

ELISA TREPTOW MARQUES

**REPARO DE FERIDAS CIRÚRGICAS DE CECO
COM COLA DE FIBRINA E FIO INABSORVÍVEL.
ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS.**

FLORIANÓPOLIS, SC

2004

ELISA TREPTOW MARQUES

**REPARO DE FERIDAS CIRÚRGICAS DE CECO
COM COLA DE FIBRINA E FIO INABSORVÍVEL.
ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS.**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Mestrado em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa Catarina
para a obtenção do título de mestre em
Ciências Médicas.**

**Coordenador do Mestrado em Ciências Médicas da UFSC: Prof. Dr.
Armando José d'Acampora**

Orientador: Prof. Dr. José Mauro dos Santos

**FLORIANÓPOLIS, SC
2004**

*Aos meus pais,
Antônio Carlos e Liana,
que me deram a vida e me ensinaram
o sentido da honra e da virtude.*

*Ao meu esposo, Valmir,
pelo apoio, incentivo e compreensão,
com todo o amor e carinho.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor Doutor José Mauro dos Santos, exemplar orientador, os sinceros agradecimentos e o reconhecimento por sua dedicação, compreensão e disponibilidade. Mesmo nos momentos do retiro no seu lar, não economizou esforços para que este trabalho atingisse o seu objetivo. Dedico-lhe a mais profunda gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. JOSÉ CALDEIRA FERREIRA BASTOS e à Dra. DANIELA SERAFIM COUTO VIEIRA, médicos patologistas do Instituto de Diagnóstico Anátomo Patológico (IDAP), pela análise anatomopatológica, confecção e fotografias das lâminas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. JOSUÉ LOPES DE SOUZA, Professor Assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Santa Catarina, pela confecção parcial das lâminas do estudo.

À Prof. SÍLVIA MODESTO NASSAR, Professora Titular da Disciplina de Estatística da Graduação de Sistemas de Informação, e da Pós-Graduação em Ciências da Computação, na Disciplina de Análise Multivariada do Departamento de Informática e Estatística da Engenharia de Produção e Sistemas.

Ao Prof. Dr. PAULO DE FREITAS, Professor Assistente de Estatística do Curso do Mestrado em Ciências Médicas, pela análise estatística do projeto piloto.

Ao Prof. MARCELO BIANCHINI TEIVE, Professor Adjunto do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Santa Catarina, pelo auxílio e correção dos textos em língua inglesa.

Ao Prof. Dr. GERALDO MAGELA, Professor Titular de Coloproctologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Chefe do Serviço de Coloproctologia da Santa Casa de Belo Horizonte, pelo estímulo ao constante aprendizado e a fazer o mestrado.

Ao acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina THIAGO PRAZERES, pelo imprescindível auxílio na etapa experimental desta pesquisa.

A JOANÉSIA MARIA JUNKES ROSTEIN, técnica em laboratório, diretora do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina, bem como aos seus funcionários, pelos cuidados e fornecimento dos animais de experimentação.

Ao veterinário Dr. GERALDO JORGE SEVERGNINE BERNARDES, pela orientação nas dosagens de medicações utilizadas durante o procedimento cirúrgico.

A todos os professores, verdadeiros mestres do curso de mestrado, que direta ou indiretamente contribuíram para a minha formação como mestre.

Aos COLEGAS DO CURSO DE MESTRADO, pela agradável e gratificante convivência.

Aos funcionários da disciplina de técnica operatória, principalmente ao Sr. CHARLES VEIGA, pelo cuidado e o carinho com os animais.

Ao técnico do Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Santa Catarina LUIZ HENRIQUE PRAZERES, pela desinteressada ajuda prestada na etapa experimental desta pesquisa.

A AVENTIS BEHRING, pelo fornecimento do selante de fibrina *Beriplast[®]P* utilizado nesta pesquisa.

ÍNDICE

RESUMO	VII
SUMMARY	VIII
1- INTRODUÇÃO.....	9
2- OBJETIVO.....	15
3- MÉTODO	16
4- RESULTADOS	27
5- DISCUSSÃO	39
6- CONCLUSÃO.....	47
7- REFERÊNCIAS.....	48
NORMAS ADOTADAS	53
APÊNDICE	54
ANEXOS	66

RESUMO

Introdução: A procura de um procedimento para substituir o fio de sutura intestinal e, mais recentemente, os grampeadores mecânicos vem sendo realizada desde o início do século passado. As reações de corpo estranho provocadas pelo fio ou por grampos, no caso das anastomoses mecânicas, causam reação inflamatória na parede intestinal, o que ocasiona maior risco de infecção e, conseqüentemente, de fistulas, de forma a provocar maior morbidade e mortalidade nas cirurgias intestinais.

Objetivo: Comparar os resultados de reparos de ferida cirúrgica no ceco com selante de fibrina, sutura e selante de fibrina e sutura, avaliando achados macroscópicos da cavidade abdominal e análise anatomopatológica.

Método: Utilizaram-se 45 ratos Wistar, que foram submetidos a incisão e reparo cirúrgico no ceco. Os animais foram divididos em três grupos, sendo denominado de A o grupo em que foi utilizado o fio de sutura inabsorvível, de B o grupo no qual se empregou o fio inabsorvível e o selante de fibrina, e de C o grupo em que foi empregado somente o selante de fibrina. Os animais foram reoperados e submetidos à eutanásia no sétimo dia de pós-operatório.

Resultados: As aderências na parede abdominal foram predominantes no grupo B, cola e fio com 53%, seguidas de valores iguais pelo grupo em que foram usados somente cola (C), com 40%, ou fio (A), com 40%. Entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significantes.

No grupo (A) as aderências em outros órgãos foram: 33% na vesícula seminal, 20% no intestino delgado, 27% no intestino delgado e vesícula seminal, 7% no epíplon e intestino delgado. Em 13% não houve aderências. As aderências em outros órgãos no grupo (B) foram: 47% na vesícula seminal, 13% no intestino delgado e 20% no intestino delgado e vesícula seminal e 7% no epíplon e intestino delgado. Em 13% não houve aderências. O grupo (C) teve aderências em outros órgãos: 33% na vesícula seminal, 7% no intestino delgado, 7% no intestino delgado e vesícula seminal e 7% no epíplon, intestino delgado e vesícula seminal. Em 47% não houve aderências. O teste estatístico do qui-quadrado, que seria adequado para avaliar as aderências em outros órgãos, não pôde ser aplicado porque as frequências dos resultados obtidos foram menores que cinco.

Houve um caso de peritonite no grupo cola (C), infecção de ferida operatória ocorreu em um animal do grupo cola e fio (B) e houve uma eventração em um rato do grupo cola (C).

Os resultados anatomopatológicos realizados nas anastomoses mostraram que no grupo cola (C) houve menos reação de corpo estranho, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa nos três grupos estudados.

Conclusões: Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa, pode-se concluir que o uso da cola de fibrina em reparo de ceco produz menos reação de corpo estranho e menos aderências em outros órgãos e estruturas adjacentes, quando comparado com o uso de fio inabsorvível. Os resultados, entretanto, não tiveram significância estatística, necessitando confirmação por estudos posteriores com maior número de animais.

SUMMARY

INTRODUCTION: The search for a procedure that would replace intestinal sutures, and more recently the mechanical staplers, are being done since the beginning of the last century. Foreign body reactions caused by either the sutures and staples increase the risk for infections and fistulas increasing morbidity and mortality in intestinal surgical procedures.

OBJECTIVE: Compare the results of repair of surgical incision in rats through suture, fibrin sealant and suture and fibrin sealant, evaluating macroscopic findings in the abdominal cavity and anatomopathological aspects.

METHODS: Forty-five Wistar rats were used. They were allocated in 3 groups. Group A: non-absorbable sutures were used, group B: absorbable sutures and fibrin sealant were used and group C: only fibrin sealant was utilized. All animals were reoperated at the seventh post-operative day and then sacrificed.

RESULTS: Adhesions in the abdominal wall were more intense in group B (53%), groups C and A showed the same values (40%) although these differences were not significant. Group A showed adhesions to seminal vesicles (33%), small bowel (20%), seminal vesicles and small bowel (27%), small bowel and omentum (7%) and 13 % showed no adhesions at all. Group B showed adhesions to seminal vesicles (47%), small bowel (13%), seminal vesicles and small bowel (20%) and small bowel and omentum (7%) and (13 %) showed no adhesions at all. Group C showed adhesions to seminal vesicles (33%), small bowel (7%), seminal vesicles and small bowel (7%) and small bowel, seminal vesicles and omentum (7%) and (47 %) showed no adhesions at all.

Chi square test was not used in the adhesions evaluation due to a frequency of the results less than five.

There was a case of peritonitis in Group C (glue), one case of wound infection in Group B and one eventration in Group C.

Anatomopathological results of the anastomotic zone showed that the glue group presented with less foreign body reaction but the findings were not of statistical significance when the 3 groups were compared.

CONCLUSIONS: We realized that the use of fibrin glue in cecal sutures to produce less foreign body reactions and less adhesions to other organs and adjacent structures when compared with the non-absorbable sutures but such results had no statistical significance and need to be confirmed by further studies with larger samples.

1 INTRODUÇÃO

Desde o início do século XX, procura-se por procedimentos que possam substituir, em alguns casos, a técnica cirúrgica mais utilizada, ou seja, o emprego de fios ou, mais recentemente de grampeadores nas suturas intestinais.^{1,2}

Travers, em 1812, na Inglaterra, estudou a integridade da anastomose intestinal em coelhos, enfatizando a importância do peritônio visceral no processo de cicatrização e a aproximação uniforme das superfícies intestinais.³

Lembert, em 1826, propôs vários princípios da técnica cirúrgica que perduram até hoje, destacando a inversão da anastomose na sutura intestinal.⁴

A técnica descrita por Lembert foi modificada em 1881 por Czerny, que propôs a adição de mais um plano de sutura, aproximando a mucosa e prevenindo, dessa forma, o escape do conteúdo intestinal.⁴

Halsted, em 1887, publicou os resultados dos seus estudos experimentais em anastomoses entéricas, enfatizando a importância da submucosa nas anastomoses gastrointestinais.⁵

Connell, em 1892, introduziu as suturas invertidas em um plano, tendo como vantagem a redução do número de pontos e a rapidez da cirurgia, quando comparada com a técnica de Czerny-Lembert.⁶

As reações de corpo estranho provocadas pelo fio ou por grampos, no caso das anastomoses mecânicas, causam reação inflamatória na parede intestinal, aumentando o risco de infecção e, conseqüentemente, de fístula.⁷

As anastomoses colônicas e colorretais são mais sujeitas às deiscências do que as realizadas em outros segmentos do trato digestivo. A freqüência dessa complicação depende do método utilizado para sua avaliação, do rigor da aplicação dele e do dia de pós-operatório estudado.^{8,9}

As complicações mais comuns após cirurgias colorretais são as infecções de parede abdominal e as fístulas. As infecções de parede ocorrem entre 3% e 16% das cirurgias, e as fístulas têm incidência em torno de 5% a 10%, quando diagnosticadas clinicamente, e entre 20% e 50% quando aferidas por imagens. Essas complicações aumentam a morbidade e a mortalidade dessas cirurgias.^{10-12,16,27} Diversos fatores contribuem para a integridade da

anastomose. Entre estes pode-se destacar a vascularização adequada, a ausência de tensão, o tipo de sutura empregada, a limpeza intestinal apropriada e o bom estado nutricional do paciente.¹²

A sutura é a técnica mais usada no fechamento de feridas. As suturas manuais e mecânicas, utilizando-se grampeadores, provocam alterações nos tecidos e reações de corpo estranho, o que contribui, em alguns casos, para o surgimento das fistulas intestinais.^{11,13}

Além das suturas, uma das alternativas que têm sido pesquisadas desde o século XX é o uso de adesivos cirúrgicos biológicos, os quais se caracterizam por não causarem traumas nos tecidos, contribuindo, teoricamente, para um melhor resultado.^{10,11,14}

O uso de adesivos com intuítos medicinais remonta ao Egito antigo, onde, por volta de 1100 a.C., havia uma variedade deles, como a cola de uma árvore denominada acácia e outros tipos de resinas.¹⁵

O selante de fibrina é uma mistura de componentes que tem como finalidade reparar e estabilizar os ferimentos, auxiliando os mecanismos fisiológicos.^{11,14}

A utilização de substâncias derivadas do sangue humano para hemostasia de sangramentos em órgãos sólidos como o fígado e o baço foi descrita no início do século XX por Bergel, que relatou o efeito hemostático da fibrina.^{11,14}

Harvey e col., em 1916, na Europa, relataram o uso da fibrina para controle de sangramento em órgãos sólidos, durante uma cirurgia abdominal.^{11,14}

Young e Medawar, em 1940, na Europa, relataram um estudo experimental com anastomose neural usando o selante de fibrina.¹⁴

Naquela época, o emprego do selante de fibrina não teve sucesso porque o fibrinogênio que fazia parte de sua composição tinha capacidade pequena de adesão aos tecidos, o que contribuiu para a ineficácia da cola e o seu conseqüente desuso.^{11,12,15}

O emprego da cola de fibrina foi abandonado até 1972, quando, na Europa, Matras e col. descreveram a experiência da sua aplicação em anastomose neural num modelo animal. Em 1975, esses mesmos autores usaram a cola de fibrina, com sucesso, em um paciente submetido à cirurgia maxilofacial.^{14,15}

Em 1980, na Europa, surgiu um selante de fibrina (*Tissucol*[®]) composto de trombina, fibrinogênio humano, fator XIII e cloridrato de cálcio, que vem sendo usado até os dias de hoje.¹⁵

Hjortrup e col., em 1986, na Dinamarca, publicaram estudo experimental utilizando uma cola de fibrina composta de fibrinogênio humano, fator XIII, aprotinina, cloridrato de cálcio e trombina (*Beriplast-P*[®]). Nesse estudo, compararam em dez porcos o uso da cola de fibrina e do fio inabsorvível em suturas intestinais. Três anastomoses foram realizadas em cada animal: a primeira e a segunda com cola de fibrina a 100 cm e a 150 cm do ligamento de Treitz, e a terceira utilizando um fio inabsorvível a 200 cm do mesmo ligamento. No sétimo dia de pós-operatório os animais foram reoperados, e a força de rompimento das anastomoses foi testada, fechando-se com dupla ligadura de fio inabsorvível um segmento de 10cm proximais e distais delas. Por um cateter foi instilada água a 90 mililitros por minuto, e o momento de rompimento ou fistula foi anotado. Não houve diferença estatística na força de rompimento das anastomoses.¹⁵

Jansson e col., em 1991, na Suécia, publicaram um estudo de suturas experimentais no cólon transversal de dez porcos em que foi realizada secção completa da alça intestinal, realizando-se três tipos de anastomoses no mesmo animal: com fio absorvível monofilamentar 4-0 (*Maxon*[®]), com grampeador e com cola biológica (*Tissel*[®]) composta de fibrina, fibrinogênio e fator XIII. As anastomoses foram avaliadas no quarto dia de pós-operatório com exame radiológico, força tênsil, fluxo sanguíneo e concentração do colágeno. Os resultados não mostraram fistulas no exame radiológico, e a força tênsil nas anastomoses com o grampeador e a sutura manual foram mais fortes do que com cola. O fluxo sanguíneo nas anastomoses foi semelhante nos três grupos, porém na anastomose com fio era menor quando comparado com o da anastomose com cola ou com grampeador. A concentração de colágeno nas anastomoses nos três grupos não teve diferença estatística. O resultado desse estudo experimental, apesar do número pequeno de animais, revelou que é possível realizar anastomose sem sutura com bons resultados.¹⁶

Van Der Ham e col., em 1993, na Holanda, avaliaram anastomoses colônicas no cólon esquerdo em 120 ratos Wistar, com e sem cola de fibrina (*Tissucol*[®]). Os animais foram divididos em dois grupos, I e II, e estes, em dois subgrupos, Ia e Ib e IIa e IIb. No grupo I as anastomoses foram completas com 12 pontos de fio de polipropileno 7-0, e no grupo II as anastomoses foram incompletas, com apenas quatro pontos do mesmo fio. Nos subgrupos Ia e IIa foram utilizados só o fio, e nos subgrupos Ib e IIb foram usados o fio e o selante de fibrina. Em todos os grupos foi realizada uma ressecção colônica de 3 cm. Cada grupo de 30 animais foi subdividido em grupos de dez ratos e reoperados no segundo, no

quarto e no sétimo dias de pós-operatório. Foram analisadas as aderências na cavidade abdominal em três graus, a concentração de colágeno e a pressão de rompimento da anastomose. Nenhum dos grupos apresentou fístulas, e o grau de aderências no segundo dia de pós-operatório foi maior nas anastomoses incompletas sem selante de fibrina (IIa). No quarto dia de pós-operatório as anastomoses completas somente com fio (Ia) tiveram menos aderências, e no sétimo dia de pós-operatório foi observada maior quantidade de aderências somente nas anastomoses incompletas (IIa e IIb). A pressão de rompimento das anastomoses no segundo dia de pós-operatório foi maior no grupo das anastomoses completas e incompletas com cola de fibrina e fio (Ib e IIb). No quarto dia de pós-operatório as anastomoses completas e incompletas com fio e cola (Ib e IIb) tiveram uma pressão de rompimento menor, entretanto essas diferenças não foram estatisticamente significantes. No sétimo dia de pós-operatório as diferenças de pressão entre os quatro grupos também não foram estatisticamente significantes.

A concentração de colágeno foi maior no segundo e no quarto dias de pós-operatório nas anastomoses incompletas com fio e cola (IIb). No sétimo dia de pós-operatório a concentração de colágeno foi menor nas anastomoses incompletas (IIa e IIb), porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Concluiu-se que o selante de fibrina não diminuiu as aderências nas anastomoses completas e incompletas, e aumentou a força de resistência nas primeiras quarenta e oito horas apenas nas anastomoses incompletas.¹⁷

Trignano e col., em 1996, na Itália, compararam experimentalmente os resultados anatomopatológicos de anastomoses intestinais após ressecções do íleo em 24 ratos e de colotomias em oito ratos, todos da raça Wistar. Os 24 animais em que foram realizadas anastomoses ileais foram divididos em dois grupos de 12 animais. No primeiro grupo, a anastomose foi realizada com fio inabsorvível, e no segundo, com cola de fibrina biológica, composta de trombina liofilizada, fibrinogênio e aprotinina. Os oito animais que foram submetidos a colotomias foram divididos em dois grupos com o mesmo número de ratos. No primeiro grupo foram confeccionadas suturas com fio absorvível, e no segundo, aplicada somente cola de fibrina. Um caso de peritonite por deiscência da anastomose ileal ocorreu no grupo em que foi utilizada somente cola de fibrina. O estudo anatomopatológico dos grupos em que se realizaram anastomoses ileais mostrou um importante infiltrado celular com células gigantes, e no grupo colônico em que se usou o fio havia macrófagos próximos à anastomose. O resultado anatomopatológico do grupo da cola no íleo mostrou a mucosa íntegra, e a

anastomose foi reconhecida macroscopicamente com dificuldade. No grupo do cólon em que se usou a cola havia uma perfeita reconstrução tecidual da mucosa, submucosa e muscular, com poucas células gigantes. Concluiu-se que, apesar do pequeno número de casos, é possível realizar anastomose intestinal término-terminal tanto em anastomoses no íleo como no cólon utilizando-se somente a cola de fibrina e eliminando-se as reações de corpo estranho causadas pelo fio.¹⁸

Hulko e col., em 1988, na Finlândia, em estudo experimental, avaliaram a proteção das anastomoses intestinais no cólon esquerdo obstruído. As anastomoses foram realizadas em 65 ratos Wistar, nos quais, através de laparotomia, obstruiu-se o cólon esquerdo com fio de polipropileno 6-0. Os animais foram reoperados no terceiro dia de pós-operatório, realizando-se colectomia segmentar no local da obstrução, e foram divididos em dois grupos. No primeiro, foram realizadas anastomoses com fio de polipropileno 6-0 e cola de fibrina, e no segundo, anastomoses só com o fio de polipropileno. Os resultados mostraram que o número de aderências não variou entre os grupos, e a força de tensão na anastomose realizada somente com fio de polipropileno 6-0 foi menor, tendo a cola de fibrina produzido um efeito benéfico nas anastomoses colônicas de risco.¹⁹

Os selantes de fibrina derivados do sangue foram aprovados pelo US Food and Drug Administration (FDA) em 1998.²⁰

A cola de fibrina apresenta boa superfície de aderência, tem custo acessível, é segura e não transmite patógenos pelo sangue, nem mesmo as doenças virais.^{9-11,21}

A cola tem várias indicações na prática clínica, entre as quais podemos destacar a ação hemostática no trauma hepático e esplênico, cirurgia cardíaca, torácica, cirurgia na cavidade oral, úlcera péptica com sangramento ativo e cirurgia urológica, entre outras.¹¹ Acrescenta-se às propriedades do *Beriplast-P*[®] a de colar tecidos, que é descrita em várias situações, tais como nas fístulas gastrointestinais, nas fístulas anais, no reparo da hérnia laparoscópica, no tratamento da linfocele, na neurocirurgia, na cirurgia oftalmológica, no enxerto de pele, nas fístulas anais, nas fístulas retovaginais, no pneumotórax, pós-polipectomia e nas anastomoses intestinais.^{21,25-30,50-53} Em anastomoses do intestino grosso e delgado é descrito o uso do selante de fibrina para suporte de suturas.^{15-23,34,43,47,49,54} O uso de adesivos cirúrgicos biológicos em vísceras ocas apresenta um amplo campo para a pesquisa, sobretudo a experimental, por ainda não ter sido encontrada a cola biológica ideal que possibilite a realização das anastomoses intestinais com maior segurança.

Este estudo foi motivado pelo anseio de se pesquisarem alternativas que possam facilitar ou aperfeiçoar o emprego de novas técnicas nos reparos das incisões cirúrgicas, eventualmente mais eficazes, de melhor manuseio, menor custo e com resultados iguais ou superiores aos procedimentos convencionais.

2 OBJETIVO

Comparar os resultados precoces no reparo de feridas cirúrgicas de ceco, com cola de fibrina e com sutura de fio inabsorvível.

3 MÉTODO

3.1 Amostra

Realizou-se um estudo piloto com nove ratos divididos em três grupos de três animais. No primeiro grupo foi realizada sutura intestinal com fio inabsorvível; no segundo, com fio inabsorvível e cola de fibrina; e no terceiro, somente com selante de fibrina. Os animais foram submetidos à eutanásia no sétimo dia de pós-operatório, sendo realizada a avaliação macroscópica da anastomose. A finalidade deste estudo foi habilitar os pesquisadores em relação ao manuseio dos animais, das técnicas cirúrgicas e anestésicas e ao uso do selante de fibrina, bem como verificar a exequibilidade do adesivo em suturas intestinais, diminuindo, assim, a curva de aprendizado.

Uma dificuldade relacionada ao estudo foi o alto custo do selante de fibrina, o que limitou o número de animais e forçou a realização de todas as cirurgias de cada grupo no mesmo dia, para um melhor aproveitamento da cola, conforme delineado no projeto piloto.

Foram utilizados 45 ratos albinos, machos, adultos, da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mamalia*), com idade média de 4 meses e peso médio de 300 gramas, provenientes do Biotério Central da UFSC.

Durante o período da investigação, os animais foram acondicionados em gaiolas de plástico de 16 cm x 40 cm x 60 cm e receberam água e alimentação própria para a espécie *ad libitum*, permanecendo acomodados à luz natural e em condições de ambiente adequadas, mantendo o ciclo dia/noite.

Os animais foram distribuídos em três grupos de 15 ratos e foram identificados por uma ficha protocolar para avaliação macroscópica e anatomopatológica, preenchida no sétimo dia de pós-operatório (APÊNDICES A e B).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de Animais conforme número 225 e 23080.008662/2003-31 (ANEXO).

Todos os animais foram submetidos a uma incisão cirúrgica no ceco com 1,5cm.

Grupo A

Grupo de 15 ratos, em que foi utilizada sutura intestinal com fio inabsorvível de polipropileno 000.

Grupo B

Grupo de 15 ratos, em que foi utilizada sutura intestinal com fio inabsorvível de polipropileno 000 e selante de fibrina na quantidade de 0,1 ml.

Grupo C

Grupo de 15 ratos, em que foi utilizado no reparo da ferida cirúrgica somente selante de fibrina na quantidade de 0,1 ml.

Os animais foram numerados de 1 a 45 aleatoriamente, por sorteio simples.

A definição do procedimento cirúrgico por grupo de animais também foi sorteada, cada grupo com quinze animais foram operados no mesmo dia e pela mesma equipe.

3.2 Selante de fibrina

O selante de fibrina utilizado (*Beriplast-P*[®]) é composto de fibrinogênio humano altamente purificado, concentrado e pasteurizado, fator XIII humano e trombina humana, que são reconstituídos em solução com agente antifibrinolítico, a aprotinina, derivada de tecido pulmonar de bovinos e em solução de cloreto de cálcio, respectivamente.^{10,11}

O *Beriplast-P*[®] reproduz os últimos passos da coagulação fisiológica, onde são formados os coágulos constituídos principalmente de fibrinogênio, eritrócitos e plaquetas. O fibrinogênio é transformado em monômeros de fibrina pela trombina. Em seguida, os monômeros de fibrina formam ligações cruzadas entre si pela ação do fator XIII e do cálcio, formando coágulos estáveis. À medida que a cicatrização progride, o aumento da atividade fibrinolítica é induzido pela plasmina, e a decomposição da fibrina é iniciada. A degradação proteolítica da fibrina é inibida pela aprotinina e pelo fator XIII. O selante de fibrina é posteriormente degradado, principalmente pela fibrinólise e fagocitose, não deixando resíduo e diminuindo as reações teciduais.^{11,12,42}

O selante foi fornecido pela *Aventis*, empresa brasileira fabricante de medicamentos. Os frascos com selante de fibrina estavam acondicionados separadamente em embalagens estéreis da própria *Aventis* e permaneceram na geladeira até serem utilizados (FIGURA 1).



Figura 1 - Selante de fibrina Beriplast-P®

3.3 Procedimento analgésico

Os animais receberam analgesia conforme orientação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) com acetato de metilprednisolona (*Cortdural*®) na dose de 1ml/kg de peso, que tem uma duração média de setenta e duas horas.¹³

A medicação foi aplicada no pré-operatório, trinta minutos antes da cirurgia.

3.4 Procedimento anestésico

Após a pesagem, os animais receberam uma injeção intramuscular na face interna da pata traseira direita (*membrum pelvinum*), composta de solução de pentobarbital sódico 3% (HYPNOL) na dose de 15 mg/kg de peso corporal e cloridrato de xilasina 2% (ROMPUM) na dose de 0,5 ml/kg de peso corporal.^{21,22,23}

O plano anestésico adequado foi avaliado pela ausência da movimentação do reflexo corneopalpebral (*córnea palpebrae*) e da reação motora após preensão do coxim adiposo de ambas as patas dianteiras (*membrum thoracicum*) mantendo a atividade cardiorrespiratória normal, sendo então iniciado o procedimento operatório.

3.5 Critérios de exclusão

Os animais que foram a óbito nas primeiras vinte e quatro horas de pós-operatório foram submetidos à necropsia. Quando a cavidade abdominal não apresentava alterações, a causa da morte foi atribuída à anestesia, e os animais foram retirados do experimento e substituídos.

3.6 Procedimento operatório

Após atingirem o plano anestésico, os animais foram posicionados em decúbito dorsal em placas de madeira de 30 cm x 35 cm e fixados com fitas adesivas nas patas dianteiras (*membrum thoracicum*) e traseiras (*membrum pelvinum*).

Os 15 ratos de cada grupo foram operados no mesmo dia, por uma única equipe de trabalho, sem variação da técnica operatória, após escolha desta por sorteio simples.

Foi realizada a depilação por arrancamento dos pêlos de uma área de aproximadamente 4 cm x 5 cm do abdome na linha média anterior, seguido da antisepsia da região com solução de polivinil pirrolidona.

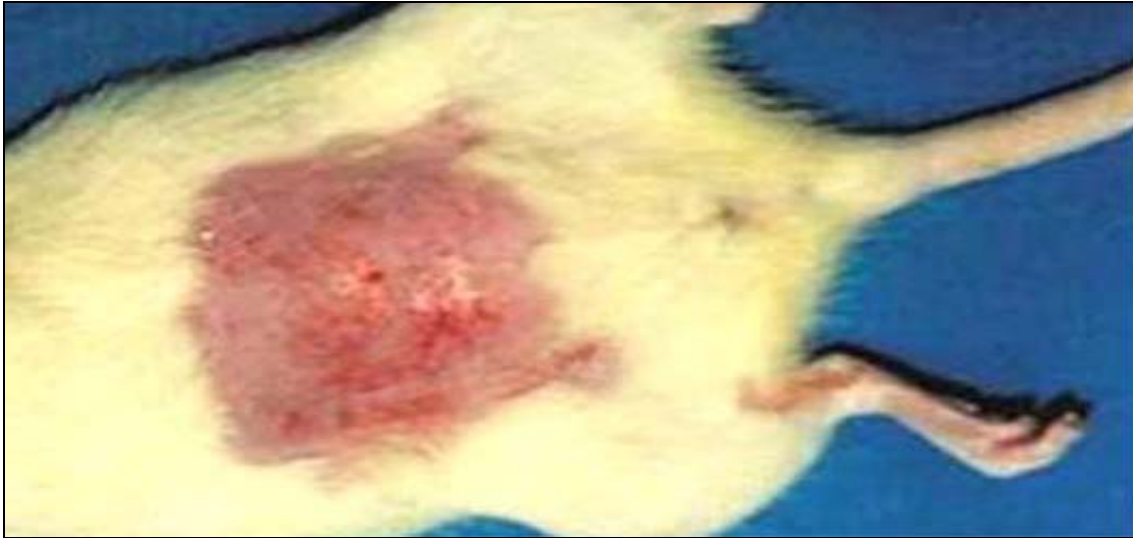


Figura 2 - Tricotomia por arrancamento de pêlos

A seguir foi realizada a laparotomia longitudinal mediana em região supra e infra-umbilical, com extensão de 4 cm, utilizando-se bisturi de lâmina número 15 e complementada com tesoura de Metzenbaum até a cavidade abdominal estar aberta.

O ceco foi tracionado da cavidade abdominal e realizou-se incisão transversa na sua face anterior com cerca de 1,5 cm, tal qual descrito nos trabalhos de Van Der Ham, Zmora, Yilmaz e outros.^{17,22,27} Foi colocado um ponto de reparo de fio inabsorvível (polipropileno 000) em cada lado da incisão, para marcar o local da sutura e facilitar a sua posterior identificação.

No grupo A foi realizada a sutura intestinal com fio inabsorvível (polipropileno 000), com pontos separados (FIGURA 3).

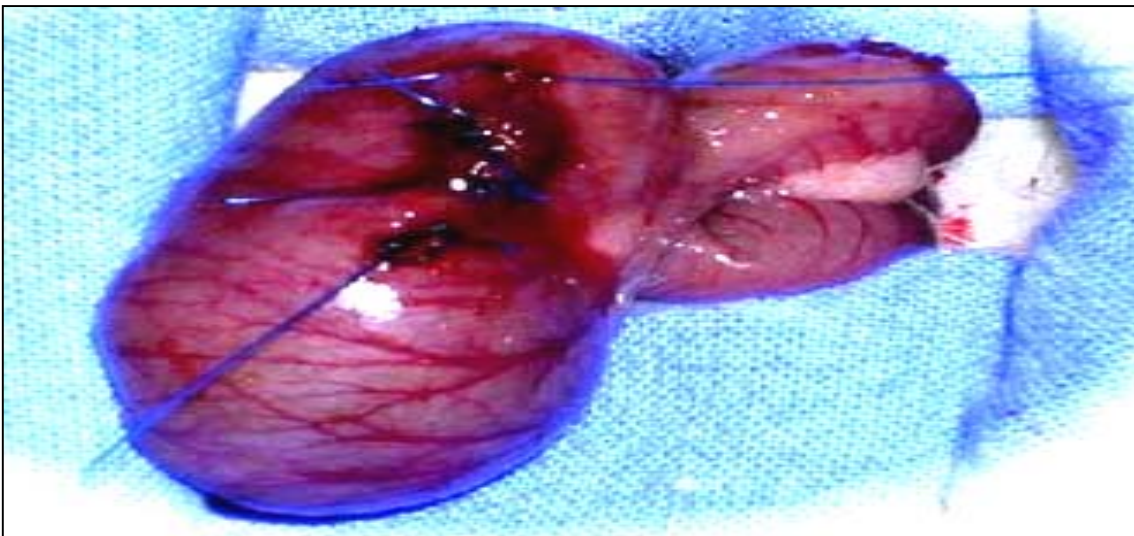


Figura 3 - Grupo A: sutura intestinal com fio inabsorvível

No grupo B foi realizada a sutura intestinal com fio inabsorvível (polipropileno 000), pontos separados, e aplicada a cola de fibrina na quantidade de 0,1 ml. A sutura foi aproximada por um minuto com pinças anatômicas, o que favorece uma melhor adesão do selante, conforme orientação do laboratório fabricante do *Beriplast-P*[®] (FIGURA 4).

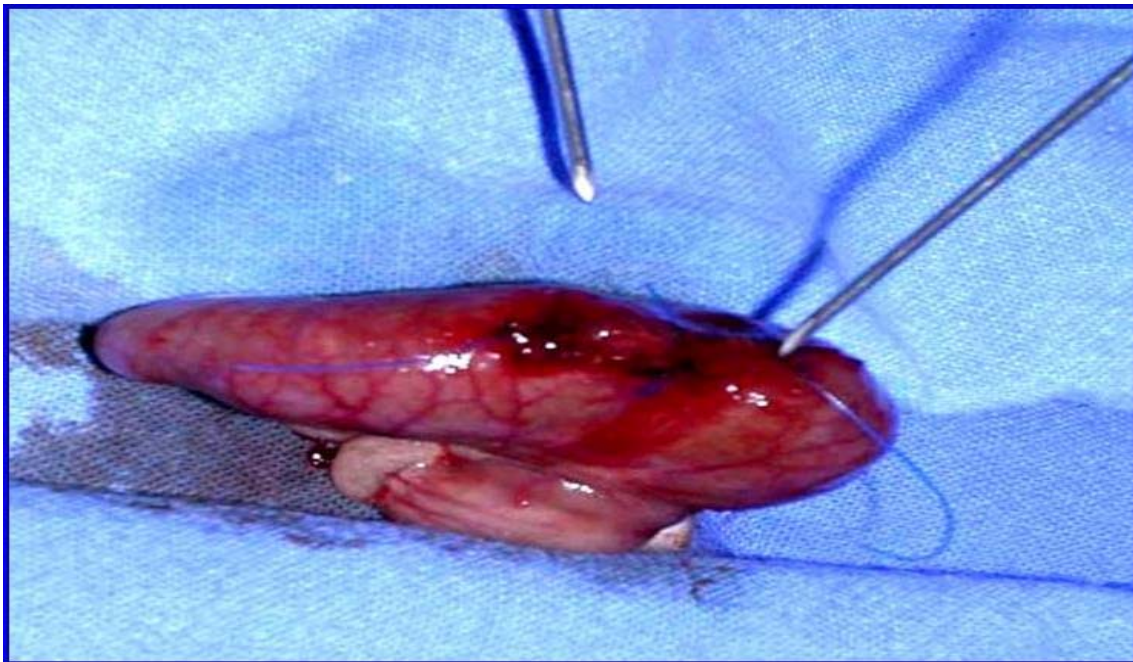


Figura 4 - Grupo B: sutura intestinal com fio inabsorvível e cola de fibrina

No grupo C foi aplicado somente 0,1 ml de cola de fibrina na ferida colônica, aproximando-se as bordas com pinças anatômicas durante um minuto (FIGURA 5 e 6).



Figura 5- Grupo C: aplicação cola de fibrina.

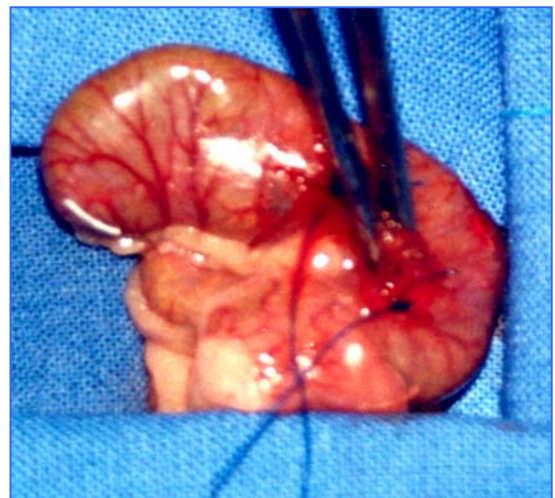


Figura 6- Grupo C: aproximação das bordas da incisão

A síntese da parede abdominal foi realizada com fio de seda 000 em dois planos de chuleio simples em todos os grupos (FIGURA 6).

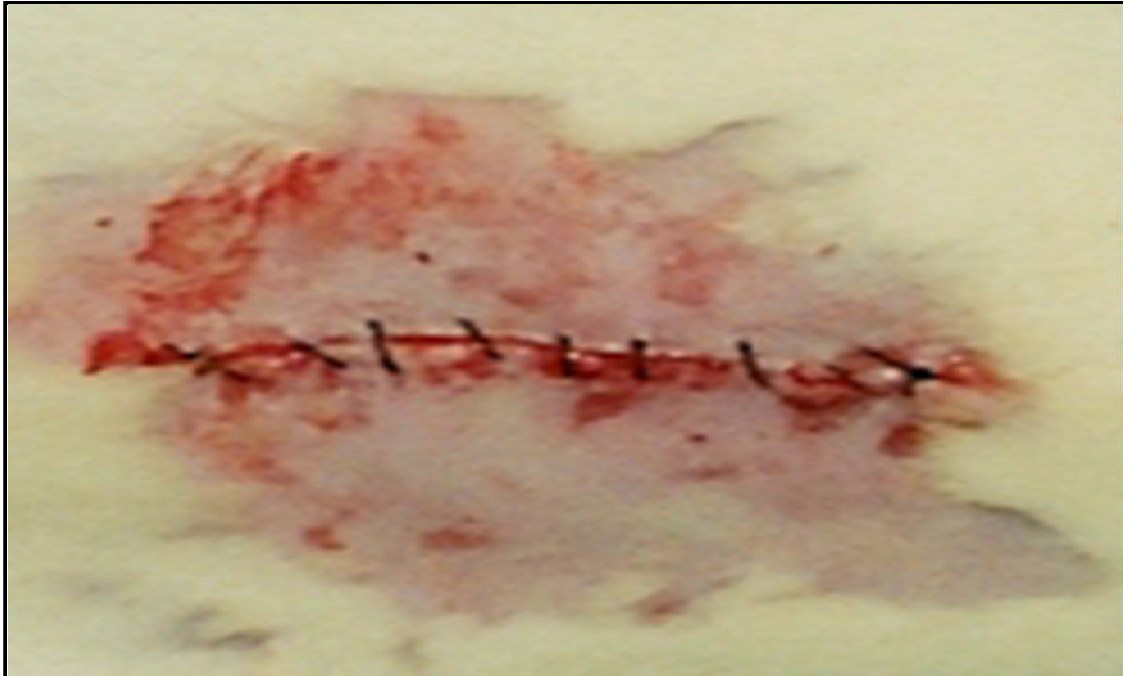


Figura 6 - Síntese da parede abdominal.

3.7 Controle pós-operatório

Cada animal foi mantido isoladamente em gaiola de plástico, forrada com serragem e isolado sob aquecimento (30 °C), durante 1-2 horas por meio de lâmpada (40W), com acesso a água e comida *ad libitum* (FIGURA 7).

A observação clínica foi realizada diariamente durante sete dias.



Figura 7 - Animal na gaiola.

3.8 Avaliação macroscópica

Os três grupos de animais receberam o mesmo protocolo de avaliação macroscópica, sendo avaliados os seguintes itens no exame da cavidade abdominal (APÊNDICE A):

- a) presença de coleção líquida e sua identificação em pus, sangue ou fibrina;
- b) presença de fístula parcial ou total;
- b) presença de peritonite livre ou bloqueada;
- c) distensão de víscera oca;
- d) aderências da sutura na parede abdominal;
- e) aderências a outros órgãos (epíplon, intestino delgado, vesícula seminal); e
- f) outros achados.

3.9 Procedimento de retirada da sutura intestinal

No final do sétimo dia de pós-operatório, os animais foram novamente anestesiados com a técnica já descrita.

A cavidade abdominal foi aberta pela mesma incisão, e o ceco foi retirado em bloco único e seccionado pelo bordo contralateral da sutura. A peça foi lavada com água até limpar a mucosa dos resíduos intestinais, expondo o local da sutura, sendo então realizado um novo corte com margem de 1cm dela, para cada lado. As peças foram identificadas separadamente e e fixadas com alfinetes em uma placa de parafina com solução de formalina a 10%, e posteriormente enviadas para o Laboratório de Patologia da Universidade Federal de Santa Catarina e Instituto de Diagnóstico Anátomo Patológico (IDAP).

Todas as etapas do procedimento cirúrgico foram fotografadas com câmera da marca Nikon, modelo F 601, e Nikon digital, modelo 3100.

3.10 Eutanásia

Após a retirada do ceco, a eutanásia foi realizada por aprofundamento da anestesia com as mesmas medicações descritas, conforme orientação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3.11 Avaliação morfométrica

Após quarenta e oito horas de fixação em formalina a 10%, o material foi cortado com micrótomo manual na espessura de quatro micras.

As lâminas foram corados pelo método de hematoxilina e eosina (HE). E algumas lâminas também foram coradas pela coloração do Tricrômico de Masson, para visibilização da fibrose apenas para documentação fotográfica.³¹ O material foi analisado pelo microscópio binocular (Marca Nikon, modelo Eclipse E 200).

As lâminas foram avaliadas conforme protocolo em que constava tecido de granulação, fibrose, abscesso de parede intestinal, granuloma de corpo estranho, granuloma de fibras vegetais e peritonite (APÊNDICE B). Os granulomas de corpo estranho foram analisados em três tipos: ao fio de sutura, às fibras vegetais (da dieta) e a outros materiais.

Os dados anatomopatológicos obtidos foram colocados em uma tabela do programa Excel[®] (Microsoft Office XP) (APÊNDICE B).

As fotomicrografias das lâminas foram confeccionadas no próprio microscópio (Nikon), equipado com câmera marca Meiji Techno, modelo CK 3600, e impressas no computador.

3.12 Avaliação estatística

As bases de dados criadas no programa Excel® foram submetidas à análise estatística, utilizando-se o programa STATISTICA 6.0®.

Os procedimentos estatísticos utilizados foram as medidas descritivas, as tabelas de frequência e a análise de correspondência múltipla (ACM). A análise de correspondência múltipla foi empregada para investigar a existência de associação entre as variáveis analisadas nos resultados anatomopatológicos como o tecido de granulação, a fibrose, o abscesso, o granuloma de corpo estranho, o granuloma de fibras vegetais e a peritonite, em relação aos grupos fio (A), fio e cola (B) e cola (C). Esse método foi utilizado também para as variáveis das aderências em outros órgãos e estruturas, como a vesícula seminal, intestino delgado e epíplon, em relação aos três grupos estudados.³²

A análise de correspondência múltipla (ACM) é uma técnica multivariada, descritiva e exploratória que possibilita analisar simultaneamente um conjunto de variáveis categóricas. É análoga ao teste do qui-quadrado, usualmente empregado para analisar a associação entre duas variáveis da mesma categoria. Os resultados estatísticos oriundos da ACM são: uma ampla tabela de frequências, conhecida como tabela de Burt, e uma representação gráfica simplificada dos dados (APÊNDICE C). Essa representação gráfica pode ser mostrada em dois eixos ou dimensões. Em duas dimensões, pode-se observar o padrão de associação em plano relacional, e da análise desses resultados é possível identificar padrões de associação existentes entre as variáveis analisadas.³³

A intensidade do padrão de associação está relacionada ao percentual de inércia alcançado neste procedimento, que depende das características dos dados em análise. Geralmente, é considerado para a exploração do padrão de associação um grau de inércia de pelo menos 60%. O percentual de inércia expressa o grau da variabilidade total dos dados explicado pelo padrão de associação identificado e representado graficamente.

À medida que se inclui uma nova dimensão na ACM, aumenta-se numericamente o percentual de inércia. A primeira dimensão é a de maior inércia.

A análise multivariada difere dos testes de hipótese tradicionais, que são habitualmente aplicados na análise de dados; uma outra maneira de ver a análise de correspondência é considerá-la um método para decomposição da estatística do qui-quadrado pela identificação de dimensões analíticas de agrupamento das variáveis.³³

Para comparar a proporção de casos de aderências na parede abdominal e em outros órgãos e estruturas, como o abscesso na parede intestinal, o granuloma de corpo estranho e o granuloma de fibras vegetais, entre os três grupos estudados, foi utilizado o teste do qui-quadrado.³³

Fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

4 RESULTADOS

Durante o experimento, sete animais foram a óbito em vinte e quatro horas após a cirurgia, quatro do grupo cola (C) e três do grupo fio (A), e foram submetidos à necrópsia. Na avaliação macroscópica desses animais, não havia sinais de fístula da sutura intestinal ou peritonite, atribuindo-se então a causa do óbito à anestesia. Assim, esses animais foram eliminados do estudo e substituídos.

As aderências da sutura na parede abdominal no grupo fio (A) foram de 40%; no grupo cola e fio (B), foram de 53%; e no grupo cola (C), foram de 40% (TABELA 1).

A análise estatística utilizando o teste do qui-quadrado nesses resultados mostrou que as diferenças não foram estatisticamente significantes, qui-quadrado=0,72 e $p=0,6977$ (APÊNDICE D).

TABELA 1 - Aderência da sutura na parede abdominal entre os grupos fio, cola e fio e cola

Grupos	Presença	Ausência	% Presença
A (Fio)	6	9	40
B (Cola e fio)	8	7	53
C (Cola)	6	9	40

No grupo fio (A) as aderências em outros órgãos foram de 33% na vesícula seminal, 20% no intestino delgado, 27% no intestino delgado e vesícula seminal e 7% no epíplon e intestino delgado. Em 13% dos animais não houve aderências (TABELA 2).

O teste estatístico do qui-quadrado, que seria adequado para avaliar as aderências em outros órgãos, não pôde ser aplicado porque as frequências esperadas dos resultados obtidos foram menores que cinco (APÊNDICE 2).

TABELA 2 - Aderências da sutura em outros órgãos no grupo fio (A)

Órgãos	Presença	Ausência	Porcentagem
Vesícula seminal	5	10	33
Intestino delgado	3	12	20
Vesícula seminal e intestino delgado	4	11	27
Epíplon e intestino delgado	1	14	7
Não houve aderências	2	13	13

As aderências em outros órgãos no grupo cola e fio (B) foram: 47% na vesícula seminal, 13% no intestino delgado, 20% no intestino delgado e vesícula seminal e 7% no epíplon e intestino delgado. Em 13% dos animais não houve aderências a outros órgãos (TABELA 3) (FIGURA 8).

TABELA 3 - Aderências da sutura em relação a outros órgãos no grupo cola e fio (B)

Órgãos	Presença	Ausência	Porcentagem
Vesícula seminal	7	8	47
Intestino delgado	2	13	13
Vesícula seminal e intestino delgado	3	12	20
Epíplon, intestino delgado	1	14	7
Não houve aderências	2	13	13



Figura 8 - Aderência da vesícula seminal na sutura intestinal. Grupo cola e fio (B).

O grupo cola (C) teve aderências em outros órgãos: 33% na vesícula seminal, 7% no intestino delgado, 7% no intestino delgado e vesícula seminal, 7% no epíplon, intestino delgado e vesícula seminal. E em 47% das feridas colônicas não houve aderências a outros órgãos (TABELA 4).

TABELA 4 - Aderências da ferida colônica em outros órgãos no grupo cola (C)

Órgãos	Presença	Ausência	Porcentagem
Vesícula seminal	5	10	33
Intestino delgado	1	14	7
Vesícula seminal e intestino delgado	1	14	7
Epíplon, intestino delgado e vesícula seminal	1	14	7
Não houve aderências	7	8	47

Na avaliação macroscópica dos três grupos, conforme protocolo estabelecido previamente, houve um caso (7%) de fistula no grupo cola (C), no qual a abertura da sutura intestinal foi total, havendo peritonite localizada e bloqueada na parede abdominal, no intestino delgado e na vesícula seminal. O animal foi a óbito no segundo dia de pós-operatório. Nos grupos fio (A) e fio e cola (B) não houve casos de fistula na sutura ou peritonite.

A distensão de víscera oca e coleção líquida não ocorreram em nenhum dos três grupos estudados.

A infecção de ferida operatória ocorreu em um rato (7%) do grupo cola e fio (B), sendo diagnosticada no sétimo dia de pós-operatório.

A eventração ocorreu em um rato (7%) do grupo cola (C), sendo diagnosticada no sétimo dia de pós-operatório, na reoperação.

Em relação ao estudo anatomopatológico, no grupo fio (A) ocorreu 100% de tecido de granulação, 100% de fibrose, 33% de abscesso na parede intestinal, 87% de granuloma de corpo estranho, 20% de granuloma de fibras vegetais e não houve peritonite (TABELA 5).

TABELA 5 - Resultados anatomopatológicos no grupo fio (A)

Avaliação anatomopatológica	Presente	Ausente	% Presente
Tecido de granulação	15	0	100
Fibrose	15	0	100
Abscesso na parede intestinal	5	10	33
Granuloma de corpo estranho	13	2	87
Granuloma de fibras vegetais	3	12	20
Peritonite	0	15	0

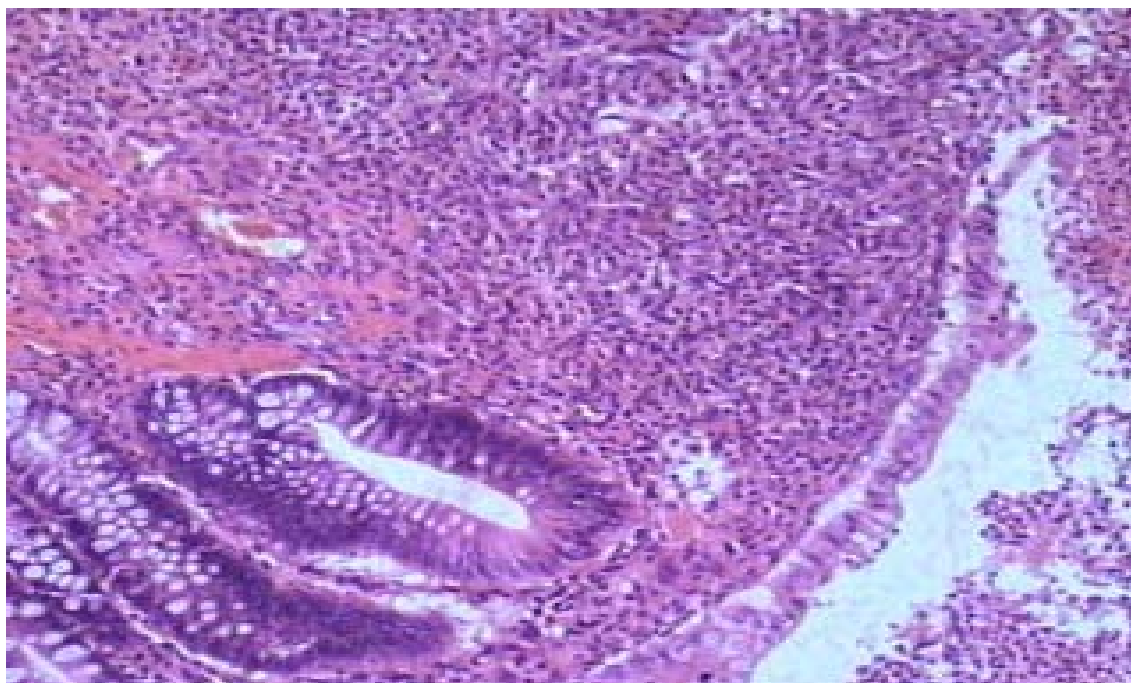


Figura 9 - Fotomicrografia da borda da sutura no ceco com tecido de granulação. Grupo fio (A).
(40 X HE).

No grupo cola e fio (B), os resultados anatomopatológicos obtidos foram 100% de tecido de granulação, 100% de fibrose, 7% de abscesso na parede intestinal, 80% de granuloma de corpo estranho, 13% de granuloma de fibras vegetais, e não houve peritonite (TABELA 6).

TABELA 6 - Resultados anatomopatológicos do grupo cola e fio (B)

Avaliação anatomopatológica	Presente	Ausente	% Presente
Tecido de granulação	15	0	100
Fibrose	15	0	100
Abscesso na parede intestinal	1	14	7
Granuloma de corpo estranho	12	3	80
Granuloma de fibras vegetais	2	13	13
Peritonite	0	15	0

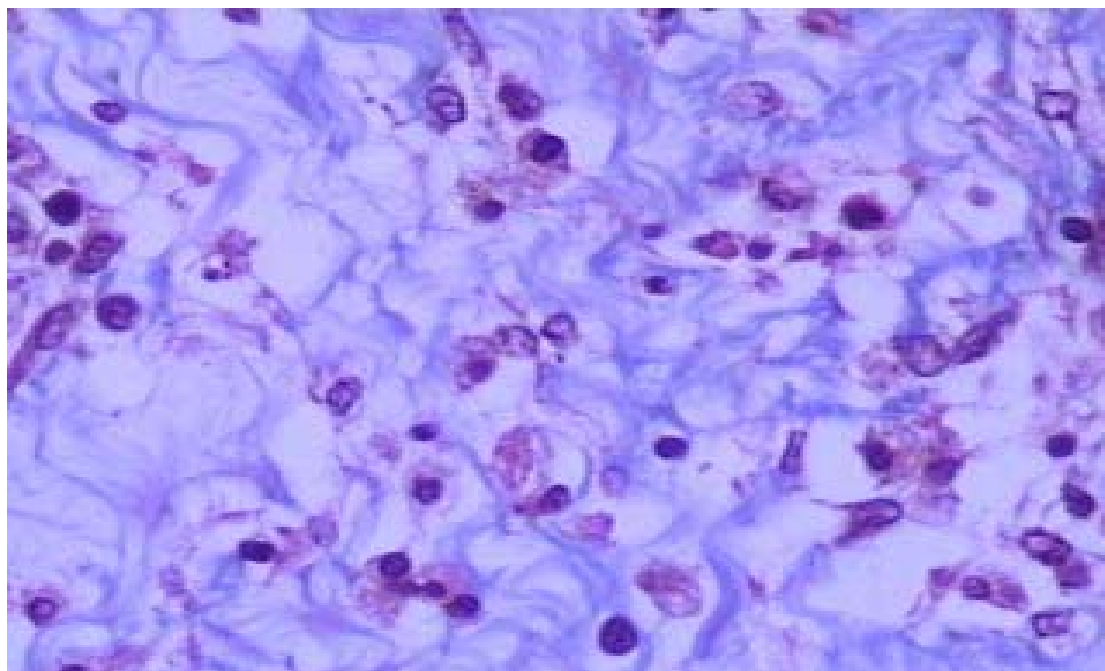


Figura 10 - Fotomicrografia da sutura no ceco mostrando fibroblastos. Grupo cola e fio (B). Coloração Tricrômico de Masson. (400 X).

O exame anatomopatológico do grupo cola (C) mostrou 93% de tecido de granulação, 93% de fibrose, 20% de abscesso na parede intestinal, 73% de granuloma de corpo estranho, 13% de granuloma de fibras vegetais e 7% de peritonite (TABELA 7).

TABELA 7 - Resultados anatomopatológicos do grupo cola (C)

Avaliação anatomopatológica	Presente	Ausente	% Presente
Tecido de granulação	14	1	93
Fibrose	14	1	93
Abscesso na parede intestinal	3	12	20
Granuloma de corpo estranho	11	4	73
Granuloma de fibras vegetais	2	13	13
Peritonite	1	14	7

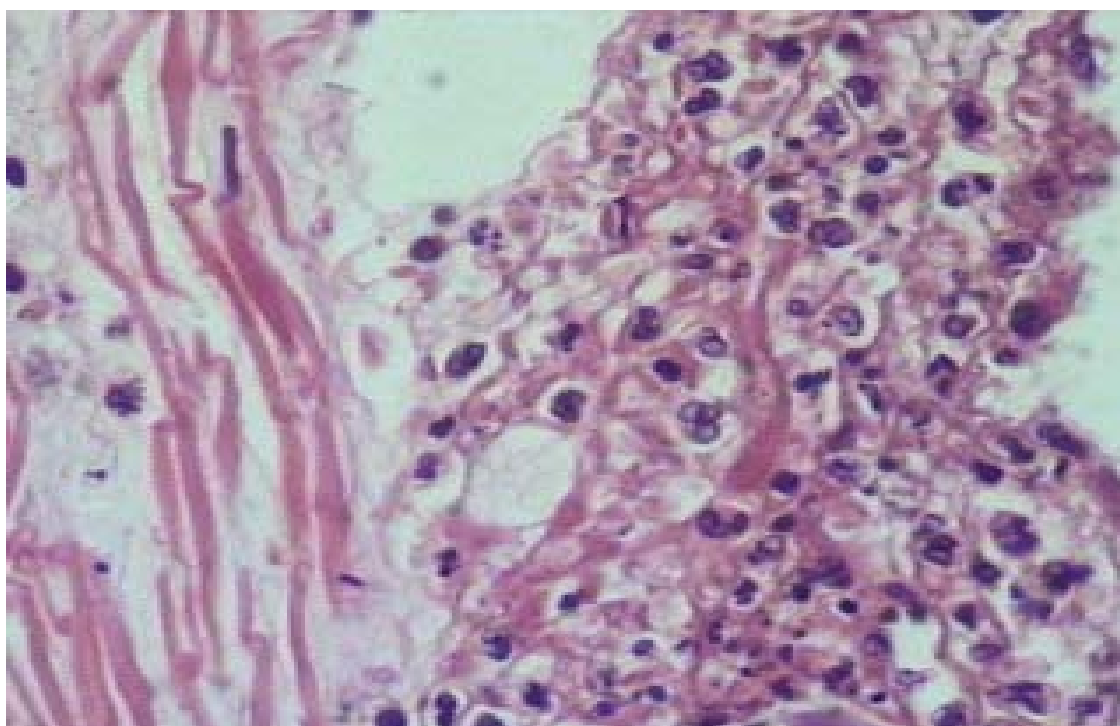


Figura 11 - Fotomicrografia do reparo no ceco mostrando a serosa com neutrófilos na peritonite. Grupo cola (C). (400 X HE).

A comparação dos resultados anatomopatológicos positivos entre os três grupos é demonstrada na tabela abaixo (TABELA 8).

TABELA 8 - Resultados anatomopatológicos comparando os grupos fio (A), fio e cola (B) e cola (C)

Avaliação anatomopatológica	A	B	C
Tecido de granulação	100	100	93
Fibrose	100	100	93
Abscesso na parede intestinal	33	7	20
Granuloma de corpo estranho	87	80	73
Granuloma de fibras vegetais	20	13	13
Peritonite	0	0	7

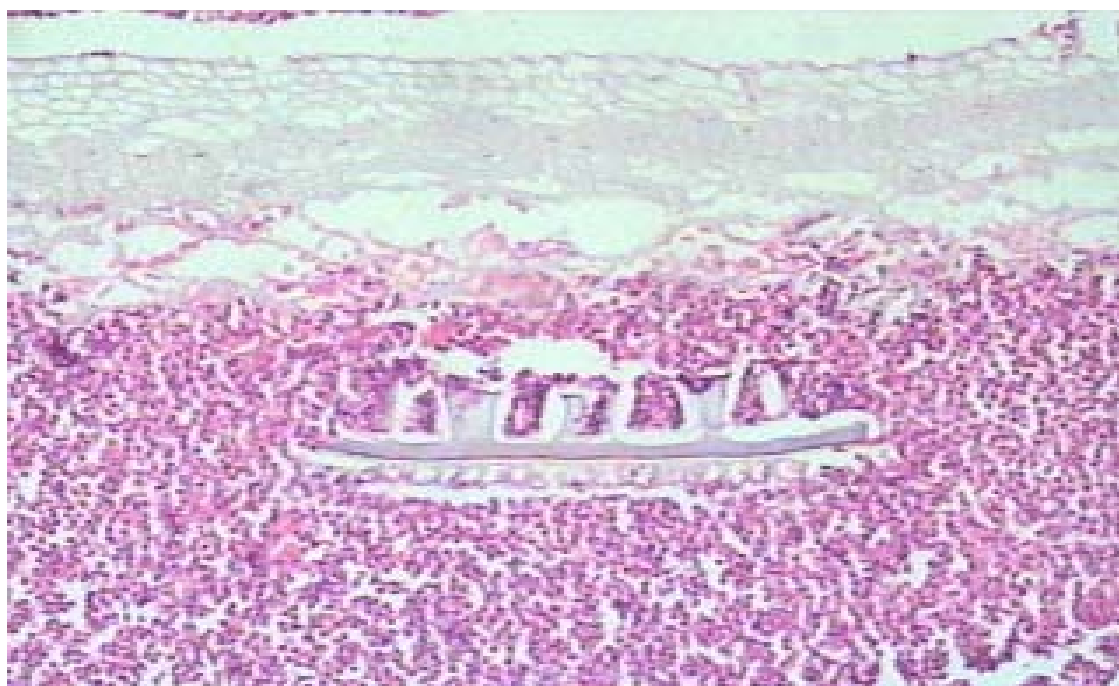


Figura 12 - Fotomicrografia da sutura no ceco com granuloma de fibras vegetais. Grupo fio (A) (100 X HE).

A análise estatística em relação à presença de fibrose e tecido de granulação não foi possível ser realizada porque os resultados foram muito semelhantes nos três grupos estudados.

Quanto à ocorrência de granuloma de corpo estranho, granuloma de fibras vegetais e ao abscesso na parede intestinal nos três grupos, não houve uma associação na análise de correspondência múltipla.

No teste do qui-quadrado no granuloma de corpo estranho nos três grupos estudados não houve significância estatística, qui-quadrado=0,83 e $p=0,65$. Em relação à ocorrência de granuloma de fibras vegetais, não houve significância estatística, qui-quadrado=0,34 e $p=0,84$. Os resultados do abscesso na parede intestinal, não houve significância estatística, qui-quadrado=3,33 e $p=0,18$.

A aplicação da cola nos grupos cola e fio (B) e cola (C), quando comparada ao grupo fio, sugere um fator protetor ao abscesso, embora o pequeno número de observações não permita atingir significância estatística, risco relativo=0,67 e intervalo de confiança=95% (0,2 a 2,24).

Na associação de correspondência múltipla em um plano com duas dimensões, observa-se uma clara divisão espacial em dois grupos de variáveis, que é norteada pela distância entre os pontos que representam as variáveis categóricas nos resultados anatomopatológicos, o tecido de granulação, a fibrose, o abscesso, o granuloma de corpo estranho, o granuloma de fibras vegetais e a peritonite, relacionando aos grupos cola (C), fio e cola (B) e fio (A). Nesta análise não foi evidenciada a existência de associação de variáveis nos três grupos, e todas as observações se agrupam em torno da convergência dos eixos, porque o resultado das variáveis dos grupos não difere muito. A proximidade das variáveis NFB (ausência de fibrose) e NTG (ausência de tecido de granulação) com P (peritonite) ocorreu porque no animal no qual ocorreu a fístula no estudo anatomopatológico não houve fibrose nem tecido de granulação (FIGURA 13).

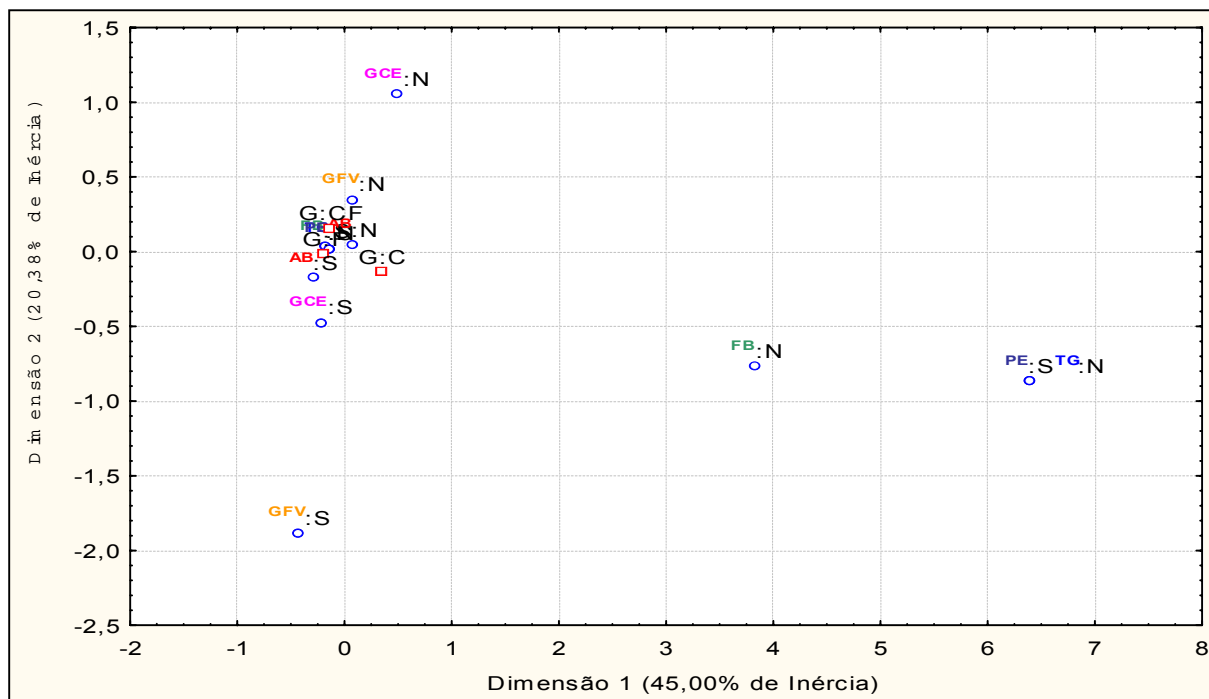


Figura 13 - Representação gráfica da análise de correspondência múltipla em duas dimensões, com as variáveis dos resultados anatomopatológicos dos grupos fio (A), cola e fio (B) e cola (C).

Legenda

S	sim
N	não
G	grupo cola
GF	grupo fio
GCF	grupo cola e fio
PE	peritonite
TG	tecido de granulação
GFV	granuloma de fibras vegetais
GCE	granuloma de corpo estranho
AB	abscesso
FB	fibrose

A associação de correspondência múltipla da análise de aderências em órgãos e estruturas teve um padrão de associação corroborado pela representação em um plano com duas dimensões, e nessa observou clara divisão espacial em dois grupos de variáveis, a qual é norteada pela distância entre os pontos que representam as variáveis categóricas em relação a aderências entre outros órgãos e estruturas adjacentes nos grupos fio (A), cola e fio (B) e cola (C). Nesta análise evidenciou-se a existência de associação de variáveis nos três grupos estudados. Foi observado que no grupo cola houve mais vs:N (vesícula seminal não), in:N (intestino delgado não) e vs:N (vesícula seminal não), ou seja, no grupo cola houve menos associação de aderência entre órgãos e estruturas adjacentes do que no grupo cola e fio (GCF=B) e fio (GF=A). Nos grupos fio (GF=A) e cola e fio (GCF=B) houve maior presença de in:S (intestino delgado sim) e vs:S (vesícula seminal sim). Revelou-se uma associação direta com aderência em intestino delgado e vesícula seminal nesses dois grupos. Não houve diferença quanto à presença de epíplon em todos os três grupos estudados (FIGURA 14).

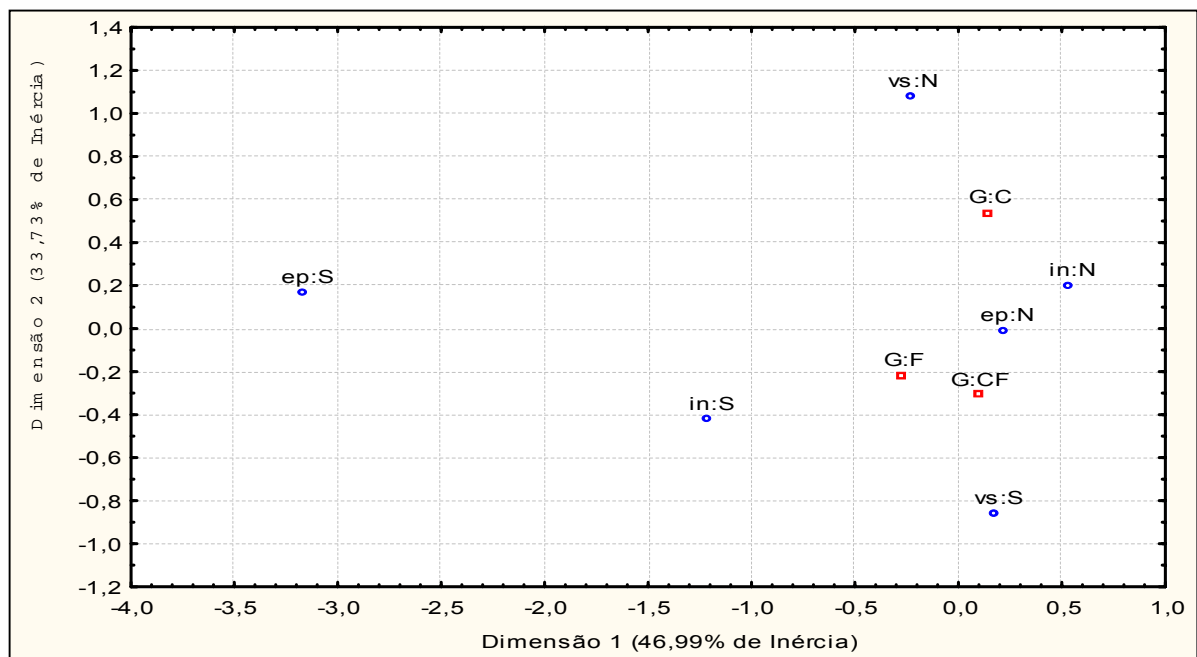


Figura 14 - Representação gráfica da análise de correspondência múltipla em duas dimensões, com as variáveis das aderências de órgãos e estruturas nos grupos fio (A), cola e fio (B) e cola (C).

Legenda

S	sim
N	não
GC	grupo cola
GF	grupo fio
GCF	grupo cola e fio
in	intestino delgado
ep	epíplon
vs	vesícula seminal

5 DISCUSSÃO

A escolha do rato como animal de experimentação para este estudo foi motivada pela sua disponibilidade no Biotério Central da Universidade Federal de Florianópolis, pelo seu fácil manuseio no laboratório de técnica cirúrgica e por sua boa resistência a infecções. Esse animal é largamente utilizado em experimentos.^{18,19,25,26}

A principal dificuldade relacionada à utilização de ratos em pesquisas experimentais é a sensibilidade aumentada aos anestésicos, que pode levar o animal a óbito.^{27,28,29}

Neste experimento ocorreram sete óbitos no primeiro dia de pós-operatório, sendo três animais do grupo fio (A) e quatro do grupo cola (C). Como na autópsia não se verificou alteração na cavidade abdominal, ou seja, o reparo estava íntegro, sem vazamentos, atribuíram-se os óbitos à causa anestésica, e esses animais foram excluídos do trabalho e substituídos. Em virtude de não ser possível o controle da respiração, já que os animais não foram entubados, nem submetidos à punção venosa, a parada cardiorrespiratória devido aos anestésicos torna-se difícil de ser revertida somente com manobras externas. Esse fato talvez pudesse ser evitado se os animais tivessem sido colocados em ventilação mecânica, com a qual se teria um controle mais adequado da respiração.

Byrne e col., em 1992, na Alemanha, referiram quatro óbitos devido à anestesia em 104 ratos submetidos a anastomoses do cólon esquerdo, com fio de polipropileno 6-0 e com cola de fibrina.³⁰ Relato semelhante em estudos com ratos, comparando-se anastomoses colônicas no cólon esquerdo com polipropileno 7-0 e sem cola de fibrina (*Tissucol*®), foi feito por Van der Ham, em 1992, na Holanda, onde dois animais morreram imediatamente após a cirurgia, e o exame macroscópico da cavidade abdominal não mostrou peritonite ou fistula da anastomose intestinal. A causa da morte desses animais não ficou esclarecida, sugerindo-se ter sido devida à anestesia.³⁶

Evrard e col., em 1996, na Bélgica, avaliaram um trabalho experimental com 20 ratos Wistar sobre a influência do selante de fibrina (*Tissucol*®) nas aderências do peritônio e cavidade abdominal. Um animal morreu durante a cirurgia, após complicações anestésicas.³⁷

Um outro animal que poderia ter sido usado neste experimento é o porco, que possui dimensões adequadas do intestino. Porém, a dificuldade da sua obtenção, a maior dificuldade

do manejo, o alto custo e a necessidade de um local adequado para a sua permanência nos períodos pré e pós-operatório fizeram com que se preferisse o uso do rato neste estudo. Zilling e col., em 1999, o empregaram em sua pesquisa com anastomose intestinal com e sem cola de fibrina.³⁸

A pesquisa teve caráter multidisciplinar, envolvendo o Biotério, o Laboratório de Técnica Cirúrgica, o Serviço de Patologia, a disciplina do Mestrado de Ciências Médicas e do Departamento da Engenharia de Produção e Sistemas, em Florianópolis, da Universidade Federal de Santa Catarina.

A consulta prévia à disciplina de Bioestatística do Mestrado de Ciências Médicas da UFSC orientou quanto ao número mínimo da amostra, que deveria ser de 12 a 15 animais por grupo a ser analisado, e optou-se, então, pela utilização de 45 ratos da raça Wistar, oriundos do Biotério Central da UFSC, de mesma linhagem, pesos e idades, o que caracterizou a sua homogeneidade.

A mesma equipe de cirurgiões foi utilizada em todos os atos operatórios, e a randomização, com a escolha da técnica operatória a ser realizada, foi feita por sorteio simples.

A pesquisa de um material substituto para o fio, que é a técnica mais utilizada, nas suturas intestinais, ou, mais recentemente, para os grampeadores mecânicos vem sendo feita há vários anos com a finalidade de tentar diminuir as fístulas intestinais.^{18,39}

Uma das alternativas que vêm sendo muito estudadas é o uso de adesivos cirúrgicos biológicos que se caracterizam por não causarem trauma nos tecidos, não deixando resíduos e diminuindo, dessa forma, as reações teciduais.^{9-11,15,18,24,34-38, 40,48-50}

Alguns animais apresentaram complicações pós-operatórias relacionadas à parede abdominal neste experimento: um animal do grupo cola e fio (B) teve infecção de ferida operatória, e um animal do grupo fio (A) eviscerou, o que só foi detectado no momento da abertura da parede abdominal para ressecção da área da anastomose, no sétimo dia de pós-operatório.

A cicatrização das feridas é um processo dinâmico. Na fase inicial, o estreito espaço da ferida é preenchido por fibrina e células sanguíneas; em vinte e quatro horas surgem os neutrófilos, que se deslocam para o coágulo de fibrina, e até o terceiro dia os neutrófilos são substituídos pelos macrófagos. No terceiro dia de pós-operatório, o tecido de granulação invade progressivamente o espaço da incisão, caracterizado histologicamente pela formação

de novos e pequenos vasos sanguíneos (angiogênese) e pela proliferação de fibroblastos; no quinto dia, o espaço incisional é preenchido por tecido de granulação. A síntese de colágeno pelos fibroblastos começa dentro de três a cinco dias e prossegue por várias semanas.^{43,44}

A fístula intestinal ocorre, em geral, entre o quarto e o sexto dia de pós-operatório.^{44,51,52} Por esse motivo, o sétimo dia de pós-operatório foi escolhido para a relaparotomia. Estudos experimentais de Hjortrup, Van Der Ham, Virgílio e Haukipuro, em que foram realizadas anastomoses intestinais com cola de fibrina, também descrevem a relaparotomia no sétimo dia de pós-operatório.^{15,38,41,44}

As aderências na parede abdominal foram predominantes no grupo da sutura, na qual foram usados cola e fio (B), com 53%, seguidas de valores iguais pelos grupos em que foi usada somente cola (C), com 40%, ou somente fio (A), com 40%. Entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significantes, qui-quadrado=0,72 e p=0,6977 (APÊNDICE D).

Existem muitos estudos com resultados conflitantes e metodologias diferentes, utilizando selantes de fibrina, que apresentam incidência variada de aderências, quando comparadas às suturas.^{18,19,45}

Van Der Ham e col., em 1993, na Holanda, avaliaram a influência do selante de fibrina em anastomoses no cólon esquerdo de 120 ratos, com e sem peritonite fecal, em que 200 mg de fezes desses animais foram autoclavados e colocados próximos da anastomose. Os animais foram divididos em quatro grupos. No primeiro (controle), a anastomose foi realizada com fio de polipropileno; no segundo, com o mesmo fio e cola de fibrina (*Tissucol*[®]); no terceiro, com o mesmo fio e peritonite fecal; e no quarto, com o mesmo fio, peritonite fecal e cola de fibrina. Na relaparotomia foram operados dez ratos de cada grupo, no segundo, no quarto e no sétimo dia de pós-operatório. As anastomoses com peritonite fecal com e sem cola de fibrina desenvolveram intensas aderências e abscessos intraperitoneais. A força de tensão nas anastomoses com peritonite foi menor do que nos dois primeiros grupos. Nesse experimento, a peritonite fecal diminuiu a concentração de colágeno ao redor das anastomoses. Esse autor concluiu que a cola de fibrina na presença de peritonite fecal não influencia na cicatrização das anastomoses e não impede as aderências.⁴⁰

Evrard e col., em 1996, na Bélgica, avaliaram em trabalho experimental com 20 ratos Wistar a influência do selante de fibrina (*Tissucol*[®]) nas aderências do peritônio e cavidade abdominal. Esses autores fixaram uma tela no peritônio de todos os animais e, na metade destes, as telas foram cobertas com cola de fibrina. As aderências ocorreram quase duas

vezes mais no grupo sem cola, porém essas diferenças não foram estatisticamente significantes.⁴¹

Virgilio e col., em 1999, nos Estados Unidos, em estudo experimental também com 20 ratos, avaliaram a eficácia da cola de fibrina em inibir as aderências intra-abdominais. Foram criados defeitos no peritônio e cobertos com uma tela de polipropileno, e o intestino foi friccionado com uma gaze seca. Os ratos foram divididos em dois grupos. Num grupo foi colocada cola de fibrina ao redor da tela, e no outro grupo (controle), somente tela. Em uma semana a densidade e o tipo das aderências foram avaliados. Os resultados mostraram que as aderências foram maiores no grupo controle, e as aderências em órgãos sólidos e no intestino foram de 30% no grupo com cola de fibrina e de 70% no grupo controle. Concluiu-se que a cola de fibrina reduz a densidade e a intensidade das aderências intra-abdominais em modelo experimental.⁴²

Kanellos e col., em 2003, na Grécia, comparando anastomoses de cólon transversal em 26 ratos Wistar, com fio de polipropileno 6-0 e com cola de fibrina, não evidenciaram diferenças em relação às aderências intra-abdominais em ambos os grupos.⁴³

O presente experimento demonstrou que as anastomoses com cola de fibrina (C) tiveram uma frequência menor de aderências em órgãos e estruturas adjacentes quando comparada a dos outros grupos, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos de anastomose. O teste estatístico do qui-quadrado, para avaliar as aderências em outros órgãos, não pôde ser aplicado porque as frequências dos resultados obtidos foram menores que cinco. Talvez, se tivesse sido utilizado um número maior de animais, os resultados poderiam ser diferentes.

Neste experimento ocorreu apenas uma fístula na sutura intestinal de um animal do grupo cola (C). Nos grupos fio (A) e cola e fio (B), não ocorreu essa complicação. A ocorrência de um caso de fístula em 45 observações não permite maiores inferências estatísticas, dada a pequena amostra do experimento, ou seja, não afasta a hipótese de um mero acaso. Entretanto, dada certa frequência biológica da ocorrência de fístula intestinal, seriam necessários experimentos com maior número de observações, a fim de testar a possibilidade dessa complicação.

A semelhança no resultado de fístulas intestinais em anastomoses realizadas com e sem cola de fibrina foi evidenciada em alguns trabalhos experimentais.

Haukipuro e col., em 1987, na Finlândia, compararam 93 anastomoses do cólon esquerdo de ratos Wistar, em 45 animais. A metade foi realizada com fio de polipropileno 6-0, e a outra metade somente com cola de fibrina, referindo apenas uma fístula subclínica, diagnosticada por exame radiológico, no grupo em que foi utilizada somente cola de fibrina.⁴⁴

Zilling e col., em 1999, na Suécia, em estudo experimental com dez porcos domésticos, compararam as suturas com grampeador, cola de fibrina (*Tissel*[®]) e fio de sutura de polipropileno 4-0, realizando os três procedimentos no intestino delgado de cada animal. Houve um óbito por deiscência da anastomose com cola de fibrina.³⁸

Estudos clínicos comparativos demonstraram resultados em que o uso da cola de fibrina aumentou a segurança de anastomoses intestinais.

Kanellos e col., em 2003, na Grécia, avaliaram a associação do selante de fibrina ao fio inabsorvível em anastomoses no cólon transversal de 26 ratos Wistar. Na metade dos animais a anastomose foi realizada com fio polipropileno 6-0, e na outra metade foi aplicado selante de fibrina ao mesmo fio. A eutanásia foi realizada no oitavo dia de pós-operatório. Os resultados mostraram que a incidência de fístula foi semelhante nos dois grupos e a força de tensão na anastomose colônica foi maior no grupo com cola. A conclusão foi que, apesar de a amostra ser bastante restrita, o selante de fibrina, quando aplicado ao redor da anastomose, aumenta a segurança da sutura.⁴³

Os resultados de alguns trabalhos experimentais demonstraram que as anastomoses colônicas realizadas com cola de fibrina têm vantagens quando comparadas à sutura tradicional com fio, como não deixar corpos estranhos nas anastomoses, poder ser aplicada em qualquer ponto do intestino e apresentar uma técnica fácil de ser utilizada.³²⁻⁴⁷

A análise anatomopatológica das lâminas foi realizada a partir de cortes realizados nas anastomoses, coradas pela hematoxilina e eosina, com os mesmos critérios para todas as lâminas estudadas.³¹

O tecido de granulação faz parte do processo de cicatrização das feridas, inicia-se oito horas após a incisão e vai até o décimo dia, ocorrendo a sua visibilização na microscopia ótica a partir do terceiro dia.⁴³ Neste estudo, o tecido de granulação esteve presente em todas as lâminas, com exceção de um animal do grupo da anastomose com cola (C), que foi a óbito em menos de quarenta e oito horas por deiscência da ferida colônica.

A fibrose, que é a formação de fibroblastos jovens no início da cicatrização⁴⁵, ocorreu em 93% das lâminas dos animais estudados, mostrando semelhança entre os três grupos. No

grupo cola (C), um animal foi a óbito na fase inicial da cicatrização, não havendo nessa lâmina a presença de fibroblastos, porque estes aparecem no tecido cicatricial a partir do terceiro dia após a incisão.

Kanellos e col., em 2003, na Grécia, compararam anastomoses no cólon transversal de 26 ratos Wistar com fio inabsorvível, aplicando selante de fibrina na metade dos animais. Nesse estudo foram analisadas comparativamente as células inflamatórias, a neovascularização, a concentração de colágeno e a fibroplasia, e os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos examinados.⁴⁶

Os abscessos são coleções localizadas, focais, causadas por supuração em um tecido, órgão ou espaço confinado, formados pela necrose de neutrófilos, células da parede do intestino e líquido (edema)⁴³. No presente experimento, na análise anatomopatológica, houve no grupo fio (A) cinco animais (33%) que apresentaram abscessos na parede intestinal, sendo um com fibras vegetais. No grupo cola e fio (B), em um animal (7%) foi visibilizado um abscesso na parede intestinal com granuloma de corpo estranho, e no grupo cola (C) foi identificado abscesso em três animais (20%), sendo dois com fibras vegetais. Estes resultados não tiveram significância estatística, qui-quadrado=3,33 e p=0,18. A exposição à cola sugere um fator protetor ao abscesso, embora o pequeno número de observações não permita atingir significância estatística, tendo um risco relativo igual a 0,67 e intervalo de confiança de 95% (0,2-2,24).

Ocorreram granulomas de corpo estranho de três tipos neste experimento: um ao fio de sutura, outro às fibras vegetais (da dieta) e outro a um material que não foi possível identificar. O maior percentual dos granulomas ocorreu no grupo A (fio de sutura), com 87%; no grupo B (cola e fio) ocorreu em 80%; e no grupo C (cola), em 73%, não aparecendo no animal que foi a óbito por deiscência da ferida colônica.

Os resultados do granuloma de corpo estranho não tiveram significância estatística entre os três grupos analisados, qui-quadrado =0,83 e p=0,65.

Esse resultado também foi encontrado por Trignano e col., em 1996, em anastomoses intestinais de ratos, em que no grupo com fio inabsorvível foi observado um aumento de granuloma de corpo estranho quando comparado ao grupo em que foi utilizada somente cola de fibrina.¹⁸

Resultado semelhante em relação a uma menor reação granulomatosa com o uso da cola de fibrina em anastomoses intestinais foi descrito por Morales e col., em 2000, em que

foram comparadas anastomoses colorretais em 105 ratos Wistar, com fio absorvível, fio inabsorvível e cola de fibrina, divididos em três grupos de 35 animais, e cada grupo foi dividido em cinco subgrupos de sete animais. Cada subgrupo foi analisado a cada dez dias até cinquenta dias de pós-operatório. Os resultados anatomopatológicos comparando-se os três grupos mostraram que no grupo com cola houve pequena inflamação aguda, que foi rapidamente absorvida, ausência de granuloma de corpo estranho, pouco ou nenhum edema, e uma quantidade boa de fibrose. O grupo em que foi utilizada anastomose com fio de seda teve maior inflamação aguda, maior edema e maior intensidade de inflamação crônica granulomatosa. No grupo com fio absorvível, o processo inflamatório foi maior que no grupo cola e menor que no grupo com fio inabsorvível.⁵³

Os granulomas de fibras vegetais provenientes da dieta foram encontrados no grupo fio (A) em três animais (20%), no grupo cola e fio (B) em dois animais (13%), e no grupo cola (C) também em dois animais (13%). Com a análise estatística desses resultados em relação à exposição aos três grupos estudados, não foi possível estabelecer uma associação e não houve significância estatística, qui-quadrado=0,83 e p=0,65.

A peritonite ocorreu em um caso (7%) no grupo cola, por deiscência de sutura, sendo observados piócitos e fibrina na serosa e a perfuração na ferida colônica. O mesmo resultado foi descrito por Zilling e col., em 1999, que compararam anastomoses com cola de fibrina, sutura manual e mecânica na mesma alça de jejuno em dez porcos. Houve dois óbitos, um por deiscência da anastomose com cola de fibrina e outro por obstrução no intestino delgado, e neste último a necrópsia mostrou que a anastomose estava intacta.³⁸

Na associação de correspondência múltipla, nos resultados anatomopatológicos, analisando-se o tecido de granulação, a fibrose, o abscesso de parede intestinal, o granuloma de corpo estranho, o granuloma de fibras vegetais e a peritonite, e relacionando-se os grupos fio (A), cola e fio (B) e cola (C), não houve associação dos resultados anatomopatológicos nos três grupos estudados.

Estudos posteriores serão necessários para realizar avaliação tardia das anastomoses colônicas utilizando-se o selante de fibrina, para se avaliar a resistência dessas suturas e compará-las com os resultados descritos, entre outros autores, por Van Der Ham, Morales, Karahasanoglu e Detweiler.^{38,53,54,55}

Os resultados obtidos neste estudo experimental sugerem que a cola de fibrina utilizada parece não ser o material ideal para a realização das suturas intestinais, pois houve

um caso de deiscência da ferida colônica, mas talvez um número maior de animais devesse ter sido utilizado para que essas observações se tornassem mais consistentes. Tal fato também é referido em experimentos anteriores com cola de fibrina, como descrito nos trabalhos de Haukipuro, em 1987, Trignano, em 1995, e Zilling, em 1999, em que foi descrita fistula em anastomoses intestinais onde foi utilizada somente cola de fibrina.^{49,18,34}

A aplicação da cola de fibrina revelou-se simples e fácil de ser manuseada, o que torna as suturas mais rápidas do que as realizadas com fio, apesar de não se ter tido a preocupação de aferir esse tempo.

Este estudo, não trouxe respostas definitivas a um assunto tão controverso como a determinação do método ideal de anastomose intestinal, porém demonstrou que a cola de fibrina pode ser usada experimentalmente em reparos de incisão cirúrgica no ceco com resultados semelhantes aos da sutura convencional, o que serve de incentivo para que se pesquisem outros adesivos biológicos que possam trazer maior segurança para o seu emprego nas feridas intestinais.

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nesta pesquisa, pode-se concluir que o uso da cola de fibrina no reparo de ferida cirúrgica de ceco de ratos produz menor reação de corpo estranho e menos aderências a outros órgãos e estruturas adjacentes, quando comparada com a sutura de fio inabsorvível.

Os resultados, entretanto, não tiveram significância estatística, necessitando confirmação por estudos posteriores, com maior números de animais.

REFERÊNCIAS

- 1- Kirkegaard P, Christensen A, Ibsen J, Hegedüs V, Christiansen J. Experimental Nonsuture Colonic Anastomoses. The American Journal of Surgery 1980; 139:233-6
- 2- Fielding L P, Brown SS, Lynda B, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. British Medical Journal.1980; 9: 411-13
- 3- Ballantyne GH. Intestinal Suturing. Review of the Experimental Foundations for Traditional Doctrines.Dis. Col.Rect.1983;836-43
- 4- Ballantyne GH. The Experimental Basis of Intestinal Suturing. Dis Col Rect. 1983: 61-71
- 5- Halsted WS. Circular suture of the intestine - an experimental study. Am J Med. 1936;94:436-61
- 6- Connell ME. An experimental contribution looking to an improved technique in entorraphy, whereby the number of knots is reduced to two, or even one. Med Rec 1892; 42:335
- 7- Elkins DC. Wound infection: a comparison of silk and catgut sutures. Ann Surg 1940;112:280-3.
- 8- Alexander JW, Kaplan JZ, Altemeier WA. Role of suture materials in the development of wound infection. Ann Surg 1967;165:192-9
- 9- Christopher J Dunn and Karen. Fibrin sealant a review of its use in surgery and endoscopy. Drugs 1999;58:863-886
- 10- Marx N. The evolving role of fibrin sealants in surgery - properties of an ideal fibrin sealant. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.2002;140:152-60
- 11- Katkhoud N. The evolving role of fibrin sealants in surgery. Medscape.2001; 1-4
- 12- Marczeel A, Schlag G, Redl W. The use of Tissucol in pancreatic surgery. General surgery and abdominal surgery. New York Springer Verbay Berlim 1986:140-45

- 13- Haynes RC, Murad F. Hormônio Adrenocorticotrópico; Esteróides Adrenocorticais e seus Análogos Sintéticos; As bases farmacológicas da terapêutica. 7th ed.1985;63:957-75
- 14- Matras H. Fibrin seal: the state of the art. J Oral Maxillofac Surg 1985;43:605-11
- 15- Hjortrup A, Nordkild P, Kiaergaard J, Stjontoft e Olesen P. Fibrin adhesive versus sutured anastomosis: a comparative intra-individual study in the small intestine of pigs. Br. J. Surg 1986;73:760-61
- 16- Jansson OK, Zilling TL, Walther BS. Healing of colonic anastomoses: comparative experimental study of glued, manually sutured, and stapled anastomoses. Dis Colon Rectum 1991;34(7):557-62.
- 17- Van Der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, Jeekel H. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: an experimental study in the rat. Journal of Surgical Research 1993;55(3):256-60.
- 18- Trignano M, Pisano I, Mastino G P, Sini G, Bresadola V et al. Suture senza suture in chirurgia digestiva. Studio sperimentale sull'intestino del ratto.1996;LXVII(3):419-23.
- 19- Hulko OA, Haukipuro KA. Fibrin glue protection of primary anastomosis in the obstructed left colon. Acta Chir Scand.1988;154:49-52.
- 20- Testi W, Vernillo R, Spagnolo M, Genovese A, Picchianti M et al. Trattamento endoscopico delle deiscenze anastomotiche nelle resezioni anterior del retto mediante applicazione di colla di fibrina. Minerva Chir. 2002;57(5)683
- 21- Evrard V A C, Bellis A, Boeckx W, Brosens I A. Peritoneal healing after fibrin glue application: a comparative study in a rat model. Human Reproduction. 1996;11(9):1880-96.
- 22- Yilmaz HG, Odabasi M, Buyukbayram H, Bac B. Effectiveness of fibrin tissue adhesive for colocolic anastomosis reliability. Ulus Travma Derg.2001;7(2):87-90.
- 23- Ussia G, Cuccomarino S, Ravo B, Galletti G. Combined laparoendoscopic colon resection and anastomosis using the “no touch technique” and fibrin glue. Surg Endosc.1998;12:1046-50.

- 24-Michael E A, Yanek SY, Russell RT, Volpe AV. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993;36:(5)447-9
- 25- Foster ME, Lancaster JB, Leaper DJ. Leakage of low rectal anastomosis, an anatomic explanation. *Dis Colon Rectum* 1984;157-158
- 26- Arregui ME. Editorial comment "Two- stage laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated sigmoid diverticula: eighteen cases". *Surgical Laparoscopy, Endoscopy Percutaneous Techniques*. 2000;10(3)139-41.
- 27- Parade V, Fitzroy V. Colorectal anastomotic leak rates are measure of technical skill in surgery. *2001;7(9):508-10*.
- 28-Silva RA, Mesquita N, Ribeiro D, Viana HL, Dias LM. Fibrin glue for postpolypectomy hemorrhage. *J Clin Gastroenterol*.2003;37(2):193-4
- 29-Swain BT, Ellis CN. Fibrin glue treatment of low rectal and pouch-anal anastomotic sinuses. *Diseases of the colon and rectum*.2004;47:253-55.
- 30- Zmora O; Mizrahi N; Rotholtz N; PiKarskY AJ; Weiss EG; Noguerras JJ et al. Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(5):584-9.
- 31- Michalany J. Métodos selecionados de colorações e de impregnações argênticas. *Técnica Histológica em Anatomia Patológica* 1980.p.123-179.
- 32- Carrol JD, Green PE, Schaffer CM. Interpoint distance comparisons in correspondence analysis. *J. Marketing Res*. 1986;23:271-80.
- 33- Johnson RA, Wicher DW. Clustering distance methods ordination. In: *Applied Multivariate Statistical Analysis* 1998;726-99.
- 34- Zilling TL, Jansson O, Walther BS, Ottosson A. Sutureless bowel anastomoses: experimental study in pigs. *Eur J Surg*. 1999;165:61-8.
- 35- C J, Goa K L. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs* 1999;58(5):863-86.
- 36- Byrne D J, Hardy J, Wood R, McIntosh R, Hopwood D. Adverse influence of fibrin sealant on the healing of high-risk sutured colonic anastomoses. *J. R.Coll.Surg.Edinb* 1992; 37:394-98.

- 37- Collins T. Inflamação aguda e crônica. Robbins S. Pathologic Basis of Disease. 6ª ed.1999;3:44-75.
- 38- Collins T. Reparo dos tecidos: crescimento celular, fibrose e cicatrização de feridas. Robbins S. Pathologic Basis of Disease. 6ª ed.1999;4:76-100.
- 39- Dunn CJ, Goa KL. Fibrin sealant: a review of its use in surgery and endoscopy. *Drugs* 1999;58(5):863-86
- 40-Michael E A, Yanek SY, Russell RT, Volpe AV. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993;36:(5)447-9
- 41-Sentovich SM. Fibrin glue for anal fistulas: long-term results. *Dis Colon Rectum* 2003;46(4):498-502
- 42-McGregor JR, Reinbach DH, Dahill SW, O Dwyer. Effect of Fibrin Sealant on Perianastomotic Tumor Growth in an Experimental Model of Colorectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum* 1993;36 (9):834-9.
- 43-Van Der Ham AC, Kort WJ, Weima IM, Van den Ingh H, Jeekeel H. Healing of ischemic colonic anastomosis: fibrin sealant does not improve wound healing. *Dis Colon Rectum* 1992;35 (9):884-91.
- 44-Thomas C. Hemostasia e Coagulação Sangüínea. Tratado de Fisiologia Médica.1992;36:394-404.
- 45-Virgilio C, Magdi E, Alvaro H, Bethanm S, Samuel F, Samaeer et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *American Journal of Surgery.* 1999;178 (6):577-80
- 46-Cunningham C, Mortensen N, Bruce G. A randomized, controlled trial of Fibrin Glue vs. convencional treatment for anal fistula. *Disease of Colon & Rectum* 2002;45(12)1608
- 47- Haukipuro KA, Hulkko OA, Alavaikko JM, Laitinen ST. Sutureless Colon Anastomosis with Fibrin Glue in the Rat. *Dis Colon Rectum* 1988;(8):601-4.
- 48-Castro B, Allen MF. Fibrin sealant for the reconstruction of Fournier's Gangrene sequelae. *Journal of Urology.* 2002;167(4):1774-76.
- 49- Kanellos I, Mantzoros I, Goulimaris I, Zacharakis E, Zavitsanaakis A et al. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomosis of the rat. *Tech Coloproctol.* 2003;7:82-84.

- 50-Virgilio C, Magdi E, Alvaro H, Bethanm S, Samuel F, Samaeer et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *American Journal of Surgery*. 1999;178 (6):577-80
- 51-Buchanan G, Bartam C, Phillips R, Gould S, Halligan S et al. Efficacy of Fibrin Sealant in the Management of Complex Anal Fístula: A Prospective Trial. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons* 2003;46(9):1167-74.
- 52-Hawley P. Causes and prevention of colonic anastomotic. *Dis Colon Rectum* 1973;16:272-7.
- 53-Nivatvongs S. Complications of Anorectal and Colorectal Operations. *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. Second edition 1999;36:1285-1315.
- 54-Morales LC, Nuñez ER, Conde SM, Ganformina FS, Lafuente FR et al. Experimental study of sutureless colorectal anastomosis. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47:1284-1290.
- 55-Karahasanoglu T, Serap A, Engin A, Ismet S, Suha G et al. Effect of Fibrin Glue Irradiated Colonic Anastomoses. *Dis. Colon Rectum* 1997;40(10):1240-43.
- 56-Detweiler M B, Kobos W J, Fenton J. Gastrointestinal sutureless anastomosis in pigs using absorbable intraluminal stents, stent placement devices, and fibrin glue- a summary. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;384:445-52.

NORMAS ADOTADAS

1. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - Os princípios éticos da experimentação animal.
2. D'Acampora , AJ- Investigação experimental- do planejamento à redação final- 1ª edição, Florianópolis, Papa Livros, 2001.81p.
3. DeCs-Descritores em Ciência da Saúde. São Paulo, Bireme, 1996, 1.146p.
4. Internacional committee on veterinary gross anatomical nomenclature - *Nomina anatomica veterinária*. 3.ed. New York, Ithaca, 1983.216p.
5. Comissão de nomenclatura da Sociedade Brasileira de Anatomia - *Nomina anatomica*. 5. ed. Rio de Janeiro, Medsi,1987.110p.

APÊNDICES

APÊNDICE B

PROTOCOLO II

AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

DATA:

PÓS - OPERATÓRIO:

GRUPO EXPERIMENTAL:

RATO N °:

- 1- Fibrose:
- 2- Tecido de granulação:
- 3- Granuloma de corpo estranho:
- 4- Granuloma de fibras vegetais:
- 5- Abscesso de parede intestinal:
- 6- Peritonite:
- 7- Outros achados:

BANCO DE DADOS

1- Grupos A, B e C em relação à avaliação anatomopatológica.

Grupo fio (A)- resultados anatomopatológicos

Rato	Grupo	TG	FB	AB	GCE	GFV	PE
1	F	S	S	N	S	N	N
2	F	S	S	N	S	S	N
3	F	S	S	N	S	N	N
4	F	S	S	N	N	N	N
5	F	S	S	S	N	N	N
6	F	S	S	N	S	N	N
7	F	S	S	N	N	N	N
8	F	S	S	S	S	N	N
9	F	S	S	N	S	S	N
10	F	S	S	N	S	N	N
11	F	S	S	N	N	N	N
12	F	S	S	S	S	N	N
13	F	S	S	S	S	N	N
14	F	S	S	S	N	N	N
15	F	S	S	N	S	S	N

Grupo cola e fio (B) - resultados anatomopatológicos

Rato	Grupo	TG	FB	AB	GCE	GFV	PE
1	CF	S	S	N	N	N	N
2	CF	S	S	N	N	N	N
3	CF	S	S	N	S	N	N
4	CF	S	S	S	S	S	N
5	CF	S	S	N	S	N	N
6	CF	S	S	N	N	N	N
7	CF	S	S	N	S	N	N
8	CF	S	S	N	S	N	N
9	CF	S	S	N	S	N	N
10	CF	S	S	N	S	S	N
11	CF	S	S	N	N	N	N
12	CF	S	S	N	N	N	N
13	CF	S	S	N	S	N	N
14	CF	S	S	N	S	N	N
15	CF	S	S	N	S	N	N

Grupo cola (C) - resultados anatomopatológicos

Rato	Grupo	TG	FB	AB	GCE	GFV	PE
1	C	S	S	S	S	N	N
2	C	N	N	N	N	N	S
3	C	S	S	S	S	S	N
4	C	S	N	N	S	N	N
5	C	S	S	N	S	N	N
6	C	S	S	N	N	N	N
7	C	S	S	N	N	N	N
8	C	S	S	N	S	N	N
9	C	S	S	N	S	N	N
10	C	S	S	N	S	N	N
11	C	S	S	N	S	N	N
12	C	S	S	N	S	S	N
13	C	S	S	N	S	N	N
14	C	S	S	N	S	N	N
15	C	S	S	S	N	N	N

2- Grupos A, B e C em relação a avaliação macroscópica

Grupo fio (A) - aderências em outros órgãos e na parede abdominal

Rato	Grupo	Vesícula. seminal	Int.delgado	Epíplon	Ad.parede
1	F	N	N	N	S
2	F	S	N	N	N
3	F	S	N	N	S
4	F	S	N	N	N
5	F	N	S	N	N
6	F	S	S	N	S
7	F	N	S	N	S
8	F	N	S	S	S
9	F	S	S	N	N
10	F	N	S	N	S
11	F	S	N	N	N
12	F	N	N	N	N
13	F	S	S	N	S
14	F	S	S	N	N
15	F	S	N	N	S

Grupo cola e fio (B) - aderências em outros órgãos e na parede abdominal

Rato	Grupo	Vesícula. seminal	Int.delgado	Epíplon	Ad.parede
1	CF	S	N	N	N
2	CF	S	N	N	S
3	CF	S	N	N	S
4	CF	N	N	N	N
5	CF	S	N	N	S
6	CF	S	N	N	N
7	CF	N	S	S	N
8	CF	N	N	N	N
9	CF	S	N	N	S
10	CF	S	S	N	S
11	CF	S	S	N	N
12	CF	S	N	N	N
13	CF	N	N	N	N
14	CF	S	N	N	S
15	CF	S	S	N	N

Grupo cola (C) - aderências em outros órgãos e na parede abdominal

Rato	Grupo	Vesícula. seminal	Int.delgado	Epíplon	Ad.parede
1	C	S	N	N	S
2	C	S	S	S	N
3	C	N	N	N	S
4	C	N	N	N	S
5	C	S	N	N	S
6	C	N	N	N	S
7	C	N	N	N	N
8	C	S	N	N	N
9	C	N	N	N	S
10	C	N	N	N	N
11	C	N	N	N	N
12	C	S	N	N	N
13	C	N	N	N	N
14	C	N	S	N	N
15	C	N	N	N	N

APÊNDICE C

Análise estatística do teste do qui-quadrado em relação as aderências na parede entre os grupos fio (A), cola e fio (B) e cola(C).

Grupo	Presença	Ausência	TOTAL
Fio	6	9	15
Cola /fio	8	7	15
Cola	6	9	15

Qui-quadrado: 720000, df=2, p=,697677			
Grupo	SIM	NÃO	TOTAL
Cola /fio	6,66667	8,33333	15
Cola	6,66667	8,33333	15
Fio	6,66667	8,33333	15

APÊNDICE E

Tabela de Burt na análise estatística dos resultados das aderências em outros órgãos nos grupos fio (A), cola e fio (B) e cola (C).

				NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
	F	CF	C	vs	vs	in	in	ep	ep	Total
G:F	15	0	0	6	9	7	8	14	1	60
G:CF	0	15	0	4	11	11	4	14	1	60
G:C	0	0	15	10	5	13	2	14	1	60
vs:N	6	4	10	20	0	14	6	18	2	80
vs:S	9	11	5	0	25	17	8	24	1	100
in:N	7	11	13	14	17	31	0	31	0	124
in:S	8	4	2	6	8	0	14	11	3	56
ep:N	14	14	14	18	24	31	11	42	0	168
ep:S	1	1	1	2	1	0	3	0	3	12
Total	60	60	60	80	100	124	56	168	12	720

ANEXO 1
PARECER CEUA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Comissão de Ética no Uso de Animais
Fone: (048) 331-9206 - Fax: (048) 331-9599
e-mail: prpg@reitoria.ufsc.br

CERTIFICADO DE CREDENCIAMENTO

Certificamos que o Protocolo de Pesquisa/Ensino cadastrado sob os números 225/CEUA e 23080.008662/2003-31, intitulado "**Avaliação do uso da cola de fibrina nas suturas colônicas em ratos Wistar**", sob a responsabilidade do(a) Prof(a). Dr(a) **José Mauro dos Santos**, do Departamento de Clínica Cirúrgica, do Centro de Ciências da Saúde; está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animal (CEUA)/UFSC, em 13 de maio de 2003.

Este certificado expira em 13/05/2005.

Florianópolis, 15 de maio de 2003.



Presidente da CEUA

Professor responsável

Marques, Elisa Treptow.

Reparo de feridas cirúrgicas de ceco com cola de fibrina e fio inabsorvível.

Estudo experimental em ratos. Elisa Treptow Marques. Florianópolis, 2004.

p. 66

Orientador: Prof. Dr. José Mauro dos Santos

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Catarina

—

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas.