaparoscópico padronizado, utilizando o Surgicel® e o Interceed®, para avaliação de sua ação na prevenção de aderências, determinando o escore e avaliando a resposta inflamatória histopatológica entre ambos os materiais.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo experimental prospectivo controlado para a intervenção (barreiras) com a finalidade de comparar o uso de Surgicel® e o Interceed® na prevenção de aderências. As variáveis do estudo foram o peso do animal, tempo do pneumoperitônio e parâmetros anestésicos de vitalidade (frequência cardíaca, oximetria e capnometria). O fator de estudo foi o uso de barreira Surgicel® e o Interceed®, e o desfecho a presença ou ausência de aderências cirúrgicas.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 06-531.

Local do estudo

O estudo foi conduzido no Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no bloco cirúrgico da unidade experimental de animais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Amostra

Foram utilizadas 33 coelhas brancas (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia, adultas (entre 5 e 7 meses), saudáveis, não prenhas, pesando entre 2800 g a 3800 g, oriundas de Pegoraro e Hoerlle Ltda (empresa de cunicultura localizada em Feliz – RS).

Todos os animais foram submetidos a um período obrigatório de quarentena de 6 dias, trazidos com identificação de tatuagem na orelha direita. Foram excluídas coelhas com aderências prévias intra-abdominais, doença confirmada, gestação pré ou pós-cirúrgica, hemorragia pós-cirúrgica, mantendo o número fixo de animais para cada grupo até o final do estudo.

Os animais eram acomodados, individualmente, em gaiolas específicas para coelhos, havendo cuidados de temperatura (18°C), umidade do ar (50%, $\pm 5\%$), higiene, ração e água à vontade, esterilização, luz acesa e apagada a cada 12 horas, em regime estabelecido nas normas com animais em laboratório.^{10,23}

PROCEDIMENTOS

Os animais foram divididos em três grupos, de 11 animais cada, conforme detalhamento abaixo:

- **grupo controle (GC):** controle sem colocação de método de barreira;
- **grupo Surgicel® (GS):** colocação de método de barreira Surgicel®, hemostático absorvível, celulose regenerada oxidada, 5,1cm x 7,6 cm, código 1953, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company;
- **grupo Interceed® (GI):** colocação de método de barreira Interceed®, barreira contra aderência absorvível, celulose regenerada oxidada, 7,6cm x 10,2cm, código 4350, Gynecare, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company.

O primeiro a realizar o experimento foi o grupo controle. Após, os grupos Surgicel® e Interceed® foram randomizados em blocos de animais por sorteio, por um segundo examinador, para submeter-se à colocação do método de barreira sem o conhecimento do cirurgião, na primeira e segunda fase do experimento.

Primeira fase do experimento

Anestesia²⁴⁻²⁶

No dia da cirurgia, foi estabelecido jejum pré-operatório de 3 horas.

Os animais recebiam, como medicação pré-anestésica: acepromazina (0,25mg/kg), midazolam (1mg/kg) e meperidina (5mg/kg), 10 minutos antes do procedimento. Após, realizava-se a tricotomia do abdômen e dorso, bem como o acesso da veia marginal da orelha para fluidoterapia e oxigenioterapia a 100%, durante 5 minutos.

A indução anestésica foi realizada com isofurano 5%, utilizando-se máscara facial, com intubação, sem visualização da traqueia. Fixação de tubo endotraqueal e conexão ao aparelho de anestesia Takaoka (Nikkei 2700), por um sistema baraka. A monitoração anestésica foi realizada por meio de um monitor multiparamétrico S/5TM (Datex – Ohmeda, GE Medical Sytemf), observando-se a frequência cardíaca e respiratória, a capnometria e oximetria.

A manutenção do plano anestésico foi mantida com isofurano a 3-4%, sendo realizada ventilação manual, quando necessária, mantendo a capnografia entre 35-45mmhg. Para manter a frequência cardíaca <250bpm, foi administrado fentanil endovenoso (7,4 ug/kg). Realizou-se, também, antibioticoterapia com enrofloxacino intramuscular (5mg/kg).

Após liberação do anestesista, o animal foi fixado em mesa cirúrgica, colocado sobre colchão aquecido, houve fixação de placa de cautério, antissepsia com iodopolvedine a 1% e campos estéreis.

Videolaparoscopia

O acesso da cavidade abdominal foi efetuado após realização do pneumoperitônio por técnica de punção aberta, com introdução de um trocaterer de 10,0 mm, 1,0 cm abaixo do apêndice xifóide. Inicialmente, 1 litro/min de gás CO₂, até a cavidade encher com 1 litro, aumentando, após, para 3 litros/min, mantendo pressão intra-abdominal de 10 mmhg. A ótica utilizada era de zero grau (10,0 mm; endoscópio Karl Storz 26033AP, série BP 06/CBE).

Feita a revisão do abdômen, colocavam-se outros dois trocateres, sob visão direta, em fossa ilíaca direita de 10,0 mm e esquerda de 5,0 mm.

Modelo de indução das adesões peritoniais

O modelo utilizado foi de lesão peritoneal da parede anterior, associado com cauterização da área cruenta.²⁷⁻²⁹ A cirurgia padronizada foi a ressecção de porção de peritônio de parede abdominal anterior, acima da prega vesical (2,0 cm) e à direita, medindo 24 mm x 12 mm, medido pela abertura de tesoura (Edlo-140990), seguida de cauterização, com eletrocautério monopolar Medsis (na potência 30w, coagulação média, 60w e intensidade 4), usando o gancho “hook”, em linha e em pontos de sangramento, mantendo o campo operatório limpo, não deixando coágulos livres dentro da cavidade.

Ao término da cirurgia, finalizava-se o procedimento do grupo controle (CG).

Utilização dos métodos de barreira

Pelo trocaterer de 10 mm, na fossa ilíaca direita, com uso do redutor, no GS, foi colocado um fragmento de Surgicel® (Figura 1), medindo 3,5 cm x 3,5 cm e, no GI, um fragmento de Interceed® (Figura 2), medindo 3,5 x 3,5 cm, cobrindo toda a área de ressecção, verificando, a seguir, a sua fixação.



Figura 1: Fotografia da colocação de fragmento de Surgicel®



Figura 2: Fotografia da colocação de fragmento de Interceed®

Ao término do procedimento, o pneumoperitônio foi desfeito, lentamente, infiltrando-se a pele e parede abdominal nos locais dos portais com bupivacaína (1,0mg/kg). Fecharam-se

os planos do músculo, da aponeurose e da pele, com sutura em plano único, utilizando fio mononilom 3-0 e realizado curativo com fita adesiva.

No pós-operatório, foram observados cuidados com a recuperação anestésica: os animais ficavam em caixas até estarem bem acordados, antes de voltarem para as suas gaiolas, quando era, então, liberada a dieta.

Como analgesia pós-operatória, foi administrado tramadol SC (2mg/kg), repetido após 24 horas, seguindo-se cuidados diários de pós-operatório: aceitação de dieta, temperatura corporal e avaliação do comportamento, bem como observação da ferida operatória.

Segunda fase do experimento

Após 21 dias, nos três grupos, repetiu-se o protocolo de anestesia(24-26) e a videolaparoscopia para verificar a presença (Figura 3) ou ausência de aderência no local da cirurgia prévia (Figura 4), avaliando o escore de aderências, conforme a classificação de *Diamond modificado*.^{27,30}

Em seguida realizou-se a biópsia, no local da cirurgia prévia, e a eutanásia com tiopental injetável.

O estudo histopatológico da biópsia foi realizado, utilizando-se a técnica de coloração hematoxilina-eosina. O patologista não conhecia a distribuição das barreiras entre os grupos, para a avaliação histopatológica.

Análise estatística

Havendo 11 animais em cada grupo, foi possível detectar, no percentual de aderências de 60 pontos percentuais, uma diferença na frequência de aderências, considerando alfa igual a 0,05, e um poder de 80%.

As variáveis categóricas são descritas pela frequência absoluta e relativa percentual e comparadas pelo teste de qui-quadrado.

As variáveis quantitativas são descritas pela média e desvio-padrão, se a sua distribuição foi simétrica, e comparadas pelo teste Anova.

As variáveis quantitativas, com distribuição assimétrica, são descritas pela mediana, mínima e máxima, e comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis.

Foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha \leq 0,05$).

RESULTADOS

O total de 33 coelhas completou o estudo. Não foi encontrado resíduo macroscópico do material (Surgicel® ou Interceed®), na região da cirurgia ou em outro local do abdômen.

Na Tabela 1, observam-se os dados das medidas basais da amostra. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Tabela 1 - Parâmetros anestésicos e cirúrgicos

	Grupo controle (DP†)	Grupo Surgicel® (DP†)	Grupo Interceed® (DP†)	ANOVA p
Peso*	3072,73 (253,34)	3245,45 (280,58)	3172,73 (244,02)	0,233
Pneumoperitônio‡	16,55 (4,18)	15,91 (3,96)	17,64 (4,99)	0,652
Frequência cardíaca§	229,2 (12,66)	217,83 (13,34)	224,37 (19,23)	0,235
Oximetria (%)	96,85 (1,17)	97,15 (0,9)	96,82 (0,94)	0,714
Capnometria (mm hg)	42,89 (4,26)	43,03 (3,62)	42,56 (4,52)	0,963
Número de animais	11	11	11	33

Notas: *Peso=peso medido em quilogramas
†DP=desvio-padrão
‡Pneumoperitônio= tempo cirúrgico em minutos
§Frequência cardíaca= batimentos por minuto
Testes Anova

Na segunda cirurgia, não foram encontradas diferenças estatísticas nos achados de formação de aderências (Tabela 2) e escore de aderências (Tabela 3) entre os três grupos (Figura 6).

Tabela 2 - Aderências entre os grupos

Método	Grupo controle	Grupo Surgicel®	Grupo Interceed®	p
Aderências (%)	6 (54,5)	5 (45,5)	5 (45,5)	0,886
Número de animais	11	11	11	33

Nota: Dados apresentados com n(%) Teste qui-quadrado - sem significância

Tabela 3 - Escore de aderências entre os grupos

	Grupo controle (md†)	Grupo Surgicel® (md†)	Grupo Interceed® (md†)	p
Tipo	3 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-4)	0,711
Tensão	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,606
Extensão	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0,784
Total*	6 (3-10)	6 (4-10)	5 (3-11)	0,868

Nota: *Total=soma para cada animal
†md=mediana (mínima – máxima)
Teste kruskal-Wallis

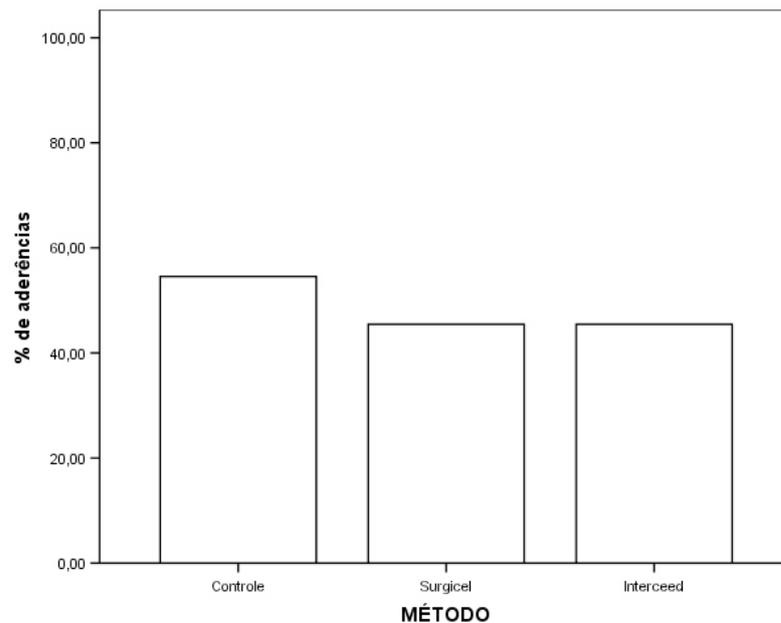


Figura 6 - Percentual de aderências por grupos

Na Tabela 4, observam-se os dados do estudo histopatológico, indicando que não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

Tabela 4 - Estudo histopatológico do local da cirurgia prévia

	Grupo controle	Grupo Surgicel®	Grupo Interceed®	p
Inflamação	11(100%)	11 (100%)	11 (100%)	1,000
Granulação*	7 (63,6%)	7 (63,6%)	6 (54,5%)	0,881
Sem colagenização	10 (90,9%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)	0,543
Granuloma†	9 (81,8%)	8 (72,7%)	10 (90,9%)	0,543

Notas: *Granulação= discreta ou ausência de granulação

†Granuloma = do tipo corpo estranho

Dados apresentados com n(%) Teste qui-quadrado - sem significância

Conforme pode ser observado na Tabela 4, o granuloma tipo corpo estranho foi encontrado em 9 (81,8%) casos, no GC; em 8 (72,7%), no GS (Figura 7); e em 10 (90,9%), no GI (Figura 8), mostrando restos de material da barreira em granuloma do tipo corpo estranho.

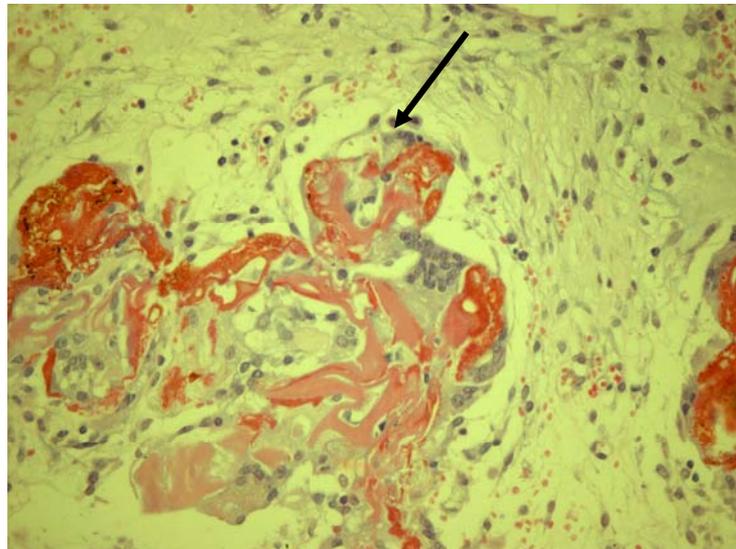


Figura 7: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do Grupo Surgicel®. Coloração HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Surgicel® em granuloma do tipo corpo estranho.

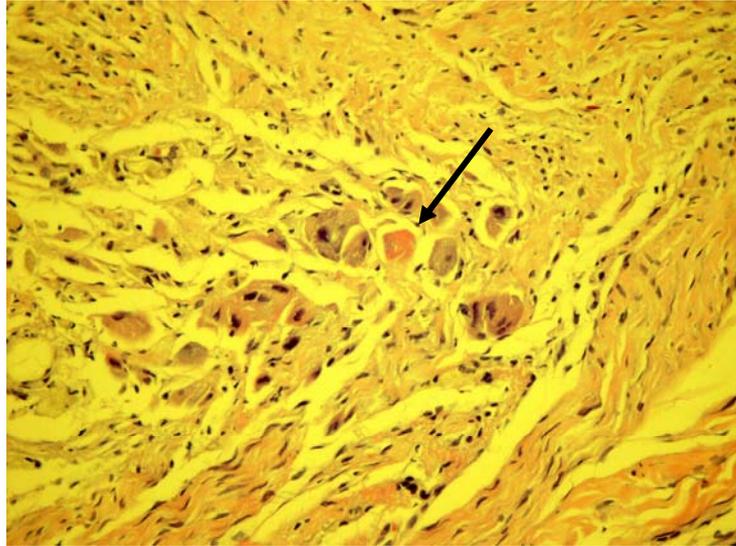


Figura 8: Fotomicrografia de corte histológico do peritônio no local da cirurgia prévia do Grupo Interceed®. Coloração HE (400x). Seta mostrando resto de material da barreira Interceed® em granuloma do tipo corpo estranho.

DISCUSSÃO

Buscou-se avaliar, por meio do modelo experimental de aderências pélvicas por videocirurgia em coelhas e a eficácia do uso dos métodos de barreira Surgicel® e Interceed®, na prevenção de aderências cirúrgicas, comparando-se entre eles e com o grupo controle.

Existem inúmeros trabalhos avaliando vários métodos de barreira, inclusive o Surgicel® e o Interceed®, todavia os resultados não são conclusivos e, por vezes, apresentam-se contraditórios.^{1-4,6,8,9,12,13,17,31} Não há estudos que evidenciam a real eficácia dos métodos de barreira na prevenção de aderências cirúrgicas.^{2,3,13,17}

Os resultados encontrados, neste trabalho, são contrários em relação a vários estudos em modelos animais com o Surgicel®¹⁴⁻¹⁶ e Interceed®^{16,32-35}, que mostraram reduzir o percentual de aderências entre os grupos comparados. Neste estudo experimental em coelhos por videolaparoscopia, não houve diferença em usar os métodos Surgicel® e Interceed®. Não

houve relevância clínica, pois ocorreu diminuição de um ponto percentual, e também, não existiu diferença no escore total mediano entre os grupos. O escore máximo de aderências poderia chegar a 11, mas, em média, foi até 6, em todos os grupos. Parece que os métodos de barreira utilizados, neste experimento, por videolaparoscopia, não mudaram fatores etiológicos da formação das aderências.

A maioria dos trabalhos experimentais para estudar adesões foram realizados com ratos ou com coelhos, em lesão na área dos ovários ou no útero, em locais onde o peritônio cobre essas estruturas em “bandas”, simulando uma aderência entre os órgãos pélvicos. Fica a incerteza acerca da realidade desses fatos, se o que é analisado, nesses trabalhos, tem informação científica.^{14-16,34,35}

Os experimentos em animais e em humanos com métodos de prevenção de aderências apresentam, em sua maioria, uma metodologia insuficiente, não são randomizados, não cegados para a intervenção, descrevendo pequenos percentuais de diferença entre os grupos, como sendo significativos, considerando-os clinicamente relevantes, principalmente em relação ao escore de aderências.^{3,5,13}

A segunda cirurgia ocorreu 21 dias após, sendo que a maioria das cicatrizes já estava recoberta por mesotélio, havia discreta ou ausência de tecido de granulação, acompanhada de ausência de colagenização em quase todos os animais de todos os grupos. Assim, foi em tempo hábil a aferição da formação de aderências, com as lesões já cicatrizadas e revestidas pelo mesotélio, não havendo, desse modo, mais risco de aderências.

No estudo histopatológico, no local da cirurgia prévia, todos os animais apresentavam resposta inflamatória. Se os métodos de barreiras funcionassem, haveria menos tecido de granulação e, assim, menos fibrose (colágeno maduro), além de menos aderências nos grupos do experimento. Na formação da cicatriz, também ocorreram granulomas do tipo corpo

estranho, principalmente, quando houve lesão de tecido adiposo (lipogranuloma). Como o procedimento cirúrgico foi padronizado, e este experimento também incluiu injúria térmica, em parede abdominal, junto do músculo e células adiposas, há uma lógica para o aparecimento do granuloma tipo corpo estranho.

Grow et al. sugeriram que a migração das barreiras poderia ocorrer depois de sua aplicação, reduzindo, assim, a sua efetividade.³⁶ No entanto, no exame microscópico das amostras analisadas neste trabalho, identificam-se restos do Surgicel® e Interceed® nas cicatrizes. Este achado afasta a possibilidade de deslocamento das barreiras.

Foram retirados três animais do estudo e substituídos por outros, mantendo o número fixo da amostra e o cegamento do cirurgião. Um dos animais iniciou, no segundo dia pós-operatório, com infecção nas patas, dor e dificuldade de deambular, sem se alimentar, necessitando de uso de antibiótico para tratamento. Os outros dois animais apresentaram secreção na ferida operatória do trocarer de 10 mm em fossa ilíaca direita, inapetência e emagrecimento no quarto dia pós-cirurgia, sendo feito diagnóstico, após eutanásia, de transfixação de alça de intestino no fechamento da parede abdominal. O método de barreira utilizado nestes animais foi o Surgicel®.

O investimento em estudos pela indústria farmacêutica é muito grande, sempre surgindo uma nova substância adjuvante na prevenção de aderências, que logo é divulgado por periódicos médicos, todavia com comprovação científica pouco sustentada, com ensaio clínico randomizado, com metodologia deficiente, principalmente, por ser de difícil uso em humanos, necessitando de uma segunda cirurgia para avaliação ou, então, de anos de observação para tornar o material seguro e eficiente para uso em cirurgia ginecológica corrente.⁴

A maioria dos dados sobre a eficácia dos vários meios de prevenção de aderências pós-operatórias é obtida a partir da experimentação de estudos com animais em que aderências são rigorosamente avaliadas por meio de exames de necropsia. A avaliação de aderências em estudos clínicos é extremamente difícil, uma vez que requer uma segunda laparoscopia ou laparotomia.^{2,19} Este último fato é enganoso, pois muitas pacientes são assintomáticas, a despeito das aderências densas, e outras com uma simples banda podem desenvolver obstrução intestinal. Assim, o sistema de escore permanece inválido para correlacionar entre as extensas aderências e a clínica da paciente. Também nem todas as aderências cirúrgicas vão ser sintomáticas e originar obstruções intestinais no futuro.⁴

Neste experimento, foi controlado somente o tempo de pneumoperitônio e mantida a pressão intra-abdominal em 10 mmhg, sem diferenças entre os grupos controle, Surgicel® e Interceed® para formação de aderências. Binda et al., em 2006, relataram que o efeito da dessecação e a da temperatura do gás, o tempo do pneumoperitônio e a pressão intra-abdominal influenciam na formação de aderências durante a videolaparoscopia. O mecanismo responsável para a indução das aderências seria a hipóxia peritoneal.³⁷

Existem, ainda, fatores na formação de aderências a esclarecer, como a multivariabilidade interanimal, inclusive nos humanos, pela variedade genética ou resposta inflamatória diferente desencadeada por hormônios ou citocinas.^{2,4,38}

Estudos futuros são necessários para poder validar o uso de métodos de barreira como rotina em cirurgia pélvica, sendo a técnica cirúrgica meticulosa a melhor maneira de prevenir a formação de aderências.²⁻⁴

Embora os dados obtidos em experimentos animais não possam ser diretamente transferidos para seres humanos, o modelo animal permite a distribuição aleatória entre os

grupos e a formação de um grupo controle apropriada, o que nem sempre é possível conseguir numa pesquisa clínica em que muitos obstáculos estão presentes.³⁹

Ainda não há método de prevenção de aderências para uso em cirurgias laparoscópicas. Existem algumas evidências em revisões sistemáticas, mas não justificam o seu uso em qualquer cirurgia ginecológica.^{3,5,13}

Pelos dados obtidos, não há evidências de que os métodos de barreira Surgicel® e Interceed® previnam aderências cirúrgicas, no modelo experimental por videolaparoscopia em coelhas, assim como não há indicação específica de um deles para maior proteção quanto à formação de aderências.

CONCLUSÃO

Não houve diferença estatística significativa na utilização de métodos de barreira, Surgicel® e Interceed®, na prevenção de formação de aderências por videolaparoscopia. A resposta inflamatória não variou nos três grupos.

REFERÊNCIAS

1. Sutton C. Adhesions and their prevention. Roy Coll Obstet Gynaecol. 2005;7:168-76.
2. Nappi C, Di Spezio, Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. Hum Reprod Update. 2007;13(4):379-94.

3. Preventing adhesions in gynecologic surgery [database on the Internet]. DeCherney A H, Falcone T, Sandy JF, 2008 [cited *UptoDate*®]. <http://www.uptodate.com/home/store/index.do>
4. Harris D, Topley N. Peritoneal adhesions. *British Journal of Surgery*. 2008;95:271-2.
5. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for adhesions after surgery for subfertility. *The Cochrane Library*. 2006(1). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD000475
6. Diamond M, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod*. 2001;7(6):567-76.
7. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, Diamond MP, Block K, diZerega G. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1450-6.
8. Boland M, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res*. 2005;132:3-12.
9. Cheong Y, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod*. 2001;7(6):556-66.
10. diZerega G, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod*. 2001;7(6):547-55.
11. Monk B, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynaecological surgery: clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1396-403.
12. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod*. 2001;7(6):577-9.
13. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *The Cochrane Library*. 2009(1). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD000475
14. Schroder MWH, Hart Hansen JP, Hart Hansen O. Peritoneal adhesion formation after the use of oxidized cellulose (surgigel) and gelatin sponge (spongostan) in rats. *Acta Chir Scand*. 1982;148(7):595-6.
15. Galan N, Leader A, Malkinson T, Taylor PJ. Adhesion prophylaxis in rabbits with surgigel and two absorbable microsurgical sutures. *J Reprod Med*. 1983;28(10):662-4.
16. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(1):12-7.
17. Metwally M, Cheong Y, Li TC. A review of techniques for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(4):345-52.
18. Parker W. Uterine myomas: management. *Fertil Steril*. 2007;88(2):255-71.

19. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. *Surgery Endosc.* 2004;18:898-906.
20. Garrard C, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. *Surgery Endosc.* 1999;13:10-3.
21. Marana R, Luciano AA, Muzii L, Marendino VE, Mancuso S. Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: A randomized trial in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):861-4.
22. Luciano A, Maier DB, Koch EI, Nulsen JC, Whitman GF. A Comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstetrics & Gynecology.* 1989;74(2):220-4.
23. Guide for the care and use of laboratory animals. In: Institute of laboratory animal research. National Research Council, Whashington, DC. 1996.
24. Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. In: Fish R, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ, editors. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals.* 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2008. p. 299-333.
25. Rosa Junior A, Trindade MRM, Shemes TF, Tavares WC. Influência da abordagem cirúrgica (videolaparoscopia versus laparotomia) na gestação de coelhas prenhes. *Acta Cir Bras.* 2003;18(4):337-41.
26. Morgan T, Glowaski MM. Teaching a new method of rabbit intubation. *Lab Anim Sc.* 2007;46:32-6.
27. Biondo-Simões MLP, Santos LOM. Modelos experimentais de aderências peritoniais. In: Rhoden LE, Rhoden CR, editors. *Princípios e Técnicas em Experimentação Animal.* 1st ed. Porto Alegre: UFRGS EDITORA; 2006. p. 221-34.
28. Ozel H, Avsar F, Topaloglu S, Sahin M. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. *Wound Rep Reg.* 2005;13:358-64.
29. Hirota Y, Tsukada K, Nishio E, et al. Postoperative adhesion formation after laparoscopic uterine horn resection in a porcine model: comparison of five instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:581-5.
30. Diamond M, Daniel JF, Martin DC, Feste J, Vaughn WK, Mclaughlin DS. Tubal Patency and pelvid adhesions at early second-look laparoscopy following intraabdominal use of the carbon dioxide laser: initial report of the intraabdominal laser study group. *Fertil Steril* 1984;42:717-23.
31. Menguellet S, Collinet P, Cosson M, Mariette C, Triboulet J, Vinatier D. Interest in agents for adhesion prevention after gynecologic surgery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(4):290-6.
32. Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril.* 2006;86(3):1266-76.

33. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril*. 1998;68(1):132-7.
34. Marana R, Catalano GF, Caruana P, Margutti F, Muzii L, Mancuso S. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using interceed after ovarian surgery: a randomized trial in the rabbit model. *Hum Reprod*. 1997;12(9):1935-8.
35. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4):512-5.
36. Grow D, Seltman HJ, Coddington CC, et al. The reduction of post-operative adhesions by two different barrier methods versus control in cynomolgus monkeys: A prospective, randomized, crossover study. *Fertil Steril*. 1994;61:1141-6.
37. Binda M, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril*. 2006;86(1):166-75.
38. Molinas C, Binda MM, Campo R, Koninckx PR. Adhesion formation and interanimal variability in a laparoscopic mouse model varies with strains. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1871-4.
39. Oliveira M, Gonçalves MDC, Jamel N, Alves PC. Grau de aderência após ressecção parcial e reconstituição do ovário. *RBGO*. 2001;23(6):365-70.

10 ARTIGO EM INGLÊS

BARRIER METHODS USED TO PREVENT ADHESIONS IN VIDEOLAPAROSCOPY: EXPERIMENTAL STUDY IN FEMALE RABBITS¹

Rosi Pereira Balbinotto^I, Ana Lucia Letti Muller^{II}, André Gorgen Nunes^{III}, Rodrigo Da Silva^{III}, Fabíola Schons Meyer^{IV}, Carlos Thadeu Schmidt Cerski^V, Manoel Roberto Maciel Trindade^{VI}.

Serviço de Cirurgia Digestiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), RS, Brasil.¹

I MD, Gynaecologist and obstetrician at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brazil

II MD; PhD, gynaecologist and obstetrician at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brazil

III Medical Student at Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil.

IV Veterinarian at Animal Experimentation Unit, Research Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Brazil.

V MD; Adjunct Professor of the Department of Pathology at the Medical School at UFRGS. Brazil

VI MD; PhD, Professor, head of the Department of Surgery at the Medical School at UFRGS. Brazil.

Address for correspondence:

Rosi Pereira Balbinotto
Rua Lucas de Oliveira 909/803, Porto Alegre - RS.
Telefone: 55 51 3333 3364
e-mail: rosi.balbinotto@terra.com

ABSTRACT

Introduction: Surgical adhesions have been found in 56% to 100% of female patients in a second laparotomy after gynecological surgery. Several studies have been performed on the benefit of barrier methods to reduce the onset of postoperative adhesions, but they are not conclusive. The use of substances in videolaparoscopy to prevent adhesions also leads to studies performed with a stricter methodology for their indication.

Objective: To evaluate the effectiveness of barrier methods to prevent pelvic adhesions in videolaparoscopy in an experimental model, comparing the use of Surgicel® and Interceed® to the control group.

Methods: Controlled experimental study for intervention performed in the Research Center at Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Thirty-three healthy adult non-pregnant female white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of the New Zealand breed, aged 5-7 months, were used. After general anesthesia, with the animals intubated, standardized videolaparoscopic procedures were performed. They consisted of inducing adhesions in the anterior abdominal wall by resection of a peritoneal fragment and monopolar cauterization, keeping the operative field clear of clots. In the control group, surgery was performed, and the other groups - Surgicel® and Interceed® - were randomized to the use of the barrier method. After 21 days the videolaparoscopy was repeated under general anesthesia, and the presence or absence of adhesions and their score were verified by performing biopsies of the surgical site in all groups.

Results: No statistical differences were found in the results on adhesion formation and adhesions score among the three groups. In the control group there were 6 (54.5%) cases of adhesion formation; median total score of adhesions was 6 (3-10). In the Surgicel® group, 5 (45.5%) cases of adhesion formation; median total score of adhesions was 6 (4-10). In the Interceed® group, 5 (45.5%) cases of adhesion formation; median total score of adhesions was 5 (3-11). In the histopathological study of the biopsy, all the animals presented an inflammation at the site of the previous surgery. Foreign-body type granuloma was found in 9 cases (81.8%), in the control group; in 8 (72.7%), in the Surgicel® group; and in 10 (90.9%), in the Interceed® group.

Conclusion: No significant statistical difference was found in using barrier methods, Surgicel® and Interceed®, in preventing adhesion formation in videolaparoscopy.

Key - words: Adhesion prevention. Videolaparoscopy. Surgery. Animal experimentation. Interceed®. Surgicel®. Postoperative adhesions. Oxidized regenerated cellulose.

INTRODUCTION

Surgical adhesions are one of the greatest problems in gynecological surgery, causing difficulties in current clinical practice.¹⁻⁴

Adhesions have been found in 56% to 100% of the patients at a second laparotomy, after a gynecological surgical procedure.^{1,2,5-7} Thus, for surgeons, prevention of adhesions has always been a challenge and it is very important to avoid their onset.^{1,6,8-10}

The clinical findings most frequently associated with postoperative adhesions include chronic pelvic pain with an incidence varying from 20% to 50%, intestinal obstruction (49% to 74%) and infertility (15% a 20%), the latter due to various degrees of involvement of the tubes, ovaries and uterus.^{3,11}

Many studies in the literature evaluate the techniques and material used to prevent and reduce postoperative adhesions.^{1,6,8,9,12,13} Besides not being conclusive, the results sometimes seem contradictory. Prevention of surgical adhesions continues to be a concern of the surgeon, rather than a scientific certainty.^{2,3}

Surgicel® (Johnson & Johnson Medical Inc, Norwalk, Connecticut, USA), a material made of oxidized regenerated cellulose (ORC), initially used to prevent surgical adhesions in animal models, presented inconclusive results, which, however suggested benefits.^{8,14-16} Currently it is supplied in hospitals for use as a hemostatic barrier, and it is utilized to prevent peritoneal adhesions.

Another material used to prevent adhesions is Interceed® (TC7R – Ethicon, Inc, Somerville, New Jersey, USA), also constituted by oxidized regenerated cellulose (ORC), similar to Surgicel®, but with a very high cost.¹ Besides, the use of Interceed® is restricted by health insurance, which does not happen with Surgicel®, because of its lower cost.^{1,3,16}

Currently no studies using barrier methods are really effective to prevent adhesions.^{2,3,13,17}

Although the minimally invasive endoscopic approach is less adhesiogenic than traditional surgeries, at least as regards certain procedures, it does not completely prevent the problem.^{1,2,7,9,18-22} Even the excellent surgical technique appears to be insufficient, and thus further investigation is required for a therapy to prevent or reduce the formation of adhesions in endoscopic gynecological procedures.²

An experimental study in an animal model is proposed, a standardized videolaparoscopic surgical procedure using Surgicel® and Interceed®, to evaluate their action in preventing adhesions, determining the score and evaluating the histopathological inflammatory response between both materials.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

A controlled prospective experimental study of intervention (barriers) was performed to compare the use of Surgicel® and Interceed® in preventing adhesions. The study variables were weight of the animal, time of pneumoperitoneum and anesthetic vital parameters (heart rate, oxymetry and capnometry). The study factors were the use of a Surgicel® and Interceed® barrier, and the outcome was the presence or absence of surgical adhesions.

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Research and Graduate Studies Group at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, under number 06-531.

Study site

The study was performed in the surgical area of the animal experimental unit in the Research Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Sample

Thirty-three adult, female white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) of the New Zealand breed were used. They were aged from 5 to 7 months, healthy, non-pregnant, weighing from 2800g to 3800 g, from Pegoraro and Hoerlle Ltda (a rabbit breeder in Feliz, state of Rio Grande do Sul).

All the animals were submitted to a mandatory quarantine period of 6 days, and had an identifying tattoo on the right ear. Rabbits with previous intra-abdominal adhesions, confirmed disease, pre or post surgical gestation, post-surgical hemorrhage were excluded, keeping the fixed number of animals for each group until the end of the study.

The animals were accommodated individually in specific rabbit cages, with attention to temperature (18°C), air humidity (50%, ±5%), hygiene, feed and water *ad libitum*, sterilization, 12 hour light/dark cycle, in a regime established according to the standards for laboratory animals.^{10,23}

PROCEDURES

The animals were divided into three groups of 11 animals each, as detailed below:

- **Control group (CG):** control without using the barrier method;
- **Surgicel® group (SG):** using the Surgicel® barrier method, an absorbable hemostatic of oxidized regenerated cellulose, 5.1 cm x 7.6 cm, code 1953, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company;

- **Interceed® group (IG):** using the Interceed® barrier method. This is an absorbable barrier against adhesions, of oxidized regenerated cellulose, 7.6cm x 10.2cm, code 4350, Gynecare, ETHICON Inc, a Johnson & Johnson Company.

The first to undergo the experiment was the control group. After this, the Surgicel and Interceed groups were randomized into blocks of animals by drawing lots, by a second examiner, to submit to placing the barrier method blinded for the surgeon during the first and second phase of the experiment.

First phase of the experiment

Anesthesia²⁴⁻²⁶

On the day of the surgical procedure, preoperative fasting was maintained for 3 hours.

As pre-anesthetic medication, the animals received: acepromazine (0.25mg/kg), midazolam (1mg/kg) and meperidine (5mg/kg), 10 minutes before the procedure. Then the abdomen and dorsum were shaved, and also the access to the marginal vein of the ear for fluid therapy and oxygen therapy at 100% for 5 minutes.

Anesthetic induction was performed using isofurane 5%, with a facial mask with intubation and no visualization of the trachea. The endotracheal tube was fixed and a connection made to the Takaoka (Nikkei 2700) anesthesia apparatus through a Baraka system. Anesthesia was monitored using a multiparameter monitor S/5TM (Datex – Ohmeda, GE Medical Sytemf), observing the heart rate and respiratory rate, capnometry and oxymetry.

The anesthetic level was maintained with isofurane 3-4%, and manual ventilation was performed when necessary (maintaining capnography between 35-45mmhg). In order to maintain the heart rate <250bpm, phentanyl was administered I.V. (7.4 ug/kg). Antibiotics were also given with enrofloxacin I.M. (5mg/kg).

When the anesthetist said that the animal was ready, it was attached to a surgical table, placed on a warmed mattress, the cauterization plate was attached, antisepsis was performed with iodopolvedine 1%, and sterile drapes.

Videolaparoscopy

The abdominal cavity was accessed after the pneumoperitoneum was performed using the open puncture technique with the introduction of a 10.0 mm trochar, 1 cm below the xyphoid appendix. Initially, 1 liter/min of CO₂ gas was applied, until the cavity filled with 1 liter, then increasing it to 3 liters/min, maintaining an intra-abdominal pressure of 10 mm Hg. The optics used were zero degree (10.0mm Karl Storz endoscope 26033AP, series BP 06/CBE).

Once the abdomen had been reviewed, two other trochars were placed, under direct viewing, the 10.0 mm one in the right iliac fossa , and the 5.0 mm in the left one.

Induction model for peritoneal adhesions

The model used was peritoneal lesion of the anterior wall, in association with cauterization of the raw area.²⁷⁻²⁹ Standardized surgery was the resection of a portion of the peritoneum of the anterior abdominal wall above the vesical fold (2.0 cm) and to the right, measuring 24 mm x 12 mm, according to the scissors opening (Edlo-140990), followed by cauterization, with a Mesis monopolar electrocautery (30W power, medium coagulation, 60 W and intensity 4), using the hook in line and at bleeding points, keeping the surgical field clean and not leaving free clots inside the cavity.

At the end of the surgery, the procedure of the CG group was finalized.

Using barrier methods

Through the 10 mm trochar in the right illiac fossa, using the reducer, in the SG group, a fragment of Surgicel® was placed (Figure 1), measuring 3.5 cm x 3.5 cm and, in group IG a fragment of Interceed® (Figure 2), measuring 3.5 x 3.5 cm, covering the whole resection area, and then looking at its fixation.



Figure 1: View of placing the Surgicel® fragment



Figure 2: View of placing the Interceed® fragment

At the end of the procedure, the pneumoperitoneum was undone slowly, and the skin and abdominal walls at the port sites were infiltrated with bupivacaine (1.0mg/kg). The muscle, aponeurosis and skin planes were closed, with a suture on a single plane, using mononylon 3-0 thread, and a dressing was done with adhesive tape.

During the postoperative period, care was taken with recovery from the anesthesia: the animals remained in boxes until they were properly awake, before being returned to their cages, at which point they were allowed a free diet.

Tramadol SC (2mg/kg) was given as postoperative analgesia, and repeated after 24 hours, following daily postoperative care: acceptance of diet, body temperature and evaluation of behavior, as well as observation of the surgical wound.

Second stage of the experiment

After 21 days, the anesthetic protocol²⁴⁻²⁶ and the videolaparoscopy were repeated in the three groups check for the presence (Figure 3) or absence of adhesions at the sites of prior surgery (Figure 4), evaluating the score of adhesions, according to the *modified Diamond* classification.^{27,30}

Next the biopsy was performed at the site of the previous surgery and euthanasia with injectable thiopental.

The histopathological study of a biopsy was performed using the hematoxylin-eosin staining technique, and the pathologist was also blinded to the histopathological evaluation of all groups.

Statistical Analysis

Since there were 11 animals in each group, it was possible to detect, in the percentage of adhesions, 60 percentage points, a difference in the frequency of adhesions considering alpha equal to 0.05, and a power of 80%.

The categorical variables are described by percentage of absolute and relative frequency, and compared by the chi-square test.

The quantitative variables are described by the mean and standard deviation, if their distribution was symmetrical, and compared by the ANOVA test.

The quantitative variables, with asymmetrical distribution, are described by median, minimum and maximum, and compared using the Kruskal-Wallis test.

A level of significance of 5% ($\alpha \leq 0.05$) was considered.

RESULTS

The total of 33 rabbits completed the study. No macroscopic residue of the material (Surgicel® or Interceed®) was found in the area of the surgery or in any other place in the abdomen.

Table 1 shows data on the baseline measures of the sample. There was no significant statistical difference between the groups.

Table 1 – Anesthetic and surgical parameters

	Control Group (SD†)	Surgicel® Group (SD†)	Interceed® Group (SD †)	ANOVA p
Weight*	3072.73 (253.34)	3245.45 (280.58)	3172.73 (244.02)	0.233
Pneumoperitoneum‡	16.55 (4.18)	15.91 (3.96)	17.64 (4.99)	0.652
Heart rate (bpm)	229.2 (12.66)	217.83 (13.34)	224.37 (19.23)	0.235
Oxymetry (%)	96.85 (1.17)	97.15 (0.9)	96.82 (0.94)	0.714
Capnometry (mm hg)	42.89 (4.26)	43.03 (3.62)	42.56 (4.52)	0.963
Number of animals	11	11	11	33

Notes: *Weight=weight measured in kilograms
†SD=standard deviation
‡Pneumoperitoneum= surgical time in minutes
ANOVA tests

In the second surgical procedure no statistical differences were found in the findings on adhesion formation (Table 2) and adhesion score (Table 3) between the three groups (Figure 6).

Table 2 – Adhesions between the groups

Method	Control group	Surgicel® Group	Interceed® Group	p
Adhesions (%)	6 (54.5)	5 (45.5)	5 (45.5)	0.886
Number of animals	11	11	11	33

Note: Data presented with n(%) Chi-square test – non significant

Table 3 – Adhesion score between the groups

	Control Group (md†)	Surgicel® Group (md†)	Interceed® Group (md†)	p
Type	3 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-4)	0.711
Tension	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	0.606
Extension	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	0.784
Total*	6 (3-10)	6 (4-10)	5 (3-11)	0.868

Note: *Total=sum for each animal
 †md=median (minimum – maximum)
 Kruskal-Wallis test

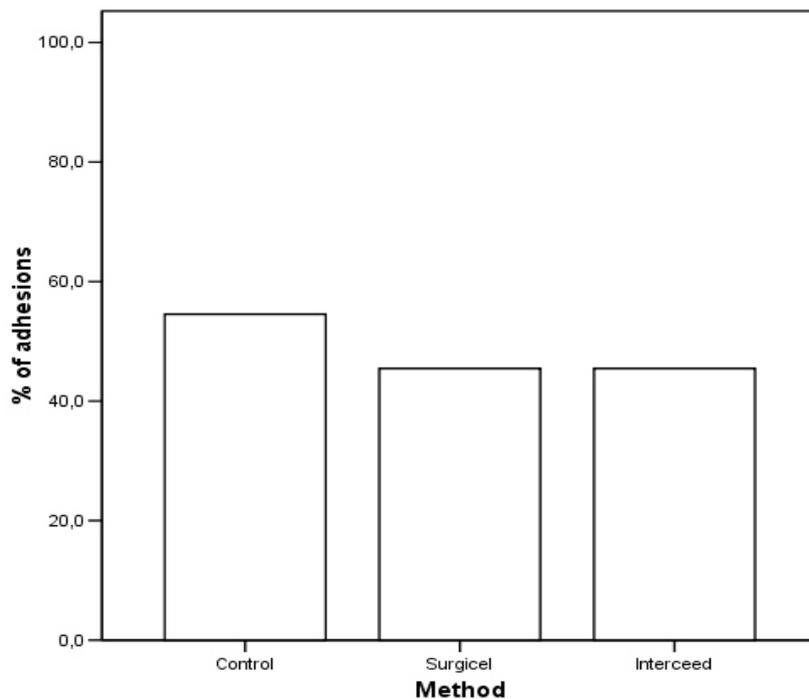


Figure 6 – Percentage of adhesions by groups

In Table 4, data from the histopathological study are seen, indicating that no statistical differences were found between the groups.

Table 4 – Histopathological study of the site of the previous surgery

	Control Group	Surgicel® Group	Interceed® Group	p
Inflammation	11(100%)	11 (100%)	11 (100%)	1.000
Granulation*	7 (63.6%)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	0.881
Without collagenization	10 (90.9%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	0.543
Granuloma†	9 (81.8%)	8 (72.7%)	10 (90.9%)	0.543

Notes: *Granulation= discrete or absence of granulation

†Granuloma = of the foreign body type

Data presented with (%) Chi-square test – non-significant

As can be seen in Table 4, the foreign body type granuloma was found in 9 (81.8%) of the cases in the CG; in 8 (72.7%) in the SG (Figure 7); and in 10(90.9%), in the IG (Figure 8), showing remnants of barrier material in a foreign body type granuloma.

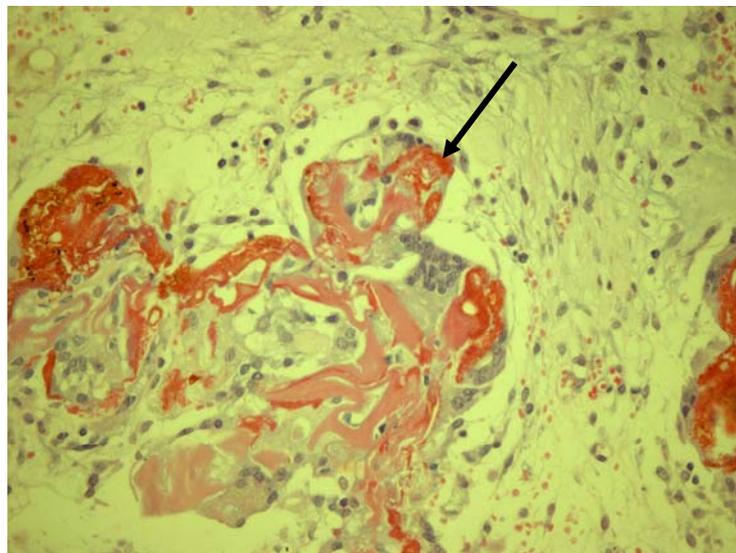


Figure 7: Photomicrography of a histological section of the peritoneum at the site of the previous surgery of the Surgicel Group ® . HE stain (400x). Arrow showing remnant of the Surgicel® barrier material in a foreign body type granuloma.

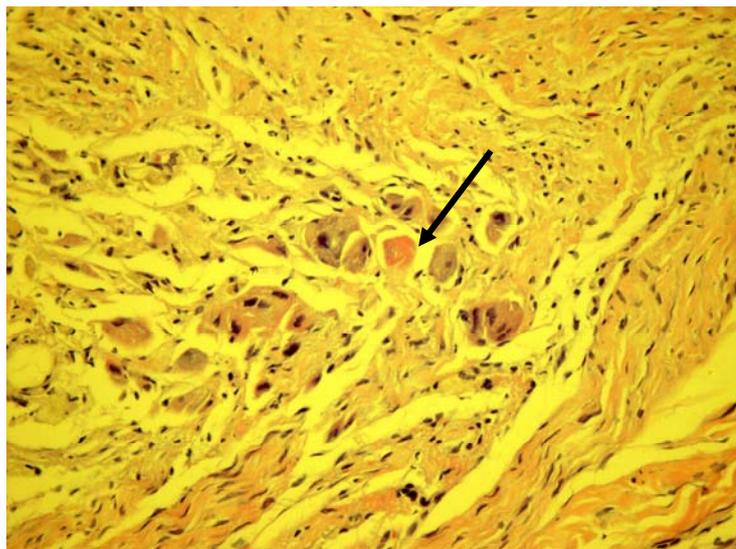


Figure 8: Photomicrograph of a histological section of the peritoneum at the site of the previous surgery of the Interceed Group® . HE stain (400x). Arrow showing remnant of the Interceed® barrier material in a foreign body type granuloma.

DISCUSSION

The experimental model of pelvic adhesions due to videosurgery in female rabbits, was used to attempt to evaluate the effectiveness of the use of Surgicel® and Interceed® barrier methods in preventing surgical adhesions, comparing them with the control group.

There are many studies evaluating several barrier methods, including Surgicel® and Interceed®, but the results are not conclusive, and are sometimes contradictory.^{1-4,6,8,9,12,13,17,31} There are no studies showing the real effectiveness of barrier methods in preventing surgical adhesions.^{2,3,13,17}

The results found in this study contradict several studies in animal models using Surgicel®¹⁴⁻¹⁶ and Interceed®^{16,32-35}, which showed a reduced percentage of adhesions between the groups compared. In this experimental study in rabbits using videolaparoscopy, there was no difference when the Surgicel® and Interceed® methods were used. There was

no clinical relevance, since there was a reduction of one percentage point, and there was also no difference in the median total score among the groups. The maximum score of adhesions could reach 11, but on average it went up to 6 in all groups. It appears that the barrier methods used in this videolaparoscopy experiment did not change etiological factors of adhesion formation.

Most of the experimental studies to study adhesions were performed using rats or rabbits, in a lesion in the area of the ovaries or uterus, at sites where the peritoneum covers these structures in “bands”, simulating an adhesion between the pelvic organs. There is still uncertainty regarding the reality of these facts as to whether what is analyzed in these studies is scientific information.^{14-16,34,35}

Experiments in animals and in humans using adhesion prevention methods mostly present an insufficient methodology, are not randomized, not blinded to the intervention, describing small percentages of difference among the groups as being significant, considering them clinically relevant, especially as regards the adhesion score.^{3,5,13}

The second surgery occurred 21 days later, and most of the scars were already covered by mesothelium. There was discrete or absence of granulation tissue, accompanied by the absence of collagenization in almost all animals of all groups. Hence, the adhesion formation time was measured in a timely manner, with the lesions already healed and covered by mesothelium, hence there is no more risk of adhesions.

In the histopathological study at the site of the previous surgery all of the animals presented an inflammatory response. If the barrier methods were to work, there would be less granulation tissues and thus, less fibrosis (mature collagen), besides less adhesions in the experimental groups. Granulomas of the foreign body type also occurred in the scar formation, especially when there was a lesion of the adipose tissue (lipogranuloma). Since the

surgical procedure was standardized, and this experiment also included thermal injury to the abdominal wall in the muscle and adipose cells, there is logic to the occurrence of foreign body type granuloma.

Grow et al. suggested that barrier migration could occur after they were applied, thus reducing their effectiveness.³⁶ However, in the microscopic examination of the samples analyzed in this study, remnants of Surgicel® and Interceed® were identified in the scars. This finding ruled out the possibility of barrier displacement.

Three animals were removed from the study and replaced by others, keeping the fixed number of the sample and the blinding of the surgeon. On the second day postoperatively, one of the animals began to have a paw infection, pain and difficulty in deambulating, not feeding, needing to be treated with antibiotics. The other two animals presented secretion in the surgical wound of the 10mm trochar in the right iliac fossa, lack of appetite and weight loss on the fourth day postoperatively, and after euthanasia, the diagnosis was made of a transfixed bowel loop in the closure of the abdominal wall. The barrier method used in these animals was Surgicel®.

The pharmaceutical industry has made a large investment in studies, and there is always a new adjuvant substance being found to prevent adhesions, that is immediately publicized by medical periodicals, but without much scientific proof to support it, with a randomized clinical trial, with deficient methodology, especially because it is difficult to use in humans, requiring a second surgery for evaluation, or else, years of observation to make the material safe and effective for use in current gynecological surgery.⁴

Most of the data on the effectiveness of the various means to prevent postoperative adhesions are obtained from experimental studies with animals in which the adhesions are strictly evaluated by means of necropsies. The evaluation of adhesions in clinical studies is

extremely difficult, since it requires a second laparoscopy or laparotomy.^{2,19} The latter fact is misleading, since many patients are asymptomatic despite the dense adhesions, and others with a simple band may develop intestinal obstruction. Thus, the scoring system continues not to be valid to correlate the extensive adhesions with the patient's clinical history. Also, not all surgical adhesions will be symptomatic and give rise to intestinal obstructions in the future.⁴

In this experiment, only the time of pneumoperitoneum was controlled and the intraabdominal pressure was kept at 10 mmHg, without differences between the control, Surgicel® and Interceed® groups for the formation of adhesions. Binda et al., in 2006, reported that the effect of desiccation and the temperature of the gas, the time of pneumoperitoneum and intraabdominal pressure influence the formation of adhesions during videolaparoscopy. The mechanism responsible for the induction of adhesions would be peritoneal hypoxia.³⁷

There are also factors to be explained in adhesion formation, such as interanimal multivariety, including in humans, due to genetic variety, or a different inflammatory response triggered by hormones or cytokines.^{2,4,38}

Further studies are needed to validate the use of barrier methods as a routine in pelvic surgery, and the videolaparoscopic surgeon uses a meticulous surgical technique to prevent adhesion formation.²⁻⁴

Although the data obtained in animal experiments cannot be directly transferred to human beings, animal models allow random distribution between groups and the formation of an appropriate control group, which is not always possible to achieve in clinical research which still presents many obstacles.³⁹

There is no adhesion prevention method yet for use in laparoscopic surgery. Some evidence exists in systematic reviews, but they do not justify use in any gynecological surgery.^{3,5,13}

There is no evidence in the data obtained that the Surgicel® and Interceed® barrier methods prevent surgical adhesions in the experimental model by videolaparoscopy in rabbits, and there is also no specific indication of one of them for greater protection against adhesion formation.

CONCLUSION

There was no statistical difference in the use of barrier methods, Surgicel® and Interceed®, in the prevention of adhesion formation by videolaparoscopy. The inflammatory response did not vary in the three groups.

SOURCES OF FUNDING

The project was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) at HCPA.

REFERENCES

1. Sutton C. Adhesions and their prevention. *Roy Coll Obstet Gynaecol*. 2005;7:168-76.
2. Nappi C, Di Spezio, Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):379-94.
3. Preventing adhesions in gynecologic surgery [database on the Internet]. DeCherney A H, Falcone T, Sandy JF, 2008 [cited *UptoDate*®]. <http://www.uptodate.com/home/store/index.do>
4. Harris D, Topley N. Peritoneal adhesions. *British Journal of Surgery*. 2008;95:271-2.

5. Farquhar C, Vandekerckhouse P, Watson P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for adhesions after surgery for subfertility. The Cochrane Library. 2006(1). Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2): CD000475
6. Diamond M, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. Hum Reprod. 2001;7(6):567-76.
7. Young P, Johns A, Templeman C, Witz C, Webster B, Ferland R, Diamond MP, Block K, diZerega G. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. Fertil Steril. 2005;84(5):1450-6.
8. Boland M, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. J Surg Res. 2005;132:3-12.
9. Cheong Y, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. Hum Reprod. 2001;7(6):556-66.
10. diZerega G, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. Hum Reprod. 2001;7(6):547-55.
11. Monk B, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynaecological surgery: clinical significance, etiology and prevention. Am J Obstet Gynecol. 1994;170:1396-403.
12. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. Hum Reprod. 2001;7(6):577-9.
13. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Library. 2009(1). Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD000475
14. Schroder MWH, Hart Hansen JP, Hart Hansen O. Peritoneal adhesion formation after the use of oxidized cellulose (surgigel) and gelatin sponge (spongostan) in rats. Acta Chir Scand. 1982;148(7):595-6.
15. Galan N, Leader A, Malkinson T, Taylor PJ. Adhesion prophylaxis in rabbits with surgicel and two absorbable microsurgical sutures. J Reprod Med. 1983;28(10):662-4.
16. Ates U, Ata B, Ortakuz S, Seyhan A, Urman B. Prevention of adhesion formation following ovarian surgery in a standardized animal model: comparative study of Interceed and double layer Surgicell. J Obstet Gynaecol Res. 2008;34(1):12-7.
17. Metwally M, Cheong Y, Li TC. A review of techniques for adhesion prevention after gynaecological surgery. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008;20(4):345-52.
18. Parker W. Uterine myomas: management. Fertil Steril. 2007;88(2):255-71.
19. Gutt C, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Büchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery. Surgery Endosc. 2004;18:898-906.
20. Garrard C, Clements RH, Nanney L, Davidson JM, Richards WO. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery. Surgery Endosc. 1999;13:10-3.

21. Marana R, Luciano AA, Muzii L, Marendino VE, Mancuso S. Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: A randomized trial in the rabbit model. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):861-4.
22. Luciano A, Maier DB, Koch EI, Nulsen JC, Whitman GF. A Comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. *Obstetrics & Gynecology.* 1989;74(2):220-4.
23. Guide for the care and use of laboratory animals. In.: Institute of laboratory animal research. National Research Council, Whashington, DC. 1996.
24. Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. In: Fish R, Brown MJ, Danneman PJ, Karas AZ, editors. *Anesthesia and analgesia in laboratory animals.* 2nd ed. San Diego: Elsevier; 2008. p. 299-333.
25. Rosa Junior A, Trindade MRM, Shemes TF, Tavares WC. Influência da abordagem cirúrgica (videolaparoscopia versus laparotomia) na gestação de coelhas prenhes. *Acta Cir Bras.* 2003;18(4):337-41.
26. Morgan T, Glowaski MM. Teaching a new method of rabbit intubation. *Lab Anim Sc.* 2007;46:32-6.
27. Biondo-Simões MLP, Santos LOM. Modelos experimentais de aderências peritoniais. In: Rhoden LE, Rhoden CR, editors. *Princípios e Técnicas em Experimentação Animal.* 1st ed. Porto Alegre: UFRGS EDITORA; 2006. p. 221-34.
28. Ozel H, Avsar F, Topaloglu S, Sahin M. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies. *Wound Rep Reg.* 2005;13:358-64.
29. Hirota Y, Tsukada K, Nishio E, et al. Postoperative adhesion formation after laparoscopic uterine horn resection in a porcine model: comparison of five instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:581-5.
30. Diamond M, Daniel JF, Martin DC, Feste J, Vaughn WK, Mclaughlin DS. Tubal Patency and pelvid adhesions at early second-look laparoscopy following intraabdominal use of the carbon dioxide laser: initial report of the intraabdominal laser study group. *Fertil Steril* 1984;42:717-23.
31. Menguellat S, Collinet P, Cosson M, Mariette C, Triboulet J, Vinatier D. Interest in agents for adhesion prevention after gynecologic surgery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(4):290-6.
32. Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril.* 2006;86(3):1266-76.
33. Wallwiener D, Meyer A, Bastert G. Adhesion formation of the parietal and visceral peritoneum: an explanation for the controversy on the use of autologous and alloplastic barriers. *Fertil Steril.* 1998;68(1):132-7.

34. Marana R, Catalano GF, Caruana P, Margutti F, Muzii L, Mancuso S. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using interceed after ovarian surgery: a randomized trial in the rabbit model. *Hum Reprod.* 1997;12(9):1935-8.
35. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesion reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4):512-5.
36. Grow D, Seltman HJ, Coddington CC, et al. The reduction of post-operative adhesions by two different barrier methods versus control in cynomolgus monkeys: A prospective, randomized, crossover study. *Fertil Steril.* 1994;61:1141-6.
37. Binda M, Molinas CR, Hansen P, Koninckx PR. Effect of desiccation and temperature during laparoscopy on adhesion formation in mice. *Fertil Steril.* 2006;86(1):166-75.
38. Molinas C, Binda MM, Campo R, Koninckx PR. Adhesion formation and interanimal variability in a laparoscopic mouse model varies with strains. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1871-4.
39. Oliveira M, Gonçalves MDC, Jamel N, Alves PC. Grau de aderência após ressecção parcial e reconstituição do ovário. *RBGO.* 2001;23(6):365-70.

10 APÊNDICES

APÊNDICE B: PROTOCOLO II

DATA...../...../.....

NÚMERO ANIMAL:.....

Peso do animal: (2° cirurgia)..

ANESTESIA – Intercorrências:

NÃO

SIM

Quais?.....

ACHADOS TRANSOPERATÓRIOS (DIAMOND)

<u>ADERÊNCIAS</u>	NÃO			SIM			
LOCALIZAÇÃO	BEXIGA	INTESTINO	PERITÔNIO PARIETAL	OMENTO	ÚTERO	OVÁRIO	OUTROS
NÚMERO	1	2	3	4	5	6	MAIS
TIPO ADERÊNCIA	00 ausente	01 fina sem vasos translúcida	02 densa sem vasos translúcida	03 densa vascular, com pequenos* vasos	04 densa vascular, com grandes** vasos	TOTAL:	
TENSÃO	00	01 essencialmente independente	02 liberada com tração	03 que requer dissecção cortante	TOTAL:		
EXTENSÃO % superfície coberta de área cirúrgica prévia	00	01 menos 25 % superfície	02 25-50% superfície	03 50-75% superfície	04 Mais de 75% superfície	TOTAL:	
TROCATER ADERÊNCIAS?	NÃO	SIM	ONDE?				
INTERCORRÊNCIAS	NÃO	SIM	QUAIS?				
BIÓPSIA							

Nota: *vasos pequenos= vasos com calibre menor que a ponta da tesoura laparoscópica.

**vasos grandes=vasos com calibre igual ou maior que a ponta da tesoura laparoscópica.

APÊNDICE C: PROTOCOLO III

DATA...../...../.....

NÚMERO DO ANIMAL.....

HISTOLOGIA DA CICATRIZ CIRÚRGICA**1) INFLAMAÇÃO:** SIM NÃO

NEUTRÓFILOS

PLASMÓCITOS

EOSINÓFILOS

LINFÓCITOS

OUTROS

2) TECIDO DE GRANULAÇÃO: SIM NÃO

DISCRETO

ABUNDANTE

COLAGENIZADO

NÃO COLAZENIZADO

3) GRANULOMA DE TIPO CORPO ESTRANHO: SIM NÃO**4) FOTOMIOGRAFIA:**