

PAULA SUZIN TRUBIAN

**INFLUÊNCIA DO OCTREOTIDE NA CICATRIZAÇÃO DE
SUTURA GÁSTRICA EM RATOS: ESTUDO TENSIO MÉTRICO
E DA MORFOMETRIA DO COLÁGENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

Coordenador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

CURITIBA

2004

Dedico esta dissertação aos meus pais e a minha irmã, pelo carinho, apoio e compreensão nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

A elaboração deste trabalho só se tornou possível devido à colaboração de inúmeras pessoas. Nomear a todos seria impossível. No entanto, gostaria de registrar aquelas pessoas e/ou instituições que estiveram mais diretamente vinculadas à realização desta dissertação e aos quais agradeço:

Ao PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, orientador desta dissertação, por acreditar, incentivar e orientar este projeto, contribuindo de forma inestimável para o meu crescimento profissional.

Ao colega e amigo Dr. EDUARDO AIMORÉ BONIN pelo valioso auxílio, em todas as fases deste trabalho.

Ao colega e amigo Dr. MARCELO FERREIRA, pela grande ajuda e companheirismo em todas as etapas deste projeto.

Aos colegas e amigos Dr^a ALESSANDRA MIGUEL BORGES, Dr. DANIEL DANTAS FERRARIN e Dr. JULIANO BRASIL pelo apoio em diferentes etapas deste projeto.

Aos colegas e amigos do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital de Clínicas da UFPR e do Hospital Nossa Senhora Pompéia de Caxias do Sul, pelo constante apoio profissional.

Aos acadêmicos de Medicina ALEXANDRE CESAR DAL PIZZOL e THIAGO CAMPOS COSTA pela dedicação, fundamental para o desenvolvimento metodológico desta dissertação.

Aos funcionários REGINA SASS MARQUES, ÉLSON DIAS DE FRANÇA, EDLAINE ARAÚJO DOS SANTOS, MARLEI BENEDITA VIEIRA RIBEIRO, MARILI DRESS e JOÃO BRITTO DE FREITAS, pela assistência.

Ao serviço de Anatomia Patológica, em nome do PROF. DR. SÉRGIO OSSAMU IOSCHII e ao monitor PAULO ROBERTO BENITES F^o, pela valiosa assistência na análise qualitativa do colágeno.

À SALETE DO CARMO PELANDA, pela contribuição para a análise estatística deste trabalho.

A CAPES, que mediante o suporte financeiro, permitiu a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS.....	vii
	LISTA DE GRÁFICOS.....	viii
	LISTA DE FIGURAS.....	ix
	LISTA DE QUADROS.....	x
	LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi
	RESUMO.....	xiii
	ABSTRACT.....	xiv
1	INTRODUÇÃO.....	02
1.1	OBJETIVOS.....	04
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	05
2.1.	CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS.....	05
2.2	CICATRIZAÇÃO DAS ANASTOMOSES GASTROINTESTINAIS.....	06
2.3	IMPORTÂNCIA DO COLÁGENO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	09
2.4	SOMATOSTATINA/OCTREOTIDE	10
2.5	INFLUÊNCIA DA SOMATOSTATINA/OCTREOTIDE NO TRATO GASTROINTESTINAL.....	12
2.5.1	Modelos experimentais em ratos.....	12
2.5.2	Modelos experimentais em outros animais.....	14
2.5.3	Estudos em humanos	15

2.6	MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DAS ANASTOMOSES.....	17
2.6.1	Parâmetros clínicos.....	18
2.6.1.1	Evolução Pós-operatória	18
2.6.1.2	Achados Intra-abdominais.....	19
2.6.2	Parâmetros mecânicos.....	19
2.6.3	Parâmetros histológicos.....	22
3	MATERIAL E MÉTODO	27
3.1	MATERIAL	27
3.1.1	Animais.....	27
3.1.2	Octreotide	27
3.2	MÉTODO	28
3.2.1	Grupos de Estudo.....	28
3.2.2	Procedimento Cirúrgico.....	29
3.2.3	Morte dos Animais.....	33
3.3	DADOS AVALIADOS	34
3.3.1	Evolução Clínica no Pós-Operatório.....	34
3.3.2	Achados Intra-Abdominais.....	35
3.3.3	pH Intra-Gástrico.....	35
3.3.4	Força de Tração e de Ruptura da Sutura Gástrica.....	36
3.3.5	Análise Qualitativa do Colágeno.....	39
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4	RESULTADOS	45

4.1	PESO.....	45
4.2	MEDIDA DO pH INTRAGÁSTRICO.....	46
4.3	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS.....	49
4.4	FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO E DE RUPTURA.....	50
4.5	ANÁLISE QUALITATIVA DO COLÁGENO.....	51
5	DISCUSSÃO	54
5.1	ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL.....	54
5.2	AVALIAÇÃO DO OCTREOTIDE NA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS GÁSTRICAS.....	56
6	CONCLUSÕES	64
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXOS	76

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	FATORES LOCAIS E SISTÊMICOS QUE FAVORECEM A CICATRIZAÇÃO.....	9
TABELA 2	FATORES LOCAIS E SISTÊMICOS QUE DIFICULTAM A CICATRIZAÇÃO.....	9
TABELA 3	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PESO INICIAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	46
TABELA 4	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PESO FINAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	47
TABELA 5	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DAS DIFERENÇAS DO PESO INICIAL E FINAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	47
TABELA 6	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH INICIAL NO ANTRUM INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	48
TABELA 7	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH FINAL NO ANTRUM INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	48
TABELA 8	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH INICIAL NO RUMEN INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	49
TABELA 9	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH FINAL NO RUMEN INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	49
TABELA 10	COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE ADERÊNCIAS INTRA-ABDOMINAIS INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	50
TABELA 11	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA FMT INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	51
TABELA 12	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA FRT INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	51
TABELA 13	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO IMATURO INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	52
TABELA 14	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO MADURO INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	53
TABELA 15	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE IMaC INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS VALORES DE pH INICIAL NO ANTRUM INTERGRUPOS.....	48
GRÁFICO 2	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS VALORES DE pH INICIAL NO RUMEN INTERGRUPOS	50
GRÁFICO 3	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE COLÁGENO MADURO INTERGRUPOS	53
GRÁFICO 4	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE IMaC INTERGRUPOS	54

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	CAIXAS DE POLIPROPILENO UTILIZADAS NO EXPERIMENTO	30
FIGURA 2	DESENHO ESQUEMÁTICO DO ESTÔMAGO DO RATO (ADAPTADO DE ROBERT, 1971 E BONIN, 2003)	32
FIGURA 3	INTRODUÇÃO DE ELETRODO NA CAVIDADE GÁSTRICA PARA MEDIÇÃO DO pH.....	33
FIGURA 4	GASTRORRAFIA	34
FIGURA 5	SEGMENTO COM SUTURA GÁSTRICA.....	35
FIGURA 6	POTENCIÔMETRO DIGITAL UTILIZADO NO EXPERIMENTO.....	38
FIGURA 7	MÁQUINA UNIVERSAL DE ENSAIO MECÂNICO, MARCA EMIC, MODELO DL-500 MF.....	39
FIGURA 8	ESTUDO DA TRAÇÃO CONTENDO A SUTURA GÁSTRICA.....	40
FIGURA 9	GRÁFICO DO ESTUDO DE TRAÇÃO NO CORPO DE PROVA.....	41
FIGURA 10	ACHADOS HISTOLÓGICOS COM COLORAÇÃO DE PICROSIRIUS-RED NA SUTURA GÁSTRICA.....	42
FIGURA 11	ACHADOS HISTOLÓGICOS DIGITALIZADOS PARA ANÁLISE DE DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO NA SUTURA GÁSTRICA.....	43

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS.....	34
QUADRO 2	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS DE KNIGHTLY.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

µg- microgramas

C4- animais do grupo C sacrificados no quarto dia de pós-operatório

C7- animais do grupo C sacrificados no sétimo dia de pós-operatório

CCK- colecistocinina

cm- centímetro(s)

EP- erro-padrão

FMT- força máxima de tração

FRT- força de ruptura total

g- grama(s)

GC - grupo controle

GH- hormônio de crescimento

GIP- peptídeo intestinal vaso-ativo

GO- grupo octreotide (experimental)

IM- intramuscular

IMaC- índice de maturação do colágeno

INMETRO- Instituto Nacional de Pesos e Medidas

IPARDES- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social

iv- intravenosa

Kcal- quilocaloria(s)

Kg- quilograma(s)

Kgf- quilograma-força

M- média

mg- miligrama(s)

min- minuto

ml- mililitro(s)

N- número

O4- animais do grupo O sacrificados no quarto dia de pós-operatório

O7- animais do grupo O sacrificados no sétimo dia de pós-operatório

p- nível de significância estatística

PCS- picosírus-red

pH- potencial de hidrogênio

PMN- polimorfonucleares

PP- Peptídeo pancreático

sc- subcutânea

TECPAR- Instituto de Tecnologia do Paraná

UFPR- Universidade Federal do Paraná

% - porcentagem

= - igual a

< - maior que

± - mais ou menos

® - marca registrada

> - menor que

RESUMO

O octreotide, análogo sintético da somatostatina, é um potente inibidor da secreção gástrica, intestinal e pancreática, assim como de uma série de outros hormônios tróficos e anabólicos; ainda, reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico, acelera o esvaziamento gástrico e prolonga o tempo de trânsito intestinal, estimulando a absorção de água e eletrólitos. O octreotide possui amplo uso na clínica médica, devido às suas múltiplas ações em diferentes órgãos. Vários são os estudos sobre a influência do octreotide e cicatrização de anastomoses e suturas, porém, não sabemos o seu efeito sobre a cicatrização de suturas gástricas.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a administração de octreotide, por via subcutânea, na cicatrização de sutura gástrica em ratos. Foram utilizados 39 ratos *Wistar* machos, adultos, divididos em grupo controle (GC) e grupo octreotide (GC) e subdivididos em 4 e 7 dias, de acordo com o dia da morte do animal. Todos os animais foram submetidos à incisão da grande curvatura do estômago e fechamento com pontos seromusculares simples interrompidos, com prolene 5-0. Todos os animais tiveram medição do pH intraluminal gástrico (*antrum* e *rumen*) com potenciômetro digital, no dia do procedimento (pH inicial) e morte (pH final). Os animais do grupo octreotide receberam dose única diária de 20µg/kg/dia de octreotide por via subcutânea, sendo a dose inicial administrada 12 horas antes do procedimento cirúrgico. Os animais do grupo controle receberam dose única diária de 1 ml de solução salina a 0,9% por via subcutânea. No dia da morte foi obtido segmento do estômago para determinação do percentual de colágeno maduro (tipo I) e imaturo (tipo III), pela técnica de picrosirius-red F3BA e para determinação da força de ruptura (FRT), expressa em Kgf e força máxima de tração (FMT), expressa por Kgf/cm² testada em tensiômetro computadorizado (*Emic*®, Brasil). Os resultados da determinação do percentual de colágeno foram expressos mediante o IMaC (índice de maturação do colágeno), que corresponde à razão entre as porcentagens de colágeno maduro e imaturo. I. Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student, Kruskal-Wallis e Probabilidade Exata de Fisher com nível de significância adotado de p<0,05 em todos os testes. O pH final do grupo octreotide, aferido em *antrum* e *rumen*, foi maior em relação ao grupo controle, no 4º dia de pós-operatório (*antrum*: 3,43±0,23 vs 1,38±0,12, p=0,0002; *rumen*: 3,52±0,39 vs 1,03±0,16, p=0,0002) e no 7º dia (*antrum*: 4,04±0,34 vs 1,50±0,10, p= 0,0004; *rumen*: 4,11±0,47 vs 1,32±0,22, p=0,0003). A FMT e a FRT não apresentou diferença entre os grupos controle e octreotide. O IMaC foi maior para o grupo octreotide em comparação com o grupo controle no 4º dia de pós-operatório (1,07±0,07 vs 0,65±0,05, p =0,0001). Concluiu-se que a administração de octreotide por via subcutânea relacionou-se à maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III, no 4º dia de pós-operatório, em ratos submetidos à sutura gástrica.

Palavras-chave: Octreotide, Cicatrização, Colágeno, Sutura, Estômago.

ABSTRACT

Octreotide, a somatostatin synthetic analogue, is a potent inhibitor of gastric, intestinal and pancreatic secretions. It also inhibits many trophic and anabolic hormones, decreases splanchnic blood flow, accelerates gastric emptying and prolongs intestinal transit time, increasing the absorption of water and electrolytes. Octreotide is frequently used in clinical practice, because of its multiple actions in the different organs. The effects of octreotide in intestinal sutures and anastomoses has been investigated the several studies. However, no study was identified in the literature investigated the effects of octreotide in gastric sutures. The aim of the present study is to evaluate the effects of octreotide administered subcutaneously on gastric sutures in rats. Forty-four male adult *Wistar* rats were used, divided into control group (CG) and octreotide group (OG). They were further subdivided into two subgroups, according to the day they were killed, the 4^o or the 7^o P.O. All animals were submitted to gastric longitudinal incisions, were closed using seromuscular simple interrupted stitches with prolene 5-0. The animals from the octreotide group received 20µg/kg/d subcutaneous injections of octreotide, the initial dose being given 12h before the procedure. Control group received isovolumetric doses of 0,9% isotonic saline. They had their gastric intraluminal pH (*antrum* and *rumen*) measured at the day of the procedure (initial pH) and the day they were killed (final pH) by a digital potentiometer. On the day of killing samples of the *gaster* were obtained in order to determine the percentage of mature collagen (type I) and immature collagen (type III) by picosirius-red F3BA technique and to determine the breaking strength (Kgf) and maximum strength force (MSF)(Kgf/cm²), tested in a computerized tensiometer (Emic®, Brazil). The results obtained from the determination of collagen percentage were expressed by the CMI (collagen maturation index), which consists of a percentage of mature and percentage of immature collagen. For statistical analysis, Student`s t, Kruskal-Wallis` tests and Fisher exact probability were applied, with the level of significance set at p<0,05 for all tests. The final pH in the octreotide group, in *antrum* and *rumen*, was higher than that of the control group on the 4th postoperative (P.O.) day (*antrum*: 3,43±0,23 vs 1,38±0,12, p=0,0002; *rumen*: 3,52±0,39 vs 1,03±0,16, p=0,0002)) and on the 7th P.O. day (*antrum*: 4,04±0,34 vs 1,50±0,10, p= 0,0004; *rumen*: 4,11±0,47 vs 1,32±0,22, p=0,0003). The MSF and the breaking strength were similar between control and octreotide groups. The CMI was higher in the octreotide group as compared to the control group on the 4th P.O. day (1,07±0,07 vs 0,65±0,05, p=0,0001). It is concluded that octreotide given subcutaneously in rats does not influence the MSF and the breaking strength of gastric sutures, but is associated with higher proportion of type I collagen as compared to type III collagen, on the 4th postoperative.

Key words: Octreotide, Healing, Collagen, Suture, Stomach.

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento detalhado da fisiologia e da fisiopatologia dos diversos órgãos foi fundamental para o desenvolvimento de procedimentos cirúrgicos gastrointestinais menos extensos, mais eficazes e associados a menos complicações pós-operatórias. Concomitantemente com a introdução de medicamentos extremamente potentes, tecnologia avançada de diagnósticos e novos tratamentos conservadores, muitas cirurgias gastrointestinais tornaram-se desnecessárias, em particular procedimentos cirúrgicos ácido-redutores sobre o estômago.

Paralelamente, a cirurgia bariátrica tornou-se opção terapêutica crescente no tratamento da obesidade mórbida. Este procedimento tem como princípio básico a redução da capacidade volumétrica gástrica associada ou não à derivação intestinal, além da possibilidade de incluir a ressecção gástrica parcial em órgão previamente sadio. (CHOBAN, JACKSON, POPLAWSKI et al., 2002).

Durante as décadas de 50 e 60, as pesquisas foram direcionadas ao estudo dos fatores de ordem técnica capazes de interferir na cicatrização. Estas pesquisas contribuíram com alguns conceitos, hoje universalmente aceitos, como a importância da inversão ou eversão das paredes na linha de sutura para melhorar a coaptação dos bordos e a necessidade de inclusão da submucosa nos pontos, por ser esta uma camada rica em colágeno (SAVASSI-ROCHA, LOPES, 1994; CRONIN, JACKSON, DUNPHY, 1968; GETZEN, ROE, HOLLOWAY, 1966).

Em 1973, Brezeau descreveu um peptídeo extraído do hipotálamo ovino que inibia a liberação do hormônio de crescimento, chamado de somatostatina. A ação da somatostatina é mediada por receptores de membrana específicos, encontrados em várias regiões como cérebro e leptomeninges, hipófise anterior, pâncreas exócrino e endócrino, mucosa do trato gastrointestinal (maior concentração nas células das criptas do antro gástrico) e sistema imunológico (TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998; LAMBERTS, VAN DER LELY, DE HERDER et al., 1996). O octreotide é um

octapeptídeo sintético da somatostatina, que tem alta potência e longa duração de ação. É efetivo depois da administração subcutânea e o efeito rebote de hipersecreção observado com a somatostatina não se repetiu com esta substância (HARRIS, 1994; GYR, MEIER, 1993). Os efeitos farmacológicos do octreotide incluem a inibição de numerosos hormônios, de secreções exócrinas e da absorção no intestino delgado, assim como a redução no fluxo sanguíneo portal.

Recentemente houve crescente interesse nos efeitos dos agentes farmacológicos sobre a cicatrização, uma vez que complicações na cicatrização de anastomoses, como as fístulas, também causam aumento dos custos médicos, hospitalização prolongada e diminuição da qualidade de vida do paciente. Outra condição clínica também responsável por altas taxas de morbidade/mortalidade e grande volume de hospitalizações de emergência é o sangramento digestivo alto (PREVELIC, 1993; LUKETIC e SANYAL, 2000; KUPFER, CAPPELL, TESSLER, 2000; FALLAH, PRAKASH, EDMUNDOWICZ, 2000; SHAH, 2001; HUANG, LEE, CHAN, 2002). Não são infrequentes complicações pós-operatórias como fístulas gástricas com ou sem sangramento, ou situações em que o paciente está fazendo uso de octreotide e acaba por necessitar de algum procedimento cirúrgico gástrico (sangramento ou ressangramento, neoplasias, carcinomatoses). TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998; MILLER, MARTINDALE, GAO et al., 1996 e PAPAMAMBROS, FILIS, ANGELOPOULOU et al., 2004 estudaram a influência do octreotide nas anastomoses intestinais, no entanto, não foram identificados na literatura estudos sobre avaliação dos efeitos do octreotide na cicatrização das suturas gástricas.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é investigar os efeitos do octreotide, na cicatrização de sutura gástrica, em ratos avaliados no 4º e 7º dia de pós-operatório mediante:

1. O efeito da administração de octreotide nos parâmetros clínicos na evolução pós-operatória.

2. O efeito da administração de octreotide na força máxima de tração e força de ruptura das suturas gástricas.

3. O efeito da administração de octreotide na deposição de colágeno e na sua distribuição qualitativa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A cicatrização das feridas resulta de uma série de eventos celulares, fisiológicos e bioquímicos que, seguem, de uma maneira geral, os mesmos princípios básicos. A ruptura da integridade do tecido dá início a uma série de modificações. A primeira etapa da cicatrização começa com a fase inflamatória (0-3 dias). A hemostasia é realizada por vasoconstrição transitória local e formação de trombos na microcirculação lesada e nos vasos linfáticos. A seguir, substâncias vasoativas começam a afetar as vênulas na área injuriada causando vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, com extravazamento de plasma para a área do traumatismo, resultando em edema celular. A resposta celular começa quando leucócitos polimorfonucleares (PMN) começam a invadir as margens da ferida; estes estão presentes nas feridas três horas após o ferimento e seu número aumenta durante as primeiras 48 horas. Muitos dos leucócitos sofrem lise e liberam seus grânulos citoplasmáticos na área traumatizada, levando a degradação enzimática da necrose celular e preparação para fagocitose por macrófagos. Alguns monócitos estão presentes na ferida após 24 horas, e com 48 horas pós-ferimento, o número de macrófagos se equivale ao de leucócitos PMN. Fibroblastos aparecerão durante o estágio tardio da fase inflamatória (DIROSA, PAPADIMITRIOU e WILLOUGHBY, 1971; HURLEY, EDWARDS e HAM, 1970; IRVIN, 1981; LUNDBERG e GERDIN, 1984; BRASKÉN, 1991; ROSS, ODLAND, 1968; THORNTON e BARBUL, 1997).

O estágio proliferativo, que compreende o período do terceiro ao décimo quarto dia após o ferimento, é caracterizado por tecido de granulação e constitui a segunda etapa do processo de cicatrização. Nesta fase, fibroblastos começam a sintetizar colágeno e outras macrocélulas e a força tênsil aumenta rapidamente, relacionando-se com o acúmulo de colágeno. (DIROSA, PAPADIMITRIOU e WILLOUGHBY, 1971; HURLEY, EDWARDS e HAM, 1970; IRVIN, 1981;

LUNDBERG e GERDIN, 1984; BRASKÉN, 1991; ROSS, ODLAND, 1968; THORNTON e BARBUL, 1997).

A terceira fase da cicatrização é a maturação ou remodelamento, e ocorre após 14 dias. A ferida se torna menos celular e muitos capilares são ocluídos e eventualmente desaparecem. O tecido de granulação torna-se, gradualmente, uma cicatriz densa e relativamente avascular, consistindo de fibras de colágeno organizadas junto às linhas de tensão com fibroblastos relativamente inativos (DIROSA, PAPADIMITRIOU e WILLOUGHBY, 1971; HURLEY, EDWARDS e HAM, 1970; IRVIN, 1981; LUNDBERG e GERDIN, 1984; BRASKÉN, 1991; ROSS, ODLAND, 1968; THORNTON e BARBUL, 1997).

2.2 CICATRIZAÇÃO DAS SUTURAS GASTROINTESTINAIS

O processo de cicatrização gastrointestinal segue, essencialmente, os padrões similares a todas as feridas. Esta cicatrização é influenciada pelo peritônio, o qual reage a diferentes traumas com peritonite e/ou formação de aderências, e pelas múltiplas camadas da parede gástrica ou intestinal (ELLIS, 1962; BRASKÉN, 1991; RENVALL, e JARVINEN, 1980 a, b).

Atualmente, as cirurgias que envolvem o trato gastrointestinal são muito freqüentes. Apesar disso, complicações nas anastomoses, como fístulas ou deiscências, são preocupações presentes na evolução dos pacientes submetidos a estes procedimentos (THORNTON e BARBUL, 1997; CHOBAN, JACKSON, POPLAWSKI, BISTOLARIDES, 2002). Diferentes tipos de materiais e técnicas têm sido utilizados e aperfeiçoados visando sempre incrementar estes resultados pós-operatórios. (SAVASSI-ROCHA e LOPES, 1994; GETZEN, ROE, HOLLOWAY, 1966).

Muitos componentes do processo de cicatrização são semelhantes em todos os tecidos: a resposta inflamatória inicial após a injúria, o depósito do colágeno inicialmente imaturo e sua substituição por colágeno maduro que resultará na maturação da ferida. Entretanto, existem muitas diferenças entre os tecidos e isto traz

variações, também, no processo de cicatrização. O ganho de força na cicatrização em condições normais de suturas gástricas, duodenais e intestinais, é mais rápido do que em suturas de pele e tendão; a produção de colágeno a partir das fibras musculares lisas observada no trato gastrointestinal não ocorre na derme e a regulação da síntese de colágeno no trato gastrointestinal é diferente do observado na pele (THORNTON e BARBUL, 1997; SAVASSI-ROCHA e LOPES, 1994; GOTTRUP, 1981).

A cicatrização de anastomoses começa sempre com uma forte reação inflamatória. Granulócitos são encontrados na anastomose 3 horas após a injúria e seu número alcança o máximo após 12-24 horas. Monócitos e fibroblastos aparecem na linha de sutura após 24-48 horas da anastomose. A reação inflamatória dura mais na anastomose do cólon que no delgado. Na anastomose do intestino delgado, a reação inflamatória quase desaparece após uma semana da cirurgia, mas durante o mesmo período, os leucócitos PMN ainda são numerosos na anastomose colônica (HENDRIKS VEREECKEN, HESP et al., 1985; HESP, HENDRIKS, SCHILLING et al., 1985; JURUKOVA e ATANOSSOVA, 1974; HENDRIKS, MASTBOOM, 1990).

Estudo realizado por GOTTRUP (1981) na cicatrização da incisão de feridas no estômago e duodeno, em ratos, mostraram que as células intactas da parte não-glandular do estômago têm duas vezes mais concentração de colágeno do que a parte oxíntica glandular e no duodeno. A cicatrização de feridas da parte oxíntica glandular do estômago e duodeno mostrou rápido aumento na concentração de colágeno na linha de incisão e, com 40 dias de pós-operatório, ambos tinham a concentração de colágeno significativamente maior do que em células intactas. Ferimentos na parte não-glandular do estômago atingiram o nível de células intactas apenas após 40 dias. (THORNTON e BARBUL, 1997; SAVASSI-ROCHA e LOPES, 1994; GOTTRUP, 1981).

Segundo SAVASSI-ROCHA e LOPES, THORNTON e BARBUL, vários fatores estão implicados no sucesso ou na falência do processo de cicatrização. (Tabelas 1 e 2).

TABELA 1 - FATORES LOCAIS E SISTÊMICOS QUE FAVORECEM A CICATRIZAÇÃO

FATORES LOCAIS	FATORES SISTÊMICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Suprimento sanguíneo adequado • Ausência de tensão na linha de sutura • Intestino sadio • Hemostasia adequada • Sutura continente • Ausência de infecção 	<ul style="list-style-type: none"> • Fator de crescimento tecidual (TGF-β) • Hormônio de crescimento recombinante (GH)

TABELA 2 - FATORES LOCAIS E SISTÊMICOS QUE DIFICULTAM A CICATRIZAÇÃO

FATORES LOCAIS	FATORES SISTÊMICOS
<ul style="list-style-type: none"> • Contaminação bacteriana • Obstrução distal • Injúria causada pela radiação • Preparo inadequado do intestino • Hipertermia • Presença de drenos • Tumores fixos • Tensão na linha de sutura • Trauma • Corpo estranho • Ressecções extraperitoniais • Tecidos mal vascularizados 	<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrição • Idade > 60anos • Sepses • Hipotensão transoperatória • Obesidade • Hipovitaminoses • Deficiência de zinco • Coagulopatia • Duração prolongada da cirurgia • Hipóxia • Medicacões (esteróides, anti-inflamatórios não-esteróides, 5-flouracil) • Imunossupressão • Transfusão sanguínea • Uremia • Icterícia • Neoplasia maligna

2.3 IMPORTÂNCIA DO COLÁGENO NA CICATRIZAÇÃO DAS FERIDAS

Independente do tecido lesado, o colágeno é, do ponto de vista funcional, o componente mais importante na reparação de tecidos (THORNTON e BARBUL, 1997; SAVASSI-ROCHA e LOPES, 1994; GOTTRUP, 1981).

O colágeno é o maior componente estrutural da matriz extracelular e representa aproximadamente 25% da proteína corporal total. As moléculas de colágeno consistem de três cadeias de polipeptídeos (cadeias- α) idênticas ou similares, as quais formam um hélice triplo. Os hélices são secretados no espaço extracelular como procolágeno. Após deixar a célula, os propeptídeos são removidos e se agrupam às moléculas de colágeno em fibrilas ou a outras estruturas que ocupam seu lugar (BRASKÉN, 1991, BORNSTEIN e SAGE, 1980; HAY, 1981).

O colágeno pode ser classificado de acordo com a estrutura do hélice dominante e com o seu tamanho molecular. 1: colágeno fibrilar (tipos I, II, III, V e IX), 2: colágeno não-fibrilar grande (tipos IV, VI, VII e XII) e 3: colágeno de cadeia curta (tipos X, XI e XIII), (BRASKÉN, 1991). O colágeno tipo I é o maior componente estrutural do osso, pele, tendão, tecido fibroso, e constitui 90% do colágeno corporal. O colágeno tipo III é encontrado em tecidos similares ao tipo I, exceto na matriz óssea. Os colágenos tipos I e III são os mais importantes colágenos fibrilares produzidos pelo tecido de granulação durante a cicatrização de feridas, e sua taxa varia em diferentes tecidos e durante as fases da formação do tecido de granulação. O colágeno tipo IV é o colágeno não-fibrilar mais abundante no tecido de mamíferos. Este tipo de colágeno é encontrado quase que, exclusivamente, nas membranas basais. O tipo V é um colágeno fibrilar encontrado nas mesmas células mamíferas onde também são encontrados os colágenos tipos I e III. O colágeno tipo V é encontrado nas membranas basais ou perto delas, com as fibras de colágeno tipo I, pericelularmente em ossos e na matriz extracelular provisória das feridas,

precocemente, no processo de cicatrização. (BRASKÉN, 1991; JUNQUEIRA, MONTES, SANCHEZ, 1982)

2.4 SOMATOSTATINA / OCTREOTIDE

Um peptídeo que inibe a liberação do hormônio de crescimento foi detectado acidentalmente durante estudos sobre a liberação de fator de crescimento em hipotálamo de ratos por Krulich e, posteriormente, em ovinos por Brazeau (KRULICH, DHARIWAL, MCCANN, 1968; BRAZEAU, VALE, BURGUS, 1973; TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998; LAMBERTS, VAN DER LELY, DE HERDER, 1996). A somatostatina modula a neurotransmissão no sistema nervoso central (neurotransmissor), regula a liberação do hormônio de crescimento e da tirotrópina (neurohormônio) e tem papel regulador no trato gastrointestinal, assim como no pâncreas exócrino e endócrino. Uma vez sintetizada e liberada pelas células endócrinas e nervosas do trato gastrointestinal e do pâncreas, a somatostatina atua na regulação autócrina, parácrina e neuronal, a fim de inibir a secreção glandular, neurotransmissora, contratilidade do músculo-liso e absorção de nutrientes (LAMBERTS, VAN DER LELY, DE HERDER, 1996; REICHLIN, 1983, WADDELL, CALTON, STEINBERG et al., 1997; HARRIS, 1994).

A variedade de funções da somatostatina é mediada através de receptores de membrana específicos, os quais foram demonstrados em várias regiões do cérebro e das leptomeninges, da hipófise anterior, do pâncreas exócrino e endócrino, da mucosa do trato gastrointestinal, assim como nas células do sistema imune. Devido à habilidade de inibir muitas funções de vários órgãos, a expectativa foi de que a somatostatina pudesse ter valor clínico terapêutico em condições que envolvem a hiperfunção destes órgãos, porém a utilidade clínica da somatostatina foi dificultada, devido à necessidade de administração intravenosa, a sua ação de curta duração (meia-vida de circulação menor que três minutos) e ao seu efeito rebote de hipersecreção dos

hormônios pós-infusão (LAMBERTS, VAN DER LELY, DE HERDER, 1996; GUILLEMIN, 1978).

Esforços foram feitos para sintetizar um análogo da somatostatina que não tivesse estas desvantagens. O octreotide foi o primeiro análogo da somatostatina introduzido para o uso clínico e também tem a propriedade de inibir a liberação do hormônio de crescimento, glucagon e insulina. Sua meia-vida de eliminação depois da administração subcutânea é de duas horas e a hipersecreção de rebote dos hormônios não ocorre. Em modelos animais, o octreotide tem farmacodinâmica similar à somatostatina natural, embora haja diferença em relação à potência e à duração de ação (CAMBONI, 1991; LAMBERTS, VAN DER LELY, DE HERDER, 1996). Assim como encontrado nos estudos de investigação sobre a somatostatina, foram encontrados receptores de octreotide no cérebro, hipófise, pâncreas exócrino e endócrino, adrenal e mucosa gástrica de humanos e ratos (CAMBONI, 1991).

A resposta celular do octreotide não é bem caracterizada. Há relatos da droga influenciando o AMPc intracelular em alguns modelos e se supõe que a inibição da células parietais é devida à interação com receptores ligados à subunidade do Gi da adenilciclase. A farmacocinética do octreotide em ratos, cães e macacos é similar ao observado no homem, embora alguns detalhes não são relatados. No humano saudável, após a injeção subcutânea (SC), esta substância é rápida e completamente absorvida: a bioviabilidade comparada à via intravenosa (IV) é de 100%, o pico de concentração plasmática é atingido em 30 min. e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 100 min. Depois da injeção iv, a eliminação é bifásica, com meia-vida de aproximadamente 10 e 90 min, respectivamente. O volume de distribuição é de 0.27l/kg e o *clearance* total de 160ml/min. Não há variações importantes nos parâmetros cinéticos observados após repetidas administrações subcutâneas (PRELEVIC, 1993; CAMBONI, 1991).

A administração de octreotide em indivíduos com mais idade parece não acarretar alterações farmacocinéticas; na administração subcutânea e intravenosa em ratos, os níveis de octreotide encontrados em paredes de vasos, córtex renal, fígado,

pâncreas e hipófise, assim como os níveis cerebrais, apresentaram diferenças insignificantes. O nível da droga nos órgãos declina lentamente nas 2h subseqüentes, exceto na hipófise e no pâncreas, nos quais níveis elevados são encontrados até 7h pós-tratamento. Em ratos, 20-25% e 50-70% da dose administrada é excretada na urina e na bile, respectivamente. (CAMBONI, 1991).

2.5 INFLUÊNCIA DA SOMATOSTATINA/OCTREOTIDE NO TRATO GASTROINTESTINAL

Em adição aos efeitos nos níveis de insulina e de glicose e na influência ao sistema endócrino, octreotide também exerce vários efeitos no trato gastrointestinal: inibe a secreção de ácido gástrico, afeta a motilidade do intestino delgado e o balanço de fluidos, a hemodinâmica esplâncnica, o metabolismo de carboidratos e, em algumas condições, a proliferação celular (KLOPPER, 1973; THOMPSON, NGUYEN, HARTU, 1993, RICHARDSON, 1991; CAMBONI, 1991).

O glucagon, polipeptídeo pancreático (PP), peptídeo inibidor gástrico (GIP), gastrina, motilina e neurotensina são significativamente reduzidos 30min após a administração subcutânea de octreotide. A droga também inibe a liberação pós-prandial dos mesmos hormônios e da secretina e colecistocinina (CCK). O aumento pós-prandial de PP, CCK, GIP, glucagon e motilina é completamente abolidos após 3-5 h de tratamento, enquanto 40-50% da inibição de gastrina é mantida por várias horas com doses altas desta medicação (CAMBONI, 1991; KAPUSCINSKI, SHULKES, 1995; KARNES, MAXWELL, SYTNIK, 1989; LEMBCKE, CREUTZFELDT, SCHLESER, 1987).

2.5.1 Modelos experimentais em ratos

A somatostatina e octreotide têm sido usados efetivamente no controle do sangramento de varizes esofagianas por mecanismos incertos. Em ratos com hipertensão portal, a somatostatina e o octreotide reduziram o fluxo sanguíneo

esplâncnico e portal, com conseqüente diminuição da pressão portal (HUAG, LEE, CHAN et al., 2002).

Além disso, aumento do pH gástrico também foi evidenciado após 1h de administração de dose única injeção subcutânea de octreotide em ratos nas doses de 1-10 μ g/Kg. Os níveis séricos de gastrina aumentaram transitoriamente na dose de 10 μ g/Kg, mas não na dose de 100 μ g/kg. Os resultados deste estudo sugeriram que este análogo da somatostatina inibe a função não somente das células parietais e células G, mas também das células *enterocromafins-like*, resultando na hipoacidez intraluminal (MOTEGI, NAGAMACHI, KANEKO,1998).

POFAHL, ARDEN, BEIHN (1994) demonstraram que o tratamento com octreotide em ratos causou aumento no fluxo arteriolar jejunal. Isto ocorreu devido à ausência de mudanças do tônus das arteríolas jejunais de baixa ordem, do fluxo sanguíneo regional total ou da hemodinâmica sistêmica, demonstrando que existe variedade de respostas nos diferentes órgãos do trato gastrointestinal.

MILLER, MARTINDALE, GAO et al., (1996) compararam o efeito de hidrocortisona, octreotide (doses de 2,5 μ g/Kg/dia e 25 μ g/Kg/dia), por via subcutânea e controle em 60 ratos submetidos a anastomose de intestino delgado. O octreotide, mesmo em doses altas, não mostrou efeito deletério na força da anastomose, inflamação sistêmica e no conteúdo de colágeno.

TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., (1998) estudaram os efeitos adversos do octreotide na cicatrização de anastomoses colônicas em ratos; estes recebiam 20 μ g/Kg/dia sc de octreotide, 100mg/Kg/dia sc de hidrocortisona ou 1ml de solução salina sc, como controle. O octreotide mostrou-se com tendência negativa sobre a cicatrização das anastomoses colônicas no 5^o e 8^o dia de pós-operatório.

PAPAMAMBROS, FILIS, ANGELOPOULOU et al., (2004) estudaram 72 ratos submetidos à ressecção de intestino delgado, seguida por anastomose término-terminal, divididos em dois grupos: o primeiro grupo recebeu octreotide, SC, na dose de 7 μ g/Kg/dia , em duas doses diárias, e o segundo grupo (controle) recebeu solução

salina. Os ratos foram re-explorados no 4º, 8º e 15º pós-operatório. Foram analisadas a pressão de explosão e a análise de colágeno das anastomoses. Os autores concluíram que o octreotide não prejudicou a cicatrização de anastomoses de intestino delgado, mas, ao contrário, encontraram algumas evidências de melhora na cicatrização no 8º e 15º dia de pós-operatório.

MEDEIROS, MELO e MACEDO (2002) realizaram estudo em modelo experimental de fístulas enterocutâneas em ratos com o objetivo de investigar os efeitos do octreotide sobre o tempo de fechamento espontâneo das fístulas, as alterações clínico-bioquímico-hematológicas e as repercussões sobre o estado nutricional dos animais tratados em comparação com o grupo placebo. Este estudo revelou que, nos animais tratados com octreotide, o tempo de fechamento espontâneo da fístulas foi aproximadamente quatro vezes menor que no grupo não tratado ($p < 0,05$). Ao final do experimento, o grupo tratado com octreotide manteve bom estado nutricional, enquanto o grupo placebo perdeu em média sessenta por cento do peso corporal, com quarenta por cento dos animais exibindo caquexia grave. Outra característica marcante do grupo octreotide foi à ausência de alterações bioquímicas e hematológicas significantes.

2.5.2 Modelos experimentais em outros animais

PRICE, JAFFE e ZINNER (1985) estudaram o efeito da infusão de somatostatina (200 e 500ng/Kg/min) no fluxo gastrointestinal em cães. Estes autores demonstraram que a administração de somatostatina reduziu o fluxo sanguíneo gástrico, duodenal, jejunal e pancreático, resultando numa redução de 30% no fluxo sanguíneo portal.

TOCCHI, COSTA, LEPRE estudaram o efeito do octreotide na hemodinâmica esplâncnica em 25 porcos, através de Ultrasson-doppler. O fluxo na artéria mesentérica superior (AMS) foi avaliada antes e após a administração intra-muscular de octreotide nas doses de 5, 10, 20 e 25 µg/ Kg/dia ou dose equivalente de solução salina. A administração de 5 a 10µg/ Kg/dia determinou uma rápida e estável (3h) diminuição

do fluxo da AMS (6 e 8,5%, respectivamente, $p < 0,05$). O fluxo sanguíneo foi reduzido em 27-29% ($p < 0,001$) em resposta à administração de 20 e 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$, respectivamente. A redução iniciou 30 min após a injeção de octreotide e o fluxo sanguíneo permaneceu baixo por 5 horas. Os autores sugeriram que altas doses de octreotide são efetivas na redução do fluxo sanguíneo em porcos.

2.5.3 Estudos em humanos

Segundo LONGDONG, ANGERER, KUT et al., (1989) doses de octreotide, subcutâneas, 25-100 μg , únicas, causam inibição de aproximadamente 90% de secreção ácida gástrica quando comparada a placebo, em humanos. Doses de 20 e 100 μg , administradas por via subcutânea, aumentam significativamente o pH intragástrico em 24h comparado com placebo, sem relação dose-efeito. Estes autores concluíram que o octreotide é um potente inibidor do ácido gástrico e do volume de secreção durante o tratamento agudo, e sua perda de eficácia, em uma semana de administração, pode ser devido à adaptação dos receptores de somatostatina e auto-regulação hormonal.

GYR, WHITEHOUSE, BEGLINGER et al., (1986) estudaram os efeitos farmacológicos da somatostatina na secreção gástrica em humanos. Estes autores concluíram que somatostatina é potente inibidor de secreção ácida gástrica, exercendo sua inibição máxima na dose igual ou superior a 0.56 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$. Injeções subcutânea isoladas de somatostatina produzem inibição da secreção ácida gástrica por muitas horas. A inibição máxima é obtida com dose de 100 μg .

LUNDE, KVERNEBO, HANSSEN et al., (1987), estudaram o efeito da somatostatina e placebo no fluxo sanguíneo gástrico, através de *doppler* endoscópico, em indivíduos saudáveis. A aplicação de somatostatina em bolus de 250 μg (IV) reduziu o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica em torno de 40% (27-68%). No grupo controle, não foi encontrado tal efeito.

TYDEN, SAMNEGARD, THULIN et al., (1979) observaram em estudo sobre os efeitos circulatórios de somatostatina ($1\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, IV), em humanos, a redução do fluxo sanguíneo na artéria hepática comum em 56%, na artéria esplênica em 26%, na artéria ileocólica em 34% e na artéria cólica esquerda em 36%. Estes autores concluíram que estas alterações circulatórias se relacionaram ao efeito da somatostatina na musculatura vascular lisa.

Os efeitos da infusão endovenosa de octreotide no fluxo sanguíneo da mucosa gastrointestinal e no pH gástrico em indivíduos voluntários também foi estudada por KUBBA, DALLAL, HAYDON et al., em 1999. Este estudo concluiu que o uso de octreotide reduziu o fluxo sanguíneo na mucosa gastrointestinal e aumentou o pH intragástrico. A dose única subcutânea de octreotide também se mostrou potente na inibição da secreção ácida e na liberação de gastrina (KARNES, MAXWELL, SYTNIK et al., 1989).

Para testar a hipótese de que o octreotide também inibir a função motora do intestino e especificamente a contratilidade colônica, VON DER OHE, CAMILLERI, THOMFORDE et al., (1995) avaliaram seus efeitos no esvaziamento gástrico, no trânsito do intestino delgado, na transferência ileocolônica dos resíduos sólidos, no trânsito colônico regional, no tônus pós-prandial e na atividade da pressão fásica no cólon em indivíduos normais. O octreotide acelerou o esvaziamento gástrico inicial, inibiu o trânsito do intestino delgado e reduziu a transferência do bolus ileocolônico. O trânsito colônico foi inalterado com o octreotide; a resposta do tônus colônico pós-prandial foi inibida, enquanto que a atividade de pressão fásica aumentou.

Em relação às fístulas digestivas, CAMPOS, COSTA, BONIN et al., em 2001, estudaram dezoito pacientes com fístulas enterocutâneas de alto débito que foram tratados com nutrição parenteral total e octreotide na dose de 300mg/dia por via subcutânea. Estes autores confirmaram os benefícios do octreotide no tratamento adjuvante de pacientes com fístulas gastrointestinais de alto débito, em particular com diminuição do débito e fechamento espontâneo da fístula acelerado.

Estudos controlados e randomizados têm mostrado um grande controle do sangramento de varizes com octreotida quando comparado com controle. O octreotida também tem se mostrado equivalente a escleroterapia e superior à vasopressina na prevenção de ressangramento em muitos estudos comparativos (LUKETIC e SANYAL, 2000; KUPFER, CAPPELL, TESSLER, 2000; VIJAY SHAH, 2001; FALLAH, M. A.; PRAKASH, C.; EDMUNDOWICZ, 2000; LUKETIC, 2001).

ZHOU, QIAO, WU et al., (2002) compararam o uso de octreotida, vasopressina e omeprazol no controle de sangramento agudo em 68 pacientes com gastropatia por hipertensão portal. Estes autores concluíram que o octreotida pareceu ser mais efetivo no controle do sangramento agudo com ação rápida, menor necessidade de transfusão e menores efeitos colaterais.

O octreotida tem se mostrado eficaz também no tratamento de sangramento de úlcera de stress. Em trabalho de CHEN, FANG, CHEN et al., (1992) é exemplificado dois casos de fístula e sangramento gástrico após procedimento cirúrgico gástrico. Em ambos os casos houve melhora da fístula e do sangramento com a administração de octreotida sc. NIKOLOPOULOU, THOMOPOULOS, KATSAKOULIS et al., (2004) estudaram o efeito do octreotida versus placebo no sangramento gastrointestinal por úlcera péptica benigna em 110 pacientes. O ressangramento ocorreu em 36% dos pacientes do grupo placebo e 32% do grupo octreotida; intervenção cirúrgica foi necessária em 18 pacientes (32,7%) do grupo placebo e 16 pacientes (29%) do grupo octreotida.

2.6 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DAS ANASTOMOSES

Em cirurgia experimental com animais, as anastomoses do trato gastrointestinal podem ter sua cicatrização avaliada por diferentes métodos. Os mais comumente descritos são os parâmetros clínicos, mecânicos, histopatológicos e bioquímicos. Outros parâmetros que podem ser utilizados são os microbiológicos,

radiográficos, microangiográficos e de microscopia eletrônica (VIZZOTTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002; BONIN, 2003).

2.6.1 Parâmetros clínicos

Os parâmetros clínicos avaliam a evolução pós-operatória do animal de maneira observacional e subjetiva a partir da coleta de dados evolutivos e análise macroscópica dos achados intra-abdominais durante o sacrifício (VIZZOTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002). Esses parâmetros indicam, direta ou indiretamente, a ocorrência de deiscência anastomótica, que reflete alteração na cicatrização da anastomose.

2.6.1.1 Evolução Pós-Operatória

A alteração de peso é considerada importante parâmetro clínico e nutricional e interfere na avaliação das anastomoses. A perda de peso no peri-operatório pode indicar indiretamente desnutrição e, conseqüentemente, determinar deficiência na cicatrização da anastomose.

LAW e ELLIS (1990), LEITE, NARESSE, KOBAYASHI et al., em 1993 e KARAHASANOGLU, ALTINLI, HAMZAOGLU et al., 1998 estudaram a influência da nutrição sobre a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos. Os autores demonstraram grande importância da nutrição sobre a cicatrização destas anastomoses e que o peso também serve como parâmetro clínico na avaliação da cicatrização de anastomoses.

A infecção de ferida cirúrgica se manifesta pela drenagem de secreção purulenta abundante e exposição de tecido subcutâneo e aponeurótico, podendo comprometer a evolução pós-operatória (VIZZOTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002; BONIN, 2003). NARESSE, LEITE, RODRIGUES et al., (1993) estudaram os efeitos da peritonite fecal induzida em ratos Wistar sobre a cicatrização de anastomoses realizadas no cólon distal. Os achados destes autores demonstraram o efeito deletério

da presença de infecção instalada intra-abdominal concomitante à realização de suturas no intestino grosso.

A incidência de óbitos pode ser ou não devida às deiscências anastomóticas. Complicações anestésicas e metabólicas podem ser outras causas de óbitos (VIZZOTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002; BONIN, 2003).

2.6.1.2 Achados Intra-Abdominais

A formação de aderências intra-abdominais ocorre devido à resposta inflamatória após manuseio de vísceras abdominais durante o procedimento cirúrgico. Esta agressão determina principalmente a presença de necrose tecidual, sangue e contaminação por conteúdo gastro-intestinal. A presença de vazamento de conteúdo intestinal por deiscência anastomótica pode estimular a formação de aderências na tentativa de bloquear tal vazamento. Para a avaliação de aderências intra-abdominais, um método de sistematização foi proposto por KNIGHTLY, AGOSTINO e CLIFFTON, em 1962, e utilizado por VIZZOTO JUNIOR, em 2001, COSTA, 2002 e BONIN, 2003. Estes autores atribuíram índices para caracterizar quantitativamente a presença de aderências intra-abdominais.

KUZU, KOSKOY, KALE et al., (1998) utilizaram o índice proposto por KNIGHTLY (1962) e avaliaram o efeito da administração do 5-fluorouracil, intraperitonealmente, no pré-operatório de anastomoses colônicas e na formação de aderências intra-abdominais. Não houve diferença significativa na média dos índices de aderência entre os grupos experimental e de controle com solução salina intraperitoneal.

2.6.2 Parâmetros Mecânicos

Segundo NARESSE, MENDES, CURI et al., (1987) um dos aspectos mais importantes da cicatrização diz respeito às propriedades mecânicas do tecido de

reparação, o qual deve oferecer resistência necessária para não se romper ao ser submetido às tensões normais do organismo. Esta resistência pode ser avaliada, no laboratório, mediante dois métodos: tração das extremidades (força de ruptura e força máxima de tração/tensão) e resistência da ferida cirúrgica à insuflação gasosa ou de líquidos (força de explosão) (KORUDA, ROLANDELLI, 1990).

Em 1929, HOWES, SOOY, HARVEY et al., em estudo pioneiro, relataram a taxa de ganho de força tênsil na ferida de pele, fáscia, músculo e estômago em cães. Estes autores observaram uma fase chamada “lag”, em feridas excisadas, que compreendia o momento do ferimento até o 4-6º dia de pós-operatório. Durante a fase “lag”, não houve aumento da força de tensão e a ferida aparentou estar quiescente. Após, a força de tensão aumenta rapidamente, atingindo o valor máximo por volta do 14º a 16º dia pós-operatório. Os autores denominaram esta fase de cicatrização das feridas como período de fibroplasia. Em 1933, este mesmo autor utilizou a medida de pressão de explosão como método para estudar ferimentos no estômago. O problema de estudos com pressão de explosão, além da dificuldade de se determinar um ponto final, é que tecidos vivos e tecidos desvitalizados são biologicamente e fisicamente diferentes. Fluxo sanguíneo baixo, mudança de fluidos dos tecidos e, concomitante, mudanças nas propriedades viscoelásticas do tecido após a necrose são exemplos de mudanças que podem ocorrer (VAN WINCKLE, 1969; HOWES, SOOY, HARVEY et al., 1929 e HOWES, 1933).

O estudo da força de explosão em feridas é, por razões práticas, usualmente confinadas a estudos de feridas abdominais. O ar ou água podem ser introduzidos diretamente na cavidade abdominal através de agulha, trocarer ou cateter e a pressão necessária para romper a ferida na parede abdominal pode ser medida por um manômetro conectado ao sistema (VAN WINCKE, 1969).

Nos estudos de força de ruptura, a ruptura da anastomose sempre ocorre na linha de anastomose durante as primeiras quatro semanas de pós-operatório. Esta medida de força se correlaciona com a síntese de novo colágeno, que inicia a partir do quarto dia de pós-operatório. Todas as anastomoses intestinais perdem muito de sua

força original durante os três primeiros dias após a cirurgia. O esôfago intraperitoneal perde 64% de sua força de ruptura, o estômago 60%, gastroduodenostomia 64% , o duodeno 80%, o intestino delgado 70-85% e o cólon 72-95%. A pressão de explosão é menor nos dias 2-3 após anastomose e a seguir, esta força aumenta rapidamente. Uma semana após a cirurgia, a pressão de explosão da anastomose é similar à pressão de explosão dos controles não-operados e o intestino geralmente vai romper fora da linha de anastomose (VAN WINCKLE, 1969).

IKEUCHI, ONODERA, AUNG et al., (1999) estudaram a correlação entre a força de tensão e pressão de explosão na avaliação de anastomoses intestinais em ratos. Estes autores concluíram que a força de tensão mínima para romper uma anastomose parece ser padrão para avaliar os aspectos biológicos da cicatrização anastomótica, incluindo a capacidade de sustentação da sutura, a qual é importante determinante da força anastomótica.

JONSSON, JIBORN, ZEDERFERLDT (1983) estudaram a força de ruptura de anastomoses de intestino delgado em diferentes tempos após cirurgia, em ratos. A força anastomótica no local da sutura diminui sucessivamente durante os três primeiros dias pós-operatório em aproximadamente 15% do valor do pós-operatório imediato. Isto indica a rápida diminuição da capacidade da sutura na parede intestinal no curso pós-operatório precoce. Progressivamente, após o quarto dia, é relatado um aumento de força. Isto pode ser não somente pelo depósito de colágeno na anastomose, mas também pela capacidade de recuperação da parede intestinal em resistir a forças de ruptura. IRVIN e GOLIGHER (1973); KHOURY e WAXMANN (1983) relataram que o período compreendido entre a cirurgia e o 7º dia de pós-operatório é o mais importante a ser considerado, pois esta é a fase onde se concentram, com maior frequência, as deiscências intestinais.

BONIN (2003) em dissertação estudou o uso de pantoprazol versus placebo em anastomoses gástricas em ratos. Este autor concluiu que o uso de pantoprazol na dose de 20mg/kg, sc, três vezes ao dia, determinou maior força de ruptura no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após sete dias de pós-operatório.

JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT publicaram dois estudos (1978a e 1978b), um utilizando a força de ruptura e outro utilizando a tensão de explosão, para avaliar a cicatrização de anastomoses de cólon esquerdo em ratos. No estudo em que se utilizou a força de ruptura como parâmetro foram comparados três grupos: um grupo controle (sem anastomose) e outros dois grupos, experimentais: um com ressecção de cólon e anastomose com sutura contínua e outro com ressecção de cólon e anastomose com sutura interrompida. Neste mesmo estudo, os valores de força de ruptura para o grupo controle foram 65% maiores no cólon esquerdo comparado ao cólon transversal. Para os grupos experimentais, ambos tiveram medidas de força de ruptura baixas até o quarto dia pós-operatório, com aumento do ganho de força importante entre o quarto e décimo dia de pós-operatório. Após o décimo dia houve pouco acréscimo na medida da força de ruptura. Comparando os dois grupos, a força de ruptura atingiu 35% da força no grupo controle até o sétimo dia em ambos os grupos; no décimo dia, o grupo com sutura contínua atingiu 57% da força e o grupo com sutura interrompida atingiu 46% da força de ruptura do grupo controle. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Já no vigésimo oitavo dia de pós-operatório os valores correspondentes foram de 75% e 54%, respectivamente para o grupo com sutura contínua e sutura interrompida, com diferença estatisticamente significativa. Comparando este estudo que utilizou a tensão de explosão, os autores concluem que a medida da tensão de explosão avalia adequadamente a resistência da anastomose apenas nos primeiros dias da confecção da anastomose, sendo observada com frequência a ruptura fora dela após o sétimo dia de pós-operatório. Em contrapartida, a medida da força de ruptura possibilitou a medida da resistência da anastomose até, pelo menos, quatro semanas de pós-operatório, segundo os autores.

2.6.3 Parâmetros Histológicos

Os parâmetros histológicos permitem avaliar a presença e a estrutura dos componentes microscópicos envolvidos no processo de cicatrização. Estes parâmetros são muito empregados em estudos experimentais, porém são subjetivos e sujeitos a

erros de interpretação. Desta forma, é importante utilizar métodos que possibilitem avaliar dados passíveis de quantificação uniforme para que seja possível realizar comparações e avaliações do processo de cicatrização. SWEAT, PUCHTLER e ROSENTHAL, 1964 recomendaram o picrosirius red F3BA (PCS) para coloração do colágeno utilizando a técnica de ácido pícrico. Esta técnica se destacou pela maior seletividade para tecido conjuntivo e por ser mais adequada na leitura microscópica por luz polarizada.

CONSTANTINE e MOWRY, em 1968, compararam a utilidade do PCS com picrofucsina e picroaniolina azul, assim como outras técnicas de coloração aplicadas no colágeno da derme em secções de parafina de pele humana. Estes autores concluíram que o PCS aumenta a birrefringência normal das fibras colágenas, facilitando o seu reconhecimento e classificação. O PCS era um corante usado no comércio, mas não previamente na histologia. Aplicado em várias células humanas coletadas nas autópsias, o PCS provou ser superior que a picrofucsina em muitas considerações. Ao contrário da picrofucsina, o PCS não enfraquece a sua coloração em poucos meses; este corante permanece nas fibras finas de colágeno mais intensamente e aumenta sua birrefringência espetacularmente em todas as fibras de colágeno, quando visto em luz polarizante. Esta propriedade permite que fibras muito pequenas sejam visualizadas facilmente.

Em 1979, JUNQUEIRA, BIGNOLAS, BRENTANI confirmaram em seus experimentos, que a coloração com PCS é um procedimento específico para o colágeno, uma vez que não cora fortemente as glicoproteínas. Estes mesmos autores sugeriram que há aumento de, pelo menos, 700% na intensidade da luz devido à birrefringência do colágeno corado pelo PCS, quando comparado com controles. Esta característica é responsável pelas imagens claras que permitem a observação acurada do colágeno em diferentes tecidos.

O espectro das diferentes cores de polarização obtidas depois da coloração com PCS é útil na diferenciação entre os vários tipos de colágeno. A diferenciação de

cores de polarização se deve mais à espessura das fibras do que à natureza delas (JUNQUEIRA, MONTES, SANCHEZ, 1982). Da mesma forma, DAYAN, HISS, HIRSBERG et al., em 1989, comparam vários tipos de fibras colágenas purificadas, de espessuras diferentes, pelo método PCS. Estes autores evidenciaram que o entrelaçamento e o alinhamento entre as moléculas, e não apenas sua espessura, constituíram o fator mais importante para determinar o padrão de birrefringência. Na observação com luz polarizada, as fibras com maior entrelaçamento e maior espessura apresentaram coloração laranja-avermelhada e foram denominadas colágeno do tipo I (maduro). As fibras mais afiladas e menos entrelaçadas apresentaram coloração esverdeada e foram denominadas colágeno tipo III (imaturo). O cálculo da porcentagem das fibras, classificadas em maduras ou imaturas de acordo com a sua coloração, permite avaliação qualitativa de fibras colágenas, podendo ser utilizado em estudos de cicatrização de anastomoses (RABAU, HIRSBERG, HISS et al., 1994; SKINOVSKI, 2000 e COSTA, 2002). O estudo realizado por RABAU 1995, sugere fortemente que a qualidade e a quantidade de fibras colágenas tem importante papel na manutenção da integridade intestinal durante a cicatrização de anastomoses.

HISS et al., em 1994, utilizaram análise quantitativa (concentração total de colágeno, concentração de colágeno solúvel e concentração de colágeno insolúvel) e qualitativa (PCS) para avaliar a cicatrização de anastomoses intestinais em ratos, comparando grupos controle (sem anastomose) e grupo experimental (anastomose intestinal - sacrificados no 4º, 7º, 10º e 21º dia). Os autores verificaram que a concentração total de colágeno não sofreu alterações significativas nos grupos submetidos à anastomose intestinal. A concentração de colágeno solúvel (imaturo) apresentou significativa redução ($p < 0,03$) acompanhada por significativa elevação de colágeno insolúvel (maduro) a partir do 10º dia de pós-operatório ($p = 0,07$). Na análise do colágeno com PCS, foi observada nos grupos do 4º e 7º dia presença de maior quantidade de fibras colágenas do tipo III, e a partir do 10º ao 21º dia houve progressivo aumento de fibras colágenas do tipo I.

COSTA (2002) e COSTA, CAMPOS, COELHO et al., (2003) realizaram estudo em ratos para verificar o efeito do aminoácido glutamina no 3º e 8º dia de pós-operatório na cicatrização de suturas em cólon utilizando o PCS e verificaram que não houve redução estatisticamente significativa do percentual de colágeno tipo I no pós-operatório em nenhum dos grupos. Os mesmos autores observaram menor percentual de colágeno tipo III, com significância estatística, no grupo experimental (glutamina) no 3º e 8º dia de pós-operatório, comparado ao grupo controle. No entanto, ao somar os animais do dia três e oito de pós-operatório, não houve redução significativa do mesmo ao compararem-se os animais dos dois grupos (experimental e controle). SKINOVSKI, em 2000, em estudo sobre os efeitos da nicotina na cicatrização de anastomose de intestino delgado em ratos, não observou diferença com significância estatística da distribuição do colágeno dos tipos I e III nos grupos estudados.

GOTTRUP (1981), em estudo que verificou a distribuição de colágeno por análise quantitativa, correlacionando-a à força de ruptura mecânica em sutura gástrica em ratos, relatou que a concentração de colágeno diferiu entre *corpus* e *rumen* (14% e 32%, respectivamente) comparativamente ao grupo controle (tecido gástrico intacto). No grupo experimental (sutura gástrica) foi verificada diminuição pronunciada da concentração de colágeno no *rumen* após cinco dias, sem ocorrer mudanças na concentração de colágeno no *corpus*. Após este período, *corpus* e *rumen* apresentaram aumento na concentração de colágeno, com aumento paralelo da força de ruptura à tração em ambos. O autor conclui que a concentração de colágeno é fator primordial na propriedade mecânica da cicatrização de sutura gástrica em ratos.

BONIN, 2003 analisou o depósito de colágeno em anastomoses gástricas em ratos que receberam pantoprazol e grupo controle. No grupo que recebeu pantoprazol se observou maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III no *corpus* (epitélio gástrico glandular) após quatro e sete dias de pós-operatório e no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.

LEMOS (2002) em tese que estudou a influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal em ratos lactentes idealizou o índice de maturação do colágeno (IMaC). Este índice foi definido como a razão entre as porcentagens de colágeno tipo I e tipo III. Valores de IMaC maiores do que um indicam que a porcentagem de colágeno tipo I é maior do que a porcentagem de colágeno do tipo III. A autora observou no seu estudo predomínio de colágeno tipo I na fase inicial da cicatrização no grupo de ratos desnutridos no 7º dia de pós-operatório, com aumento estatisticamente significativo do percentual de colágeno tipo I em todos os animais (nutridos e desnutridos) no 21º dia de pós-operatório. A correlação entre o IMaC e os estudos de resistência à tração foi negativa no 7º dia de pós-operatório e positiva no 21º dia de pós-operatório.

A combinação da coloração com aumento da birrefringência causado pelo PCS produziu um método simples, específico e sensível para identificação de colágeno em células de vertebrados. (JUNQUEIRA, BIGNOLAS E BRENTANI, 1979).

3 MATERIAL E MÉTODO

As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social - IPARDES contidas nas Normas para Apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná de 2000. Utilizou-se a *Nomina Anatomica Veterinaria*, World Association of Veterinary Anatomists, Barcelona: Aedos, 1975.

3.1 MATERIAL

3.1.1 Animais

Foram utilizados 44 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), adultos, com peso inicial médio de $255,95 \pm 3,03$ g, provenientes do biotério do TECPAR (Instituto de Tecnologia do Paraná). Os animais foram reunidos em grupos de quatro e acomodados em caixas de polipropileno forradas com serragem e, durante o período de aclimação de sete dias, receberam água *ad libitum* e ração para ratos (NUVILAB-CR1[®], Nuvital, Curitiba, Paraná) (figura 1). As condições ambientais do laboratório foram controladas eletronicamente (*Cronomat*[®], Mallory do Brasil, São Paulo) mantendo-se temperatura de aproximadamente 22 ± 1 graus Celsius e ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais foram mantidos no laboratório de cirurgia experimental de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Paraná (UFPR), onde os experimentos cirúrgicos foram realizados.

3.1.2 Octreotide

O medicamento Octreotide (*Sandostatin*[®], Novartis, Suíça) foi utilizado na forma injetável e conservado em temperatura inferior a 8 graus Celsius. Para a diluição do medicamento utilizou-se solução salina isotônica, conforme orientação do

fabricante. Foram administradas doses de $20\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$, por via subcutânea na região dorsal do animal. Cada animal recebeu uma única dose diária de octreotida, sendo que a primeira aplicação foi administrada 12 h antes do procedimento cirúrgico e após, diariamente, até o dia do sacrifício. O grupo controle recebeu 1 ml de solução salina isotônica, na mesma forma de administração.

FIGURA 1- CAIXAS DE POLIPROPILENO UTILIZADAS NO EXPERIMENTO



3.2 MÉTODO

3.2.1 Grupos de Estudo

Após sete dias de aclimação os ratos foram pesados e divididos aleatoriamente em dois grupos de acordo com o tipo de substância aplicada durante o experimento: grupo controle (C) e grupo octreotida (O). Estes dois grupos foram divididos em dois subgrupos de acordo com o dia de morte do animal: quatro dias (4) e sete dias (7).

O Grupo C4 (n= 11) recebeu ração e água *ad libitum* e injeção de 1ml de solução salina isotônica 0,9% por via subcutânea, diariamente. A dose inicial foi

aplicada 12 h antes do procedimento cirúrgico e, após, diariamente por um período de quatro dias.

O Grupo C7 (n= 11) recebeu ração e água *ad libitum* e injeção de 1ml de solução salina isotônica 0,9% por via subcutânea, diariamente. A dose inicial foi aplicada 12 h antes do procedimento cirúrgico e, após, diariamente por um período de sete dias.

O Grupo O4 (n=11) recebeu ração e água *ad libitum* e injeção única diária de octreotide na dose de 20µg/Kg/dia, por via subcutânea. A dose inicial foi aplicada 12 h antes do procedimento cirúrgico e, após, diariamente por um período de quatro dias.

O Grupo O7 (n=11) recebeu ração e água *ad libitum* e injeção única diária de octreotide na dose de 20µg/Kg/dia, por via subcutânea. A dose inicial foi aplicada 12 h antes do procedimento cirúrgico e, após, diariamente por um período de sete dias.

Os ratos foram identificados de acordo com os grupos por marcação colorida em patas e etiquetas nas caixas de polipropileno.

3.2.2 Procedimento Cirúrgico

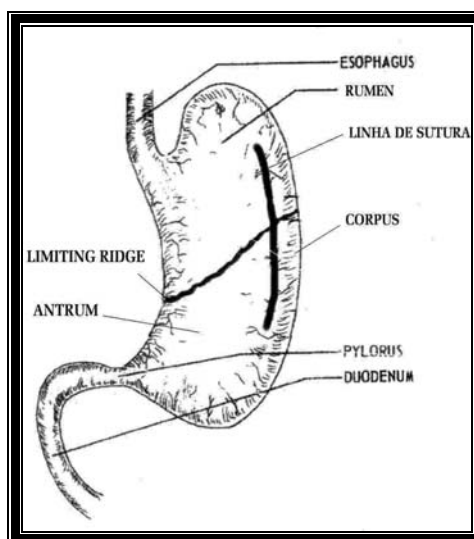
Pré-operatório: todos os animais foram submetidos a jejum por 12 horas e o suprimento de água foi retirado seis horas antes do procedimento cirúrgico. A limpeza das caixas de polipropileno foi realizada diariamente.

Per-operatório:

Anestesia: para indução anestésica foi utilizada a via inalatória utilizando-se éter etílico comercial em sistema fechado de campânula, e para manutenção do plano anestésico foi utilizado hidrato de cloral 10% na dose de 400mg/Kg, por via intraperitoneal.

Ato cirúrgico: após a anestesia os animais foram pesados. A seguir, foram realizadas tricotomia abdominal ampla e fixação do animal à mesa cirúrgica por meio de elásticos, com os membros em extensão. Foram utilizados instrumentos cirúrgicos limpos, mas não esterilizados. A laparotomia foi realizada por meio de incisão abdominal na *línea mediana ventralis*, de cerca de 4cm, foi obtido acesso ao *cavum abdominis*, com inspeção e exposição do *gaster* do rato. Foi identificada a “*limiting ridge*” (figura 2) e neste local foi realizada abertura de 3mm na *curvatura ventriculi major* possibilitando a introdução da extremidade do eletrodo em direção ao *rumen* e ao *antrum* para a medição do pH (figura 3). Simultaneamente, um sensor de temperatura foi alocado no *cavum abdominis* para determinar a temperatura corpórea do animal.

FIGURA 2 - DESENHO ESQUEMÁTICO DO ESTÔMAGO DO RATO E LOCAL DA GASTROTOMIA

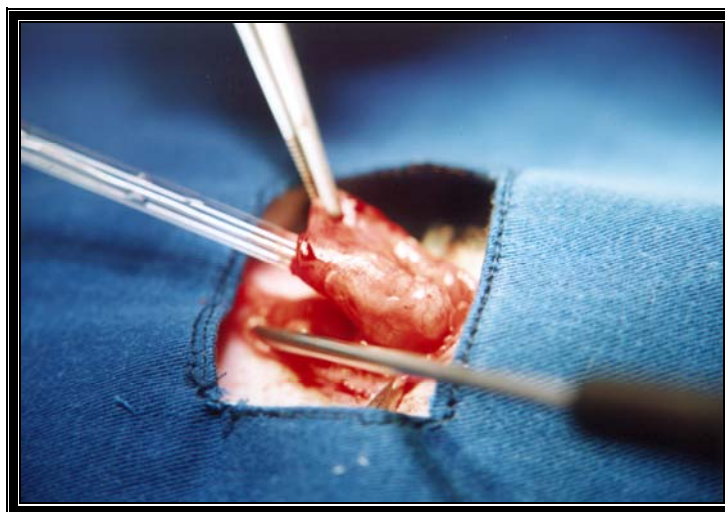


ADAPTADO DE ROBERT, 1971 e BONIN 2003

Esse procedimento foi realizado com o cuidado para não haver mistura com sangue. Após 10 segundos (estabilização da leitura no potenciômetro), o valor de pH foi verificado e anotado. Na seqüência, foi ampliada a incisão em direção ao *rumen* no

sentido cranial e também no sentido caudal em direção ao *corpus* por 15mm, correspondendo à incisão de aproximadamente 30mm de extensão.

FIGURA 3 - INTRODUÇÃO DE ELETRODO NA CAVIDADE
GÁSTRICA PARA MEDIÇÃO DO pH



Em seguida, foi realizada a sutura do ferimento com pontos simples, seromusculares, com distância de 2mm entre eles, com fio inabsorvível de polipropileno 5,0 (Prolene[®]5,0, Ethicon, São José dos Campos, SP), seguido de lavagem do *cavum abdominis* com 5ml de solução salina isotônica 0,9% (figura 4). O fechamento da parede foi realizado com sutura contínua de fio monofilamentar inabsorvível 3,0 (Mononylon[®]3,0, Ethicon, São José dos Campos, SP) em dois planos: aponeurótico e subcuticular.

FIGURA 4- GASTRORRAFIA



Pós-operatório: após a recuperação anestésica, cada rato foi recolocado em sua gaiola de origem, onde voltou a receber água *ad libitum*, sendo liberada ração com 12 horas de pós-operatório. O fornecimento de dieta foi feito duas vezes ao dia a partir de 24 horas de pós-operatório até 12 horas antes do sacrifício. Cada grama de ração corresponde a 3kcal e sua constituição está demonstrada no quadro 1.

QUADRO 1 - COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS

Proteína*	22,00%
Extrato etéreo*	3,00%
Matéria mineral*	9,00%
Matéria fibrosa*	6,00%
Cálcio*	1,40%
Fósforo*	0,70%
Aminoácidos adicionados	
Metionina*	300mg
Lisina*	100mg
Calorias**	3kcal

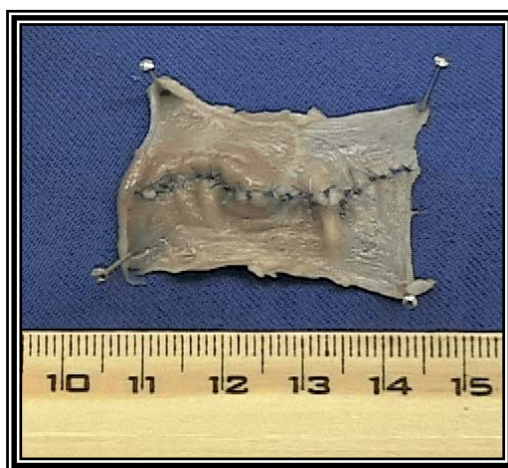
*Composição por quilograma de ração

**Composição por grama de ração

3.2.3 Morte dos Animais

Os animais dos grupos C4 e O4 foram mortos no quarto dia de pós-operatório, enquanto os animais dos grupos C7 e O7 foram mortos no sétimo dia de pós-operatório. Inicialmente os animais foram submetidos à indução anestésica com éter etílico. Em seguida, foi realizada laparotomia mediana com acesso e inspeção do *cavum abdominis* para a classificação de aderências. Foi realizada incisão de 3mm no *rúmen*, próxima à *incisura angularis*, para a introdução do eletrodo para leitura do pH intragástrico, direcionando ao *rúmen* e *antrum*. Na seqüência, para obtenção da peça, procedeu-se a retirada de todo o *gaster* do animal, seccionando-se o *duodenum* a 10mm da *pars pylorica* e o *esophagus* a 10mm do *ostium cardiacum*. Na seqüência, a morte do animal foi provocada com complementação da dose letal de éter etílico inalatório. Para a obtenção dos corpos de prova e fragmentos para estudo histológico, foi realizada a abertura do *gaster* no sentido longitudinal na *curvatura ventriculi minor* não alterando a integridade da anastomose. (figura 5).

FIGURA 5 – SEGMENTO COM SUTURA GÁSTRICA



Procedeu-se, então, a ressecção de fragmento de aproximadamente 5 mm em *corpus*, contendo tecido com linha de sutura. Este fragmento foi armazenado em

frasco adequado com formol a 10% e encaminhado para análise quantitativa e qualitativa de colágeno.

O corpo de prova para tração compreendeu segmento de tecido gástrico de aproximadamente 20 mm contendo, na sua porção central, a linha de sutura e suas extremidades, a serem fixadas à máquina de tração, medindo aproximadamente 25 a 30mm de extensão.

Nos animais em que se encontraram sinais de abscesso, fístula, peritonite, bem como os que evoluíram a óbito durante o experimento, foram excluídos de todas as avaliações subseqüentes do estudo.

3.3 DADOS AVALIADOS

3.3.1 Evolução Clínica Pós-Operatório

Os ratos tiveram seus pesos aferidos no dia do procedimento cirúrgico e no dia do sacrifício. A balança modelo AM 5500 (*Marte*®, São Paulo, SP) utilizada para tal aferição estava regulada de acordo com os padrões do INMETRO. Os valores de peso foram mensurados e assinalados em gramas.

Considerou-se como infecção de ferida cirúrgica a presença de secreção purulenta na incisão abdominal e deiscência, com abertura espontânea da incisão com exposição de tecido subcutâneo e aponeurótico. Este dado foi observado diariamente no pós-operatório até o dia da morte.

Os animais que evoluíram a óbito durante o estudo, apesar de não terem sido incluídos na análise estatística dos parâmetros de cicatrização, foram submetidos a laparotomia para identificação da *causa mortis*.

3.3.2 Achados Intra-abdominais

No momento da laparotomia (no dia do sacrifício), procedeu-se a inspeção do *cavum abdominis* para verificação de aderências, complicações da anastomose e infecção intra-abdominal. A presença de aderências foi quantificada de acordo com o índice de KNIGHTLY (quadro 2). (KNIGHTLY, AGOSTINO e CLIFFTON, 1962).

QUADRO 2 - ÍNDICE DE ADERÊNCIAS DE KNIGHTLY

GRAU 0	Ausência de aderências.
GRAU 1	Aderência única, fina e facilmente separável.
GRAU 2	Aderências em pequena extensão, fracas e que se rompem com pequena tração.
GRAU 3	Aderências viscerais extensas que se estendem até a parede.
GRAU 4	Aderências numerosas, extensas e densas, que envolvem o mesentério, intestino, omento e parede abdominal.

A deiscência da sutura foi considerada presente quando se observou secreção gástrica no interior do *cavum abdominis* ou quando houve abscesso peri-anastomótico. A infecção intra-abdominal foi considerada presente quando se observou secreção purulenta no interior do *cavum abdominis* excluindo-se a área peri-anastomótica.

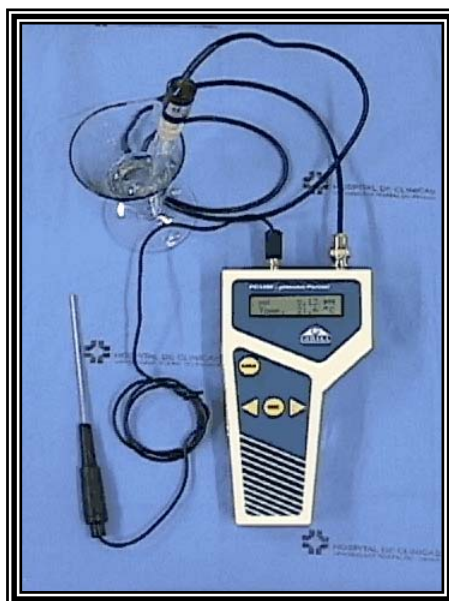
Os ratos que apresentavam aderências intra-abdominais grau excluído 3 e 4 na laparotomia foram excluídos do estudo.

3.3.3 pH Intragástrico

A leitura do pH intraluminal gástrico foi realizada durante o procedimento cirúrgico (pH inicial) e durante a morte (pH final). Para tal leitura foi utilizado potenciômetro digital portátil modelo PG1400 (Gehaka[®], São Paulo, SP) tendo acoplado a si um sensor de temperatura e um microeletrodo calibrado para pH de 4,01

e 7,01 (figura 6). A leitura do pH foi assinalada em medidas centesimais e a leitura da temperatura em graus Celsius.

FIGURA 6 – POTENCIÔMETRO DIGITAL UTILIZADO NO EXPERIMENTO



3.3.4 Força Tração e de Ruptura da Sutura Gástrica

A avaliação da força de tração e de ruptura da sutura gástrica foi realizada no laboratório de cirurgia experimental de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Para avaliação desta variável, foi utilizada máquina universal de ensaio mecânico computadorizada, da marca *Emic*®, modelo DL-500 MF, com garras de pressão ajustável manualmente e sistema eletrônico de aquisição de dados com utilização do *software Tesc*, versão 1.01 (*Emic*®, São José dos Pinhais, PR), (figura 7).

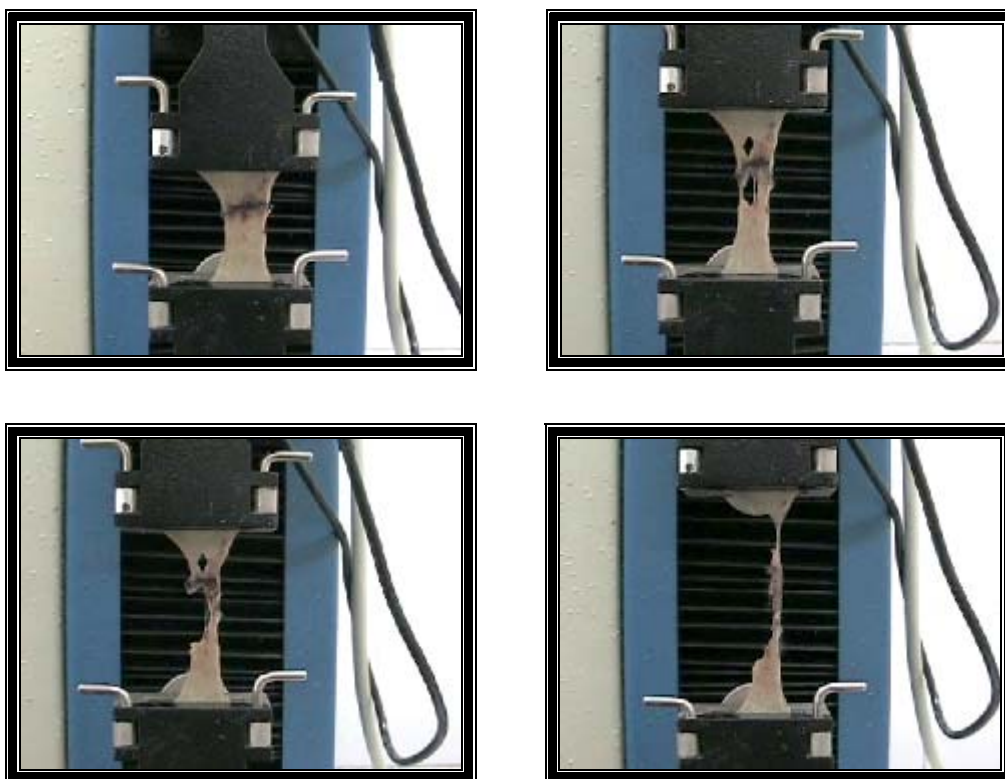
FIGURA 7- MÁQUINA UNIVERSAL DE ENSAIO MECÂNICO

MARCA *EMIC*®, MODELO DL-500 MF

O corpo de prova de cada animal foi armazenado em frascos contendo solução salina a 0,9%. O segmento gástrico, contendo a sutura em sua porção média, foi fixado, em suas extremidades, às presilhas com ajuste manual. Todos os testes de tração foram feitos em um intervalo máximo de 1 hora após a ressecção dos corpos de prova. A tração ocorreu com velocidade de 50 mm/minuto, utilizando-se carga de 10 Kg, com sensibilidade de 50 g, com margem de erro de 0,5%, até a ruptura total do corpo de prova. A força de tração foi constantemente mensurada através do computador anexo ao sistema de presilhas.

As variáveis consideradas no estudo foram: a força máxima de tração (FMT) em kgf/cm^2 e a força de ruptura total (FRT) em Kgf. A FMT foi considerada como a força máxima em que começou a haver a ruptura do tecido e a FRT como a última força medida pelo computador, antes da separação total dos cotos gástricos (Figura 8).

FIGURA 8- ESTUDO DA TRAÇÃO DA SUTURA GÁSTRICA



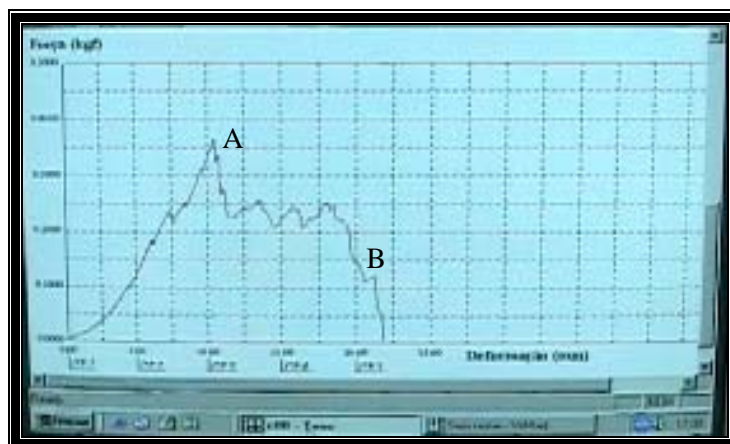
Seqüência do estudo demonstrando a FMT e FRT nos corpos de prova contendo a sutura gástrica.

O programa demonstrava um sistema de coordenadas cartesianas cujo eixo x representava a unidade Distância e o eixo y a unidade Força (figura 9). Inicialmente o gráfico apresentou direção ascendente. No momento da ruptura inicial, o gráfico demonstrou a mudança imediata de direção correspondendo à Força Máxima de Tração (FMT) suportada pelo corpo de prova. Durante a fase descendente do gráfico, a ruptura da peça estava em progressão, até o momento de queda de tensão ao nível zero; este ponto correspondeu à separação total dos cotos gástricos. A última força medida pelo computador, antes da separação total dos corpos, no gráfico, foi denominada Força de Ruptura Total (FRT).

As duas variáveis de força (FMT e FRT) foram submetidas a análise estatística. Na primeira, comparou-se os animais, intergrupos, de acordo com a substância

administrada: GC4 x GO4 e GC7 x GO7; na segunda, comparou-se os animais, intragrupos, de acordo com o dia da morte: GC4 x GC7 e GO4 x GO7.

FIGURA 9 – GRÁFICO DO ESTUDO DE TRAÇÃO NOS CORPOS DE PROVA



A. Ponto correspondente a FMT. B. Ponto correspondente a FRT

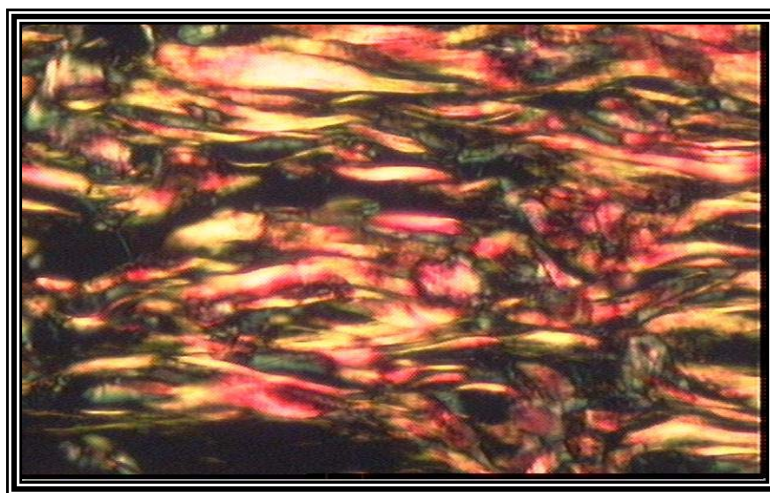
3.3.5 Análise Qualitativa do Colágeno

Para a análise qualitativa do colágeno foi obtido fragmento longitudinal de 5mm, do *corpus*, compreendendo a sutura gástrica. Estas amostras foram conservadas em frascos separados em formol a 10%. Os fragmentos foram acondicionados em papel poroso de maneira que a superfície mucosa estivesse voltada para cima, mantendo, assim, a peça esticada.

No Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) foram efetuadas secções perpendiculares ao maior eixo da sutura do fragmento. Estes foram encaminhados para processamento histológico, incluindo desidratação, diafanização e emblocamento em parafina histológica. Após microtomia com 4 μ m de espessura os cortes histológicos foram submetidos à coloração pelo picosirius-red - F3BA.

Para identificação de colágenos maduro (tipo I) e imaturo (tipo III), analisaram-se os cortes histológicos por meio de microscópio óptico da marca *Olympus*[®] (*Olympus*, Tokyo, Japão), em aumento de 400 vezes, com fonte de luz polarizada (figura 10).

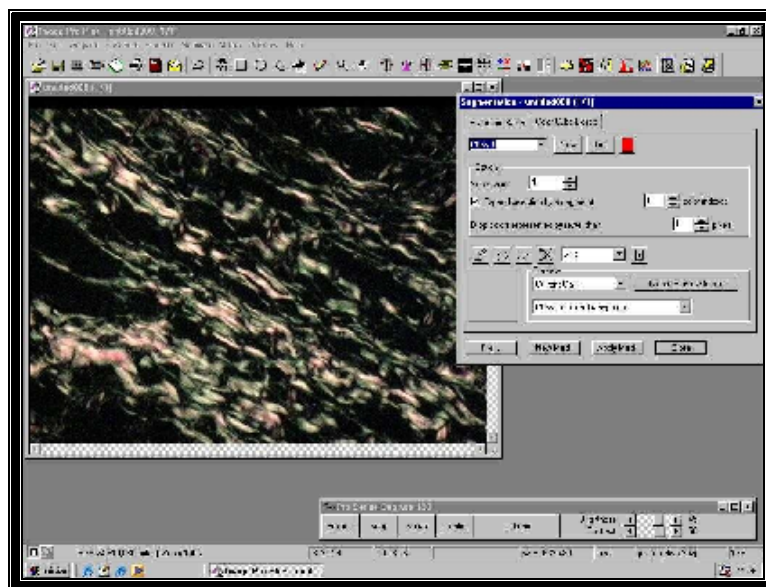
FIGURA 10 - ACHADOS HISTOLÓGICOS COM COLORAÇÃO DE PICROSIRIUS-RED NA SUTURA GÁSTRICA



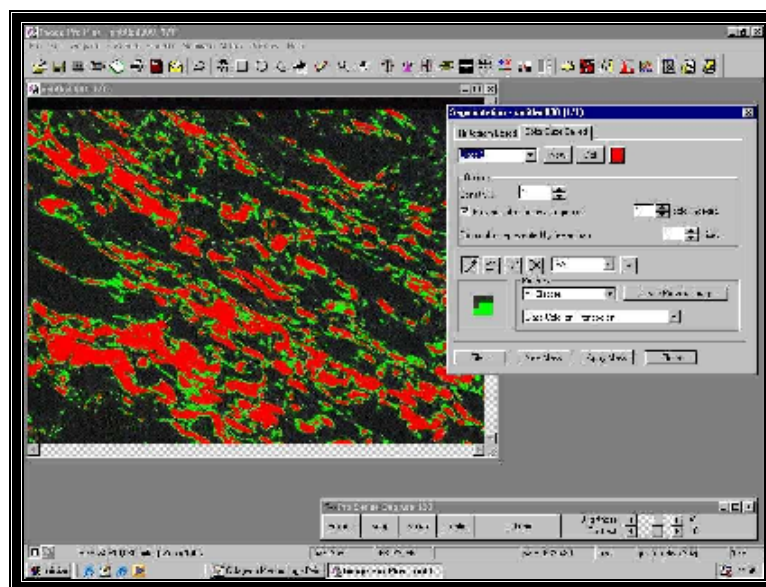
As imagens foram captadas por uma câmara *Sony*[®] CCDÍris (*Sony*, Tokyo, Japão), transmitidas a monitor colorido Triniton *Sony*[®] (*Sony*, Tokyo, Japão), congeladas e digitalizadas por meio de placas Oculus TCX. Finalmente, foi realizada a análise das imagens mediante o aplicativo Image Pro-Plus versão 4.5 para *Windows* (Mídia Cibernética, São Paulo, SP), em computador da linha *Pentium*[®] III 733 MHz. A calibração do sistema foi baseada na densidade óptica dos pontos de resolução (“*pixels*”) que formam as imagens, selecionando-se o valor limite de melhor resolução. No sistema RGB (“*Red, Blue, Green*“) foram considerados valores para tons de vermelho, amarelo e laranja (colágeno tipo I) e para tons de verde (colágeno tipo III) (figura 11). Todas as lâminas foram avaliadas sob as mesmas condições de regulagem, dentro dos parâmetros exigidos pelo referido aplicativo.

Nos cortes histológicos analisados determinou-se o campo microscópico sobre a linha de sutura e foram obtidas medidas de duas áreas distintas. Em cada uma delas o *software* calculou a porcentagem da área ocupada pelas fibras que continha colágeno dos tipos I e III em relação à área total examinada. Considerou-se como medida da porcentagem de fibras colágenas a média das duas áreas analisadas.

FIGURA 11. ACHADOS HISTOLÓGICOS DIGITALIZADOS
PARA ANÁLISE DE DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO
NA SUTURA GÁSTRICA



A



B

A. Imagem captada diretamente da microscopia pela câmera Sony®. B. Imagem digitalizada após aplicativo Image Pro-Plus, versão 4.5 ®.

A partir da medida da porcentagem de fibras colágenas foi calculado o índice de maturação de colágeno (IMaC), definido como a razão entre essas porcentagens:

$$\text{IMaC} = \frac{\text{porcentagem de colágeno maduro (tipo I)}}{\text{porcentagem de colágeno imaturo (tipo III)}}$$

Valores maiores do que 1 (um) indicam que a porcentagem de colágeno tipo I é maior do que a porcentagem de colágeno do tipo III.

As variáveis de porcentagem de colágeno imaturo, maduro e IMaC foram submetidas a análise estatística. Na primeira, comparou-se os animais intergrupos, de acordo com a substância administrada: GC4 x GO4 e GC7 x GO7; na segunda, comparou-se os animais intragrupos de acordo com o dia da morte: GC4 x GC7 e GO4 x GO7.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Procedeu-se ao tratamento estatístico, de acordo com a natureza dos dados estudados. Observou-se os pré-requisitos da distribuição normal (Gaussiana) e da homogeneidade da variância das variáveis para a escolha dos testes estatísticos. Os resultados estão expressos em média \pm erro padrão ($M \pm EP$). Na análise não-paramétrica foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e na análise paramétrica o teste t de Student, para a avaliação das médias das variáveis dos seguintes parâmetros: diferenças entre os pesos, os valores de pH de *antrum* e os valores de pH de *rumen* nos dias da cirurgia e da morte. Para a avaliação da independência entre o número de aderências e dias (intergrupos) e número de aderências e grupos (intragrupos) utilizou-

se a Probabilidade Exata de Fisher. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi $p < 0,05$ e seu valor específico estará descrito em cada resultado.

4 RESULTADOS

Dos quarenta e quatro animais do estudo, cinco foram excluídos da análise estatística. Dois destes evoluíram a óbito no primeiro e terceiro dia de pós-operatório, respectivamente, e pertenciam aos grupos GC7 e GO4, por causa não determinada na necropsia. Outros dois animais apresentaram índice de aderências grau III, conforme a classificação de aderências de KNIGHTLY; um do grupo GC4 e outro do grupo GO7. Um animal do grupo GO4 foi excluído por dificuldade técnica na avaliação de colágeno pela coloração de picrosirus-red.

Trinta e nove animais do estudo foram incluídos na análise estatística, subdivididos em: GC4 (n=10), GC7 (n=10), GO4 (n=9) e GO7 (n=10).

4.1 PESO

O peso inicial dos animais avaliados variou de 215 a 292g, sendo o peso médio de $255,95 \pm 3,03$. As médias do peso inicial e peso final para cada grupo estão apresentadas na tabelas 3 e 4. Não foi evidenciado diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Todos os animais apresentaram perda ponderal após o procedimento cirúrgico, porém sem significado estatístico. A comparação entre as médias de peso perdido em cada grupo está representado na tabela 5.

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PESO INICIAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

PESO INICIAL				
GRUPO	PESO INICIAL (M±EP)	GRUPO	PESO INICIAL (M±EP)	p
C4	261,60±4,90	O4	249,11±7,10	p*=0,1600
C7	253,70±7,37	O7	258,70±4,75	p*=0,5800
	p**=0,3800		p**=0,2700	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PESO FINAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

PESO FINAL				
GRUPO	PESO FINAL (M±EP)	GRUPO	PESO FINAL (M±EP)	p*
C4	240,50±4,64	O4	229,78±6,49	p*=0,1900
C7	235,50±6,10	O7	240,00±5,35	p*=0,5400
	p**=0,5200		p**=0,2400	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DAS DIFERENÇAS DO PESO INICIAL E FINAL INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

PERDA DE PESO				
GRUPO	PERDA DE PESOS (M±EP)	GRUPO	PERDA DE PESOS (M±EP)	p
C4	-21,10 ± 1,80	O4	-19,33±2,02	p*=0,5200
C7	-18,20 ± 2,27	O7	-18,70±1,41	p*=0,8500
	p**=0,3300		p**=0,8000	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

4.2 MEDIDA DO pH INTRA-GÁSTRICO

A medida do pH intra-gástrico em todos os grupos, no dia da cirurgia (pH inicial) variou entre 0,2 a 4,7. A temperatura no *cavum abdominis* foi de 33°C não apresentando variações maiores que 1°C em todos os animais. Foram realizadas duas medidas distintas durante a aferição: o pH em *antrum* e o pH em *rúmen*.

Quando comparados as médias do pH inicial e final no *antrum* intergrupos, todas as médias foram estatisticamente maiores para o grupo octreotide, no 4º e 7º dia de pós-operatório (tabela 6 e 7 e gráfico 1).

TABELA 6 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH INICIAL NO ANTRUM INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

Ph NO ANTRUM				
GRUPO	pH INICIAL (M±EP)	GRUPO	pH INICIAL (M±EP)	p
C4	0,98±0,12	O4	2,76±0,39	p*=0,0005
C7	0,84±0,18	O7	1,73±0,30	p*=0,0200
	p**= 0,5300		p**=0,0500	

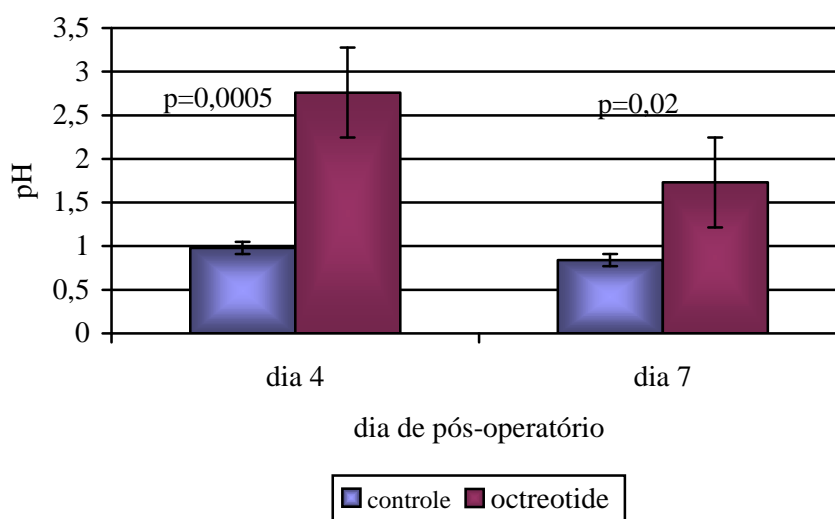
M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH FINAL NO ANTRUM INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

pH NO ANTRUM				
GRUPO	pH FINAL (M±EP)	GRUPO	pH FINAL (M±EP)	p
C4	1,38±0,12	O4	3,43±0,23	p*= 0,0002
C7	1,50±0,10	O7	4,04±0,34	p*=0,0004
	p**=0,7300		p**=0,1700	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

GRÁFICO 1- COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS VALORES DE pH INICIAL NO ANTRUM INTERGRUPOS



Analisando os valores de médias do pH inicial e final no *rumen*, não houve diferença estatisticamente significativa intragrupos, porém, observou-se valores maiores de pH para todo o grupo octreotide, no 4º e 7º dia de pós-operatório, em relação ao grupo controle. Tabela 8 e 9 e gráfico 2.

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH INICIAL NO *RUMEN* INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

pH NO <i>RUMEN</i>				
GRUPO	pH INICIAL (M±EP)	GRUPO	pH INICIAL (M±EP)	p
C4	0,67±0,09	O4	3,05±0,32	p*=0,0002
C7	0,46±0,13	O7	2,19±0,32	p*=0,0010
p**= 0, 2100		p**=0, 0800		

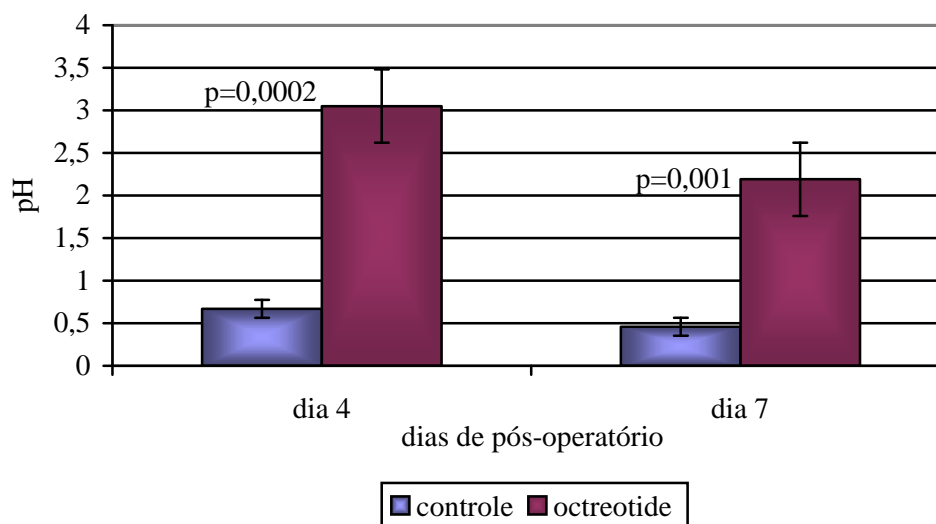
M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

TABELA 9 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO pH FINAL NO *RUMEN* INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

pH NO <i>RUMEN</i>				
GRUPO	pH FINAL (M±EP)	GRUPO	pH FINAL (M±EP)	p
C4	1,03±0,16	O4	3,52±0,39	p*=0,0002
C7	1,32±0,22	O7	4,11±0,47	p*=0,0003
p**=0,1700		p**=0,3700		

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

GRÁFICO 2- COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS VALORES DE pH INICIAL NO RUMEN INTERGRUPOS



4.3 ÍNDICE DE ADERÊNCIAS

Quando analisou-se o índice de aderências intra-abdominais nos grupos octreotide e controle, nos dias 4 e 7 (tabela 10), não houve diferença estatística inter-grupos e intra-grupos.

TABELA 10 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE ADERÊNCIAS INTRA-ABDOMINAIS INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS	GRUPOS		p
		CONTROLE	OCTREOTIDE	
4	1	2	3	p*=0,4400
	2	8	6	
7	1	2	2	p*=0,7100
	2	8	8	
		p**=0,7100	p**=0,4400	

p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4 e C7 e entre O4 e O7.

4.4 FORÇA MÁXIMA DE TRACÇÃO E DE RUPTURA

Todos os corpos de prova considerados no presente estudo apresentaram padrões de ruptura na linha de anastomose. Em nenhum corpo de prova ocorreu ruptura fora da linha de sutura. A força máxima de tração (FMT) foi analisada por comparação das médias. Houve diferença estatística somente no grupo controle, quando comparado a média das FMT entre o 4º e 7º dia, com valores maiores no sétimo dia (média de $1,985 \pm 0,292$ com $p=0,03$). Na comparação das médias dos valores de FMT do quarto e sétimo dia, de acordo com a substância administrada, não houve diferença na FMT nestes grupos. (Tabela 11)

TABELA 11 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA FMT INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

FMT (Kgf/cm ²)				
GRUPO	FMT (M±EP)	GRUPO	FMT (M±EP)	p
C4	$1,333 \pm 0,101$	O4	$1,667 \pm 0,155$	$p^*=0,0800$
C7	$1,985 \pm 0,292$	O7	$1,777 \pm 0,144$	$p^*=0,4500$
	$p^{**}=0,0300$		$p^{**}=0,6100$	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

Analisando as médias de força de ruptura total (FRT) entre os grupos e, também, de acordo com o dia de pós-operatório, não foram encontrados valores de força com diferença estatística. Tabela 12.

TABELA 12 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA FRT INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

FRT (Kgf)				
GRUPO	FRT (M±EP)	GRUPO	FRT (M±EP)	p
C4	$0,213 \pm 0,020$	O4	$0,184 \pm 0,027$	$p^*=0,4000$
C7	$0,214 \pm 0,027$	O7	$0,174 \pm 0,034$	$p^*=0,4700$
	$p^{**}=0,4500$		$p^{**}=0,8200$	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

4.5 ANÁLISE QUALITATIVA DO COLÁGENO

As tabelas abaixo demonstram as comparações das médias das áreas percentuais ocupadas pelos colágeno tipo I e tipo III e as médias do IMAc, no 4º e 7º dia de pós-operatório em ambos os grupos.

Com relação ao colágeno imaturo (tipo III), não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se as médias das áreas percentuais das suturas gástricas em todos os grupos. (tabela 13)

TABELA 13 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO IMATURO INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

COLÁGENO IMATURO (%)				
GRUPO	(M±EP)	GRUPO	(M±EP)	p
C4	17,08±1,79	O4	18,41±1,85	p*= 0,6100
C7	19,52±1,51	O7	18,02±1,64	p*=0,5100
	p**=0,3100		p**=0,8700	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

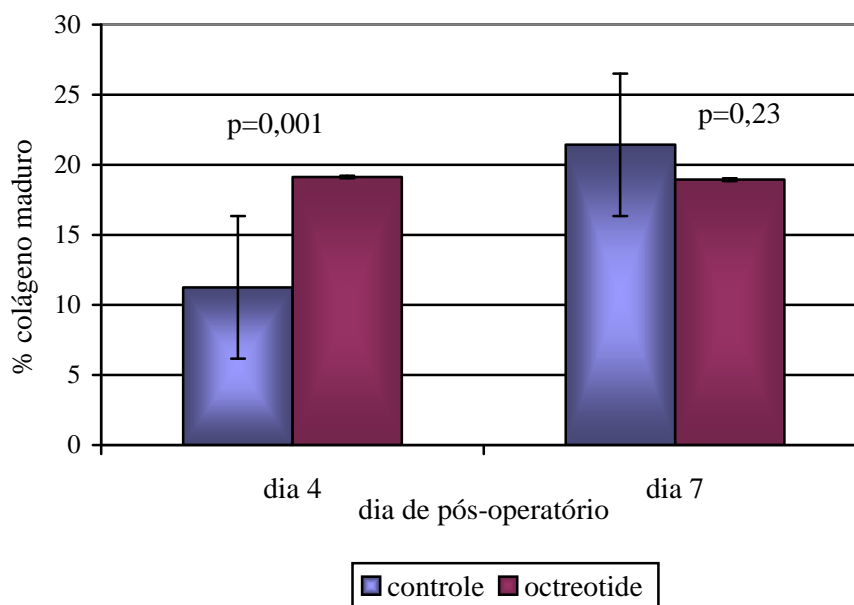
Analisando, estatisticamente, as médias de percentual de colágeno maduro (tipo I) houve, intragrupos, maior percentual deste tipo de colágeno no grupo controle de 7º dia de pós-operatório (média 21,43±1,06) em relação ao controle de 4º dia de pós-operatório (média 11,26±1,44) com p=0,0000. Comparando os valores de 4º e 7º dia de pós-operatório no grupo octreotide, não houve diferença estatística. Quando comparados o percentual de colágeno maduro intergrupos, notou-se diferença estatística no quarto dia de pós-operatório com percentagem maior no grupo que recebeu octreotide (média 19,13±1,38) em relação ao grupo controle (média 11,26±1,44) com p=0,001. Estes valores estão demonstrados na tabela 14 e gráfico 3.

TABELA 14 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO MADURO INTERGRUPOS E INTRA-GRUPOS

COLÁGENO MADURO (%)				
GRUPO	(M±EP)	GRUPO	(M±EP)	p
C4	11,26±1,44	O4	19,13±1,38	p*= 0,0010
C7	21,43±1,06	O7	18,94±1,67	p*=0,2300
	p**=0,0000		p**=0,9300	

M- média, EP- erro-padrão, p*- nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p**- nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

GRÁFICO 3- COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE COLÁGENO MADURO INTERGRUPOS



Nos dados analisados, foram encontradas médias de IMAc acima de 1,0 nos grupos controle de 7º dia de pós-operatório e octreotíde no 4º e 7º dia de pós-operatório. Comparando as médias do IMAc entre os grupos C4 e O4 evidenciou que a

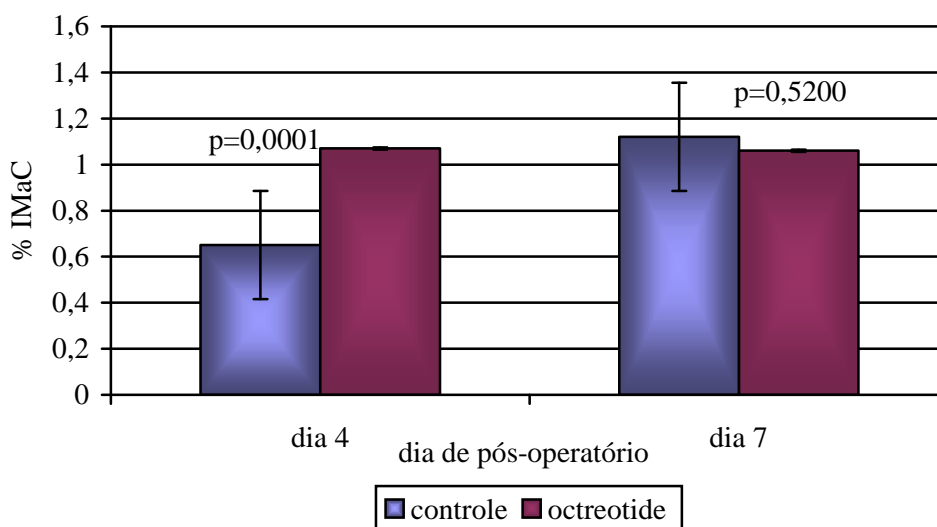
média do grupo O4 foi estatisticamente maior (média de $1,07 \pm 0,07$) em relação ao grupo C4 (média de $0,65 \pm 0,05$), com $p=0,0001$. Na comparação entre os grupos C7 e O7, não houve diferença estatística entre os grupos. Quando avaliamos os grupos C4 e C7, observamos que a média do IMaC no grupo C7 foi estatisticamente maior (média de $1,12 \pm 0,06$) em relação ao grupo C4 (média de $0,65 \pm 0,05$), com $p=0,0001$. Nos grupos O4 e O7, não houve diferença estatística entre os grupos. Estes percentuais seguem nas tabela 15 e gráfico 4.

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DO PERCENTUAL DO IMaC INTERGRUPOS E INTRAGRUPOS

IMaC (%)				
GRUPO	(M±EP)	GRUPO	(M±EP)	p
C4	$0,65 \pm 0,05$	O4	$1,07 \pm 0,07$	$p^*=0,0001$
C7	$1,12 \pm 0,06$	O7	$1,06 \pm 0,07$	$p^*=0,5200$
	$p^{**}=0,0001$		$p^{**}=0,9500$	

M- média, EP- erro-padrão, p^* - nível de significância estatística entre C4 e O4 e entre C7 e O7, p^{**} - nível de significância estatística entre C4e C7 e entre O4 e O7.

GRÁFICO 4 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS PERCENTUAIS DE IMaC INTERGRUPOS



5 DISCUSSÃO

5.1 ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL

Vários estudos experimentais avaliando a cicatrização de anastomoses gástricas e a aplicação de octreotida tem sido realizadas em ratos. (BONIN, 2003; GOTTRUP, 1980; MOTEGI, NAGAMACHI, KANEKO et al., 1998; LONDONG, ANGERER, KUTZ et al., 1989; WADDELL, CALTON, STEINBERG et al., 1997). Entretanto, não foram identificados na literatura trabalhos avaliando a influência do octreotida na cicatrização de suturas gástricas.

O rato é animal de fácil aquisição, transporte, manipulação e acondicionamento, embora possa existir alguma dificuldade técnica na confecção das anastomoses devido às dimensões dos órgãos intra-abdominais (KORUDA, ROLANDELLI, 1988; COSTA 2002, BONIN, 2003). Após treinamento inicial, as anastomoses são perfeitamente exequíveis e com relativa agilidade. Todas estas vantagens levaram a escolher este animal como modelo experimental do presente estudo.

O estômago (*gaster*) do rato é uma estrutura anatômica, composta por duas porções: uma glandular (secretora de ácido) e outra não-glandular (não secretora de ácido), que podem ser diferenciadas por uma linha divisória (“*limiting ridge*”) perpendicular em relação ao seu maior eixo; “*limiting ridge*” inicia na *curvatura ventriculi minor* próxima ao *ostium cardiacum* e se dirige à *curvatura ventriculi major* (ROBERT, 1971 e GHOSHAL e BAL, 1989). O *rumen*, porção não-glandular proximal do *gaster*, é constituído por epitélio escamoso, estratificado e queratinizado. Este segmento tem como função o armazenamento e a mistura do bolo alimentar (GHOSHAL e BAL, 1989). O *corpus*, porção glandular distal do *gaster*, apresenta epitélio colunar simples. Este epitélio contém células parietais, localizadas em maior número nos dois terços proximais, células principais, células produtoras de muco e células neuro-endócrinas. Tem a capacidade de secretar ácido clorídrico, muco gástrico, pepsinogênio, fator intrínseco, hormônios gastrointestinais, dentre outras substâncias (GHOSHAL e BAL, 1989).

GOTTRUP, em 1980 e em 1981 realizou estudos de cicatrização em suturas gástricas em ratos utilizando como parâmetros dosagem de colágeno e estudos de tração mecânica. Este autor padronizou método de sutura que compreendia 30mm da *curvatura ventriculi major*, sendo que metade da incisão foi realizada no *corpus* e a outra metade no *rumen*. O autor empregou a técnica de sutura com pontos simples interrompidos com polipropileno 6.0, com distância de 1 a 2mm entre si, que foram retirados para estudos de tração.

BONIN (2003) em sua dissertação de mestrado estudou a influência do pantoprazol na cicatrização de anastomoses gástricas. Neste estudo, o autor seguiu padrão de procedimento cirúrgico proposto por GOTTRUP. No presente estudo, foi utilizado sutura com pontos simples, invaginante, interrompidos, com fio polipropileno 5.0 conforme proposto por MILLER, MARTINDALE, GAO et al., 1996. Os fios de sutura na área de anastomose não foram retirados, para que não ocorressem danos aos corpos de prova durante a tração. Conforme JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1978), suturas de anastomoses colônicas em ratos realizadas com pontos interrompidos evoluem com menos complicações, pelo menos na primeira semana de cicatrização. O método utilizado neste trabalho foi adequado, uma vez que somente dois ratos foram excluídos do estudo por complicações relacionadas à gastrorrafia.

Nos estudos de SKINOVSKI (2000); VIZZOTTO JUNIOR (2001) e COSTA (2002), foi utilizado equipamento, para estudo de tração, com garras de preensão pneumática. No presente estudo foi utilizado equipamento semelhante, porém com garras de ajuste manual, a fim de não lacerar o corpo de prova durante o estudo da tração (NARESSE, MENDES, CURI et al., 1987).

A escolha dos dias de pós-operatórios para a morte dos animais (quarto e sétimo dias) baseou-se nos estudos de MEDEIROS, MELO E MACEDO, et al, 2002; JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978; GOTTRUP, 1980; IRVIN e GOLIGHER, 1973; KROURY e WAXMANN, 1983; HENDRICKS e MASTBOOM, 1990. Estes autores concluíram em seus trabalhos que a maioria das complicações na anastomose ocorrem até o sétimo dia de pós-operatório e que, após este período, a medida de força de ruptura se assemelha ao grupo controle (tecido intacto), o que

limita a análise deste parâmetro. Assim, poderemos correlacionar os achados neste estudo experimental com complicações pós-operatórias encontradas na prática diária.

O protocolo de anestesia utilizado no presente estudo foi baseado em dissertação de BACELAR JUNIOR (1998) e em estudo realizado por JONSSON, JIBORN e ZEDERFELDT (1983) e BONIN (2003). BACELAR JUNIOR estudou os efeitos de três substâncias utilizadas como anestésicos em ratos, a saber: Tiopental, Hidrato de Cloral e a associação Cetamina/Xilazina, e observou incidência aceitável de complicações com o uso de hidrato de cloral a 10% na dose de 400 mg/Kg intraperitoneal. No presente estudo, a técnica anestésica utilizada foi considerada efetiva para realização do procedimento e sem complicações que comprometessem a evolução pós-operatória dos animais.

5.2 AVALIAÇÃO DA SOMATOSTATINA/OCTREOTIDE NAS SUTURAS GÁSTRICAS

O octreotide, análogo sintético da somatostatina, é um potente inibidor de inúmeros hormônios (hormônio do crescimento, TSH, insulina, glucagon e hormônios intestinais), de secreções exócrinas (ácido gástrico, enzimas pancreáticas) e de absorção do intestino delgado, podendo ser empregado na prática clínica para uma série de desordens (PRELEVIC, 1993; TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998). A administração de octreotide mostrou ser efetiva tanto na via endovenosa (bolus ou infusão contínua) como na via subcutânea (dose única ou fracionada) em vários estudos experimentais em ratos (KUBBA, DALLAL, HAYDON, 1999; LUNDE, KVERNEBO, HANSEN et al., 1987; MOTEGI, NAGAMACHI, KANEKO, 1998; MILLER, MARTINDALE, GAO et al., 1996 e PRICE, JAFFE e ZINNER, 1985). A via de administração escolhida foi a subcutânea (sc) tendo em vista a praticidade de aplicação no pré e pós-operatório. As dosagens desta medicação também variam em estudos experimentais. Neste experimento, a dosagem de octreotide escolhida foi de 20µg/Kg/dia, em aplicação única diária, sc, sendo a primeira dose antes do procedimento cirúrgico, baseada em estudo realizado por

TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998 e TOCHI, COSTA, LEPRE et al., 1999. Doses inferiores a 20µg/Kg/dia, sc, mostraram-se ineficazes e doses superiores causaram efeitos adversos (TOCHI, COSTA, LEPRE et al., 1999; BASS, FISHER, RICHARDSON et al., 1991; THOMPSON, NGUYEN, HARTY, 1993; PRUTHI, FAROUK, TSAI et al., 1993; MOTEGI, NAGAMACHI, KANEKO et al., 1998). Esta forma de administração do medicamento foi simples, efetiva, de fácil preparo, com o mínimo de manuseio do animal, pois não necessitou de anestesia e foi isenta de complicações identificáveis, fatores, estes, importantes para adequada evolução pós-operatória.

Sabe-se que o octreotide tem várias ações no sistema endocrinológico: potente inibidor da secreção ácida, inibindo as células parietais, células G e também células enterocromafins, além de exercer outras ações locais no estômago (KAPUSCINSKI e SHULKES, 1995; MONTEGI, NAGAMACHI, KANEKO et al., 1998; KUBBA, DALLAL, HAYNON, 1999). No presente estudo, optou-se por determinar os valores de pH intragástrico como indicador de efetividade e eficácia da medicação. A determinação do pH foi realizada em duas ocasiões: no momento da sutura gástrica e na morte; a aferição foi realizada com a introdução de micro-eletrodo conectado a potenciômetro digital diretamente no lúmen gástrico. Foram analisados valores de pH em dois locais distintos: em *rumen* e em *antrum*, uma vez que pode haver mudanças de pH em diferentes regiões da mucosa gástrica (KLOPPER, 1973). Quando foi comparado o pH inicial (cirurgia) e final (morte) no *antrum* entre os grupos C e O, no 4º e 7º dia de pós-operatório, encontrou-se um valor estatisticamente maior do pH no grupo octreotide. Na análise das médias de pH no *rumem*, não houve diferença estatisticamente significativa das médias do pH inicial e final intragrupos, porém, houve valores maiores de pH para o grupo octreotide quando analisado as médias intergrupos, no 4º e 7º dia de pós-operatório. Apenas com uma dose de octreotide no pré-operatório, observaram-se valores de pH, no dia do procedimento, maiores quando comparados ao grupo controle, com diferença estatística. Esses resultados comprovam a efetividade da dose de octreotide escolhida neste experimento.

A aferição do peso é parâmetro clínico nutricional utilizado em vários estudos de cicatrização em anastomoses gastrointestinais (VIZZOTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002). A desnutrição pode ser deletéria para a cicatrização de anastomoses colônicas (LEITE, NARESSE, KOBAYASHI et al., 1993). GOTTRUP, em 1980 e em 1981, realizando suturas gástricas em ratos, relatou perda ponderal máxima de 7% do peso inicial após sete dias. Estes animais recuperaram o peso pré-operatório em 12 dias. TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., em 1998 em estudo dos efeitos adversos de octreotide na cicatrização de anastomoses colônicas, relatam diferença de peso maiores no 5º dia de pós-operatório no grupo octreotide quando comparados ao grupo de esteróide e controle; no 8º pós-operatório não houve diferença estatística de perda de peso entre os grupos. No presente estudo não foi observada perda ponderal maior que 10% do peso inicial e quando comparado as perdas ponderais intergrupos e intragrupos, não houve diferença estatística, similar ao estudo realizado por MILLER, MARTINDALE, GAO et al., 1996. Estes achados sugerem que a perda ponderal após sutura gástrica nos ratos não foi significativa a ponto de interferir no processo cicatricial. A utilização de octreotide não interferiu na evolução ponderal no presente estudo.

Não foi observada infecção de ferida cirúrgica com deiscência de sutura da pele ou aponeurose no presente estudo, bem como nos estudos de GOTTRUP, em 1980 e em 1981.

A presença de aderências intra-abdominais grau 3 e 4, conforme a classificação de KNIGHTLY (KNIGHTLY, AGOSTINO e CLIFFTON, 1968), foi critério de exclusão do presente estudo. A presença de aderências nestas graduações pode significar que ocorreu extravasamento de conteúdo gástrico por deiscência anastomótica com formação de abscesso, interferindo no processo cicatricial. Em dois animais foram observadas aderências com índice grau 3, (um grupo GC4 e outro no grupo GO 7), os quais foram excluídos da análise estatística. Comparando o índice de aderências nos ratos válidos entre os grupos e dentro dos grupos, não foram

evidenciadas diferenças estatísticas significativas, como também observado em tese de BONIN, 2003 e em estudo de KUZU, KOSKOY, KALE et al., 1998.

A incidência de óbitos em suturas gástricas em ratos foi baixa (dois animais) nos estudos de GOTTRUP, em 1980 e em 1981, não tendo causas especificadas. No presente estudo houve óbitos em 2 ratos, no primeiro e terceiro dia de pós-operatório, respectivamente, do GC7 e GO4, por causa não determinada após necropsia, sem significância estatística entre grupos.

Os parâmetros mecânicos são utilizados com frequência em estudos de cicatrização de suturas. A resistência da anastomose às tensões normais do organismo pode ser avaliados pela força de ruptura (tração das extremidades) ou pela força ou pressão de explosão (resistência da ferida cirúrgica à insuflação gasosa ou de líquidos). As forças de explosão e de ruptura representam forças que atuam em diferentes direções nas suturas. Existe controvérsia entre autores sobre qual método seria o mais fidedigno para se avaliar a resistência de anastomose. A força de explosão representa a força exercida pela pressão intraluminal, que, segundo KORUDA e ROLADELLI (1990), seria a força que naturalmente atua sobre as suturas intestinais. IKEUCHI, ONODERA, AUNG et al., em 1999, correlacionaram a força de explosão com a força de ruptura em suturas intestinais, concluíram que a força de explosão seria o melhor método para se avaliar a integridade e os aspectos técnicos nos primeiro três a quatro dias de pós-operatório de uma anastomose, enquanto a força de ruptura, seria o método mais adequado para se avaliar os aspectos biológicos que possam influenciar a resistência anastomótica. No presente estudo foram escolhidos, como parâmetros mecânicos da avaliação da sutura gástrica, a medida de força máxima de tração e a medida da força de ruptura total baseado nos estudos de GOTTRUP, 1980 e 1981; NARESSE, MENDES, CURI et al., 1987; COSTA, 2002; LEMOS, 2002 e BONIN, 2003, nos quais foram observado que, após o sétimo dia de pós-operatório, a medida de força de ruptura foi semelhante ao grupo controle.

WADELL, CALTON, STEINBERG et al. (1997) estudaram a força de ruptura na cicatrização de feridas (incisão mediana) em ratos, no 7º pós-operatório, nos

grupos: controle, octreotide e esteróide. Estes autores concluíram que o octreotide tem significantes efeitos adversos na cicatrização de feridas em ratos, comparados em magnitude aos causados pelo esteróide. MILLER, MARTINDALE, GAO et al., 1996 estudaram os efeitos do octreotide na cicatrização das anastomoses de intestino delgado; foi avaliada a força de explosão nestas anastomoses, no 7º dia de pós-operatório. A administração de octreotide neste experimento não influenciou a força de explosão, mesmo em doses altas. TURKÇAPAR, DEMIRER, SENGUL et al., 1998 compararam os valores de pressão de explosão na cicatrização de anastomoses colônicas, em ratos, no 5º e 8º dia de pós-operatório, nos grupos controle, octreotide e esteróide. Estes autores concluíram que a pressão de explosão no grupo octreotide no 5º pós-operatório foi significativamente menor que nos outros grupos ($p=0.001$), e no 8º dia de pós-operatório a pressão de explosão dos grupos esteróide e octreotide foram significativamente menores do que o grupo controle ($p=0.001$). PAPALAMBROS, FILLIS ANGELOPOULOU et al., (2004) estudaram o uso de octreotide, sc, após ressecção de intestino delgado. Os resultados deste estudo mostram um aumento na pressão de explosão das anastomoses no grupo octreotide no 8º e 15º pós-operatório, com $p < 0,05$. No presente estudo, não se observou diferença estatística entre os grupos controle e octreotide na análise das médias de FMT, no 4º e 7º dia de pós-operatório. Houve diferença nas médias de FMT no grupo C4 (média $1,333\pm 0,01$) em comparação a C7 (média $1,985\pm 0,292$) com $p=0.03$, demonstrando aumento da resistência esperada com a evolução pós-operatória. A administração de octreotide não mostrou prejuízo à FMT. Analisando os valores de força de ruptura intergrupos e intragrupos, não houve diferença estatística entre eles. Assim como no estudo de MILLER, MARTINDALE, GAO et al., (1996), no presente experimento, a administração de octreotide na dose de $20\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ não trouxe resultados negativos à sutura gástrica.

Nos estudos de GOTTRUP, em 1980 e em 1981, sobre a cicatrização de sutura gástrica em ratos, ensaios mecânicos para medida de força de ruptura foram realizados em *rumen* e *corpus* e comparados com grupo controle, sem sutura. O autor concluiu

que o *rumen* apresenta maior elasticidade e força de ruptura em comparação com o *corpus* gástrico de ratos (tecido intacto e tecido suturado) e correlaciona estes achados com a concentração de colágeno encontrada no *rumen*, duas vezes maior que no *corpus*. BONIN (2003) em sua tese de dissertação também analisou os resultados de *rumen* e *corpus* separadamente. As médias de FMT no *corpus* gástrico não apresentaram diferenças significativas entre o grupo controle e pantoprazol, na cicatrização de anastomoses gástricas. Ao se analisar a FMT no *rumen*, as médias de FMT comparando-se o grupo P7 com os grupos C7 e P4 foram estatisticamente maiores para o grupo P7 em relação ao grupo C7 ($p=0,002$) e ao grupo P4 ($p=0,00001$). No presente estudo, optou-se por não dividir o corpo de prova em *rumen* e *corpus*, para análise de força máxima de tração, força de ruptura total e deposição de colágeno, uma vez que as amostras teriam dimensões muito pequenas, podendo influenciar nos resultados finais do estudo.

Estudos comparando diversos métodos de coloração para análise do colágeno, concluíram que o corante *picrosirius-red* é de simples execução, fácil interpretação e específico para o estudo do colágeno tecidual, uma vez que torna suas fibras birrefringentes à luz polarizada, possibilitando, assim, a sua quantificação na amostra analisada. As fibras de maior espessura (colágeno do tipo I) aparecem fortemente birrefringentes e fibras de menor espessura (colágeno do tipo III) aparecem fracamente birrefringentes. Esta diferenciação de cores permite análise qualitativa das fibras colágenas, obtendo-se a densitometria de fibras maduras (colágeno tipo I) e imaturas (colágeno tipo III) que, em última análise, refletem a proporção de entrelaçamento das fibras (SWEAT, PUCHTLER e ROSENTHAL, 1964; CONSTANTINE e MOWRY, 1968 e JUNQUEIRA, MONTES e SANCHES, 1982).

A análise histopatológica no presente estudo foi realizada com o método de coloração de PCS, baseado nos estudos prévios que ressaltam a importância de se obter análise qualitativa do colágeno (HENDRICKS e MASTBOOM, 1990; RABAU e DAYAN, 1994, BONIN, 2003, COSTA (2002) e COSTA, CAMPOS, COELHO (2003), LEMOS, 2002).

GOTTRUP (1981), em estudo que verificou a distribuição de colágeno por análise quantitativa, correlacionando-a à força de ruptura mecânica em sutura gástrica em ratos. Este autor conclui que a concentração de colágeno é fator primordial na propriedade mecânica da cicatrização de sutura gástrica em ratos. BONIN, 2003 analisou o depósito de colágeno em anastomoses gástricas em ratos que receberam pantoprazol e grupo controle. No grupo que recebeu pantoprazol se observou maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III no *corpus* (epitélio gástrico glandular) após quatro e sete dias de pós-operatório e no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica. No presente estudo observou-se que a porcentagem de depósito de colágeno do tipo III (imaturo) foi maior no grupo C4, porém sem diferença estatística entre os grupos e dentro dos grupos. Quando os grupos de 4º pós-operatório foram comparados, notou-se maior concentração de colágeno maduro no grupo que recebeu octreotide em relação ao controle, traduzindo maior organização e espessamento das fibras colágenas. Neste experimento, foi observado tendência do tecido com sutura gástrica estar em melhores condições de cicatrização na avaliação histológica, no quarto dia de pós-operatório, recebendo octreotide subcutâneo; resultado este, que não se repetiu na análise das médias da FMT e da força de ruptura.

A correlação positiva entre quantificação de colágeno e força de ruptura é motivo de controvérsia. LEMOS (2002), em estudo para verificar a influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal em ratos lactentes, idealizou o índice de maturação do colágeno (IMaC). No experimento, a autora observou predomínio de colágeno tipo I na fase inicial da cicatrização no grupo de ratos desnutrido no 7º dia de pós-operatório, com aumento estatisticamente significativo do percentual de colágeno tipo I em todos os animais (nutridos e desnutridos) no 21º dia de pós-operatório. No presente estudo, observou-se valores positivos (acima de 1) nos grupos C7, O4 e O7. Estatisticamente, notou-se valores de IMaC maiores no grupo que recebeu octreotide no quarto dia de pós-operatório. No grupo controle observou-se valores positivos de IMaC no grupo C7; no grupo

octreotide não se notou diferença estatística entre o grupo O4 e O7, porém nestes dois grupos encontrou-se valores positivos de IMAc.

Todos estes achados devem ser corroborados com mais estudos, pois existem controvérsias no que diz respeito à correlação positiva entre a maior quantidade de colágeno e a maior resistência do tecido à força de ruptura, principalmente quando se avalia a primeira semana de pós-operatório (GOTTRUP, 1981 e LEMOS, 2002).

Embora existam muitos estudos sobre a influência, deletéria ou não, do octreotide sobre anastomoses colônicas e intestinais, não foram identificados trabalhos na literatura a respeito dos efeitos da administração de octreotide sobre o metabolismo do colágeno e na resistência à força de tração e ruptura de suturas gástricas. Vários estudos experimentais sobre a influência do octreotide no estômago mostraram a redução do pH intragástrico, o que teoricamente, favoreceria a cicatrização de suturas gástricas. Da mesma forma, outros experimentos evidenciaram a redução do fluxo portal e esplâncnico, o que poderia influenciar negativamente a cicatrização; porém, no presente estudo não foi evidenciado tal fato, pelo menos no 4º dia de pós-operatório.

A aplicabilidade prática deste estudo poderia relacionar-se à hipotética extensão destes resultados à clínica diária. Assim, podemos exemplificar três diferentes situações em que pacientes podem se beneficiar do conhecimento médico acerca deste tema:

- a. Pacientes em tratamento com octreotide por causas digestivas baixas (por exemplo, fístulas) e que desenvolvem hemorragia digestiva alta com indicação cirúrgica, independente da causa do sangramento (úlceras de stress, hipertensão portal).
- b. Pacientes de alto risco para o desenvolvimento de complicações anastomóticas gástricas e que se submeterão à cirurgia eletiva (por exemplo, cirurgia bariátrica).
- c. Pacientes já em uso de octreotide por patologias clínicas e que necessitarão cirurgia gástrica (por exemplo, carcinóides gástricos).

6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitiram concluir que a utilização de octreotida em ratos submetidos à sutura gástrica:

1. Não influenciou no peso, na incidência de infecção da ferida operatória, na presença de aderências intra-abdominais e no índice de óbitos. A administração de octreotida aumentou o pH intragástrico após quatro e sete dias de pós-operatório.

2. Não influenciou na força de tensão máxima e na força de ruptura, após quatro e sete dias de pós-operatório.

3. Não influenciou na deposição de colágeno imaturo (tipo III) no quarto e sétimo dia de pós-operatório. No quarto dia de pós-operatório, o uso do octreotida está associado a maior densidade de colágeno maduro (tipo I) e a maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III.

REFERÊNCIAS

- ARANGO, G.H. **Bioestatística teórica e computacional**. Rio de Janeiro, 1º ed, p. 235, 2001.
- BAER, U.; DIERMANN, J.; ERBE, C. Surgical treatment of bleeding stomach and duodenal ulcer – retrospective analysis of a five-year period. **Zentralbl. Chir.**, Leipzig, v. 118, n.1, p.30-5, 1993.
- BACELAR JUNIOR, J.C.S. **Avaliação da ação das drogas hidrato de cloral, cetamina/xilazina e tiopental na anestesia em ratos**. Curitiba, 1998. Dissertação (Mestrado em Princípios da Cirurgia). Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná.
- BASS, B. L.; FISCHER, B. A.; RICHARDSON, C.; HARMON, J. W. Somatostatin analogue treatment inhibits postresection adaptation of the small bowel in rats. **Am. J. Surg.**, New York, v. 161, p. 107-112, 1991.
- BLOMQUIST, P.; JIBORN, H.; ZEDERFELDT, B. The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomosis: Breaking strength and the collagen in the colonic wall following left colon resection and anastomosis in the rat. **Acta Chir. Scand.**, Oslo, v. 150, p. 671-675, 1984.
- BLOOM, H. The structure of normal and regenerating rat oxyntic mucosa. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 20, n. 108, p.73-80, 1985.
- BLOOM, S.; POLAK, J. The hormonal pattern of intestinal adaptation. **Scand J Gastroenterol.**, Oslo, v.17, n. 74, p. 93-103, 1982.
- BONIN, E. A. **Pantoprazol por via subcutânea e cicatrização de sutura gástrica em ratos**. Curitiba, 2003. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- BORNSTEIN, P.; SAGE, H. Structurally distinct collagen types. **Annu. Rev. Biochem.**, Palo Alto, v. 49, p. 957-1003, 1980.
- BRASKÉN, P. Healing of experimental colonic anastomosis. **Eur. J. Surg.**, Stockholm, [S566], p.1-51, 1991.
- BRAZEAU, P.; VALE, W. W.; BURGUS, M.; et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. **Science**, Washington, v.179, p.77-79, 1973.

BURGET, D.W.; CHIVERTON, S. G.; HUNT, R. H. Is there an optimal degree of acid supression for healing of duodenal ulcers? **Gastroenterology**, Philadelphia, v.99, p.345-351, 1990.

CAMBONI, M. G. Octreotide. In: **Drugs in Gastroenterology**, BRAGA, P.C.; GUSLANDI, M.; TITTOBELLO, New York, p.319-335, 1991.

CAMPOS, A. C. L.; COSTA, M. A. R.; BONIN, E. A; DRUSZCZ, C. C.; CZECZKO, N. G.; COELHO, J. C. U. C. Uso da octreotida como adjuvante no tratamento das fístulas digestivas. **Rev. Méd. Paraná.**, Curitiba, v. 59, n. 1, p. 43-47, 2001.

CHEN, R-J.; FANG, J-F.; CHEN, M-F. Octreotide in the management of postoperative enterocutaneous fistulas and stress ulcer bleeding. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 87, n. 9, p. 1211-1215, 1992.

CHOBAN, P. S., JACKSON, B., POPLAWSKI, S., BISTOLARIDES, P. Bariatric surgery for morbid obesity: why, who, when, how, where, and then what? **Cleve. Clin . J. Med**, Cleveland, v. 69, n. 11, p. 897-903, 2002.

CHUNG, M.A.; WANEBO, H. A surgical management and treatment of gastric and duodenal fistulas. In: MEGUID, M.M.; CAMPOS, A.C.L. Surgical management of gastrointestinal fistulas. **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.76, n.5, p.1137-1147, 1996.

CONSTANTINE, V.S.; MOWRY, R.W. The selective staining of human dermal collagen. The use of Picrosirius Red F3BA with polarization microscopy. **J. Invest. Derm.**, Baltimore, v.50, n.51, p.419-423, 1968.

COSTA, M. A. R.; CAMPOS, A.C.L.; COELHO, J.C.U.; BARROS, A.M.; MATSUMOTO, H.M. Oral glutamine and the healing of colonic anastomoses in rats. **J. Parenter. Enteral Nutr.** Silver Spring, v.27, n. 3, p.182-185, 2003.

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

CRONIN, K.; JACKSON, D. S.; DUNPHY, J. E. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.126, p. 747-753, 1968.

CRONIN, K.; JACKSON, D. S.; DUNPHY, J. E. Specific activity of hydroxyprolin-tritium in the healing colon. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.126, n. 5, p.1061-1065, 1968.

DAYAN, D.; HISS, Y.; HIRSBERG, A.; BUBIS, J.J.; WOLMAN, M. Are the polarization colors of picosirius red-stained collagen determined only by the diameter of the fibers? **Histochemistry**, Berlin, v. 93, p. 27-29, 1989.

DIROSA, M.; PAPADIMITRIOU, J.M.; WILLOUGHBY, D. A histopathological and pharmacological analysis of the mode of action on non-steroidal anti-inflammatory drugs. **J. Pathol.**, London, v. 105, p. 239-256. 1971.

DUDRICK, S.J.; ZARIF A.; LATIFI, R. Nutritional and metabolic management of short bowel syndrome. In: DUDRICK, S.J.; LATIFI, R. **Current Surgical Nutrition**, Texas, p.303-312, 1996.

ELLIS, H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study. **Br. J. Surg.**, London v. 50, p.10-16, 1962.

FALLAH, M. A.; PRAKASH, C., EDMUNDOWICZ, S. Acute gastrointestinal bleeding. **Med. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.84, n. 5, p. 1183-208, 2000.

GETZEN, L.C.; ROE, R.D.; HOLLOWAY, C.K. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v. 126, n.6, p.1219-1227, 1966.

GHOSHAL, N.G.; BAL, H.S. Comparative morphology of the stomach of some laboratory animals. **Lab. Anim.**, London, v.23, p.21-29, 1989.

GOTTRUP, F. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum: a biomechanical study. **Am. J. Surg.**, New York, v.140, n.2, p.296-301, 1980.

GOTTRUP, F. Healing of incisional wounds in stomach and duodenum-Collagen distribution and relation to mechanical strength. **Am. J. Surg.**, New York, v.141, p.222-227, 1981.

GOULD, J. C.; GARREN, M. J.; STARLING, J. R. Lessons learned from the first 100 cases in a new minimally bariatric surgery program. **Obes. Surg.**, Toronto, v.14, n.5, p 618-25, 2004.

GUILLEMIN, R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron. **Science**. Washington, v. 202, p. 390-402, 1978.

GYR, K. E.; MEIER, R. Pharmacodynamic effects of sandostatin in the gastrointestinal tract. **Digestion**, Basel, [S1], v.54, p.14-9, 1993.

GYR, K. E.; WHITEHOUSE, I.; BEGLINGER, C.; et al. Human pharmacological effects of SMS 201-995 on gastric secretion. **Scand. J. Gastroenterol. Suppl.**, Oslo, v. 199, p. 96-102, 1986.

HARRIS, A. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. **Gut**, London, v. 35, n. 3, p.1-4, 1994.

HAY, E. D. Extracellular matrix. **J. Cell. Biol.**, New York, v. 91, p. 205-223, 1981.

HELANDER, H. F. Gastric acidity in young and adult mice. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v.5, p.221-224, 1970.

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

HENDRIKS, T.; VEREECKEN, T. H. L. B.; HESP, F.; et al. Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses: early events. **Exp Mol Pathol**, New York, v. 42, p. 411-418, 1985.

HERMANN, J. B.; WOODWARD, S.C.; PULASKI, E.J. Healing of colonic anastomosis in the rat. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.119, p. 269-275, 1964.

HESP, F.; HENDRIKS, T.; SCHILLING, P.H.; et al. Histological features of wound repair: a comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. **Br. J. Exp. Pathol.**, London, v. 66, p. 511-518, 1985.

HEUSER, M., KLEIMAN, P.I., POST, S. Detrimental effects of octreotide on intestinal microcirculation. **Am. J. Gastroenterol.**, New York, v. 92, n. 2, p.186-192, 2000.

HOWES, E.L. The strength of wounds sutured with catgut and silk. **Surg, Gynecol. Obstet.**, New York, v. 57, p. 309, 1933. In: VAN WINCKLE, W. The tensile strength of wounds and factors that influence it. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.129, n.3, p. 819-842, 1969.

HOWES, E.L.; SOOY, J.W.; HARVEY, S.C. The healing of wounds determined by their tensile strength. **JAMA**, New York, v.92, p.42-45, 1929.

HUANG, H.; LEE, F.; CHAN, C. et al. Effects of somatostatin and octreotide on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats. **J. Hepatol.**, Amsterdam, v. 36, p.163-168, 2002.

HUNT, R.H. The protective role of gastric acid. **Scand. J. Gastroenterol.** , Oslo, v.23, suppl 146, p.34-37, 1988.

HURLEY, J. V.; EDWARDS, B.; HAM, K. N. The response of newly formed blood vessels in healing wounds to histamine and other permeability factors. **Pathology**, Abingdon, v. 2, p. 133-145, 1970.

ICHIKAWA, D.; KURIOKA, H.; YAMAGUCHI, T.; KOIKE, H.; OKAMOTO, K.; OTSUJI, E.; SHIRONO, K.; SHIOAKI, Y.; IKEDA, E.; MUTOH, F.; YAMAGISHI, H. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade. **Hepatogastroenterol.**, Stuttgart, v. 51, n.56, p. 613-7.2004.

IKEUCHI, D.; ONODERA, H.; AUNG, T.; KAN, S.; KAWAMOTO, K.; IMAMURA, M.; MAETANI, S. Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis. **Dig. Surg.**, Basel, v.16, p. 478-485, 1999.

IRVIN T.T. Wound healing. Principles and practice. Chapman and Hall, London 1981.

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

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

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

JOHNSON, J.A.; FJELD, N.B. A method for measuring gastric secretion in the guinea pig. **Acta Chir. Scand.**, Stockholm, v.137, p.676-678, 1971.

JONSSON, K.; JIBORN, H.; ZEDERFERLDT, B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. **Am. J. Surg.**, New York, v.145, p.800-803, 1983.

JUNQUEIRA, L.C.U., BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R.R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. **Histochemistry J.**, London, v.11, n.4, p.447-455, 1979.

JUNQUEIRA, L.C.U., MONTES, G.S. SANCHEZ, E.M. The influence of tissue thickness on the study of collagen by the picrosirius-polarization method. **Histochemistry**, London, [S1], v.74, p.153-156, 1982.

JURUKOVA, Z; ATANOSSOVA, E. Smooth muscle cell regeneration in repair of gastric anastomosis in the dog. **Res Exp Med**, Berlin, v. 102, p. 299-312, 1974.

KAPUSCINSKI, M.; SHULKES, A. Secretory and biosynthetic responses of gastrin and somatostatin to acute changes in gastric acidity. **J Gastroenterol Hepatol**, Boston, v.10, n. 4, p 405-12, 1995.

KARAHASANOGLU, T.; ALTINLI, E.; HAMZAOGLU, M.; PAKSOY, M.; YESILDERE, T.; ALEMDAROGLU, K. Effect of growth hormone treatment on the healing of the left colonic anastomoses in protein-malnourished rats. **Br. J. Surg.**, London, v. 85, p. 931-33, 1998.

KARNES, W.; E.; MAXWELL, V.; SYTNIK, B.; et al. Prolonged inhibition of meal-stimulated acid secretion and gastrin release following single subcutaneous administration of octreotide (SMS, 201-995) in man. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.3, n. 6, p. 527-38, 1989.

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

KLOPPER, P.J. pH of the gastric mucosa after surgical interventions. An experimental study. **Acta Hepatogastroenterol.**, Stuttgart, v.22, n.5, p.314-319, 1975.

KLOPPER, P.J. Some functional and morphological aspects of the healing of a gastrostomy. An experimental study. **Arch. Chir. Neerl.**, Wageningen, v.25, n.2, p.159-171, 1973.

KNIGHTLY, J.J.; AGOSTINO, D.; CLIFFTON, E.E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. **Surgery**, Philadelphia, v.52, p.250-258, 1962.

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

KRULICH, L.; DHARIWAL, A.P.S.; MCCANN, S. M. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. **Endocrinology**, Springfield, v. 83, p. 783-90, 1968

KUBBA, A. K.; DALLAL, H.; HAYDON, G. H.; et al. The effects of octreotide on gastroduodenal blood flow measured by laser Doppler flowmetry in rabbits and man. **Am J. Gastroenterol.**, New York, v. 94, n. 4, p.1077-82, 1999.

KUPFER, Y.; CAPPELL, M. S.; TESSLER, S. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The intensivist's Perspective. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 29, n. 2, 2000.

KUZU, M.A.; KOSKOY, C.; KALE, T.; DEMIPRENÇE, E.; RENDA, N. Experimental study of the effect of prooperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses. **Br. J. Surg.**, London, v.85, p.236-239, 1998.

LAMBERTS, S. W.J; VAN DER LELY, A. J.; DE HERTER, W. W.; HOFLAND, L. Drugs therapy: Octreotide. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 334, n. 4, p. 246-254, 1996.

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

LEITE, C.V.S.; NARESSE, L.E.; KOBAYASHI, S.; MINOSSI, J.G.; BURINI, R.C.; CURI, P.R.; HOSSNE, W.S. Efeito da desnutrição protéica na anastomose do cólon distal no rato. Estudo da força de ruptura e do colágeno tecidual. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v.8, n.4, p.145-150, 1993.

LEMCKE, B.; CREUTZFELDT, W.; SCHLESER, S. Effect of somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic e biliary function and hormone release in normal men. **Digestion**, Basel, v. 36, p.108-124, 1987.

LEMOES, I.C.M.C. **Influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal de ratos lactentes avaliada mediante estudo tensiométrico e da morfometria do colágeno.** Curitiba, 2002. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

LONDONG, W.; ANGERER, M.; KURT, K.; et al. Diminishing efficacy of octreotide on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 96, n. 3, p. 713-22, 1989.

LUKETIC, V. A. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. **Clin. Liver Dis.**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p.677-707, 2001.

LUKETIC, V. A., SANYAL, A. J. Esophageal Varices. I. clinical presentation, medical therapy, and endoscopic therapy. **Gastroenterol. Clin. North. Am.** Philadelphia, v. 29, n. 2, p. 337-85, 2000.

LUKETIC, V.A. Portal hypertension. Management of portal hypertension after variceal hemorrhage. **Clin. Liver Dis.**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 667-707, 2001.

LUNDBERG, C.; GERDIN, B. The role of histamine and serotonin in the inflammatory reaction in an experimental model of open wounds in the rat. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, Stockholm, v. 8, n. 2, p 175-180, 1984.

LUNDE, O. C.; KNERNEBO, K.; HANSEN, L. E.; LARSEN, S. Effect of somatostatin on human gastric blood flow evaluate by endoscopic laser Doppler flowmetry. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 22, p.842, 1987.

MADDEN, J.W.; PEACOCK JR, E.E. Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen syntesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. **Surgery**, Philadelphia, v.64, n.1, p.288-294, 1968.

MEDEIROS, A.C.; MELLO, N.M.C.; MACEDO, L. M. B.; MEDEIROS, I. C.; DANTAS FILHO, A. M.; AIRES NETO, T. Octreotida no tratamento de fístulas entéricas de ratos. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v.17, n. 2, p. 116-121, 2002.

MILLER, S. K.; MARTINDALE, R. G.; GAO, X.X.; GADACZ, T. R. The effects of octreotide on healing of small bowel anastomosis. **Am Surg**, Atlanta, v.9, p. 733-737, 1996.

MOTEGI, M.; NAGAMACHI, Y.; KANEKO, T.; et al. Acute in vivo effect of octreotide acetate, a somatostatin analogue on the cellular function of gastric mucosa in the rat. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Boston, v.13, n. 2 , p. 220-4, 1998.

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

Nomina Anatomica Veterinaria, World Association of Veterinary Anatomists, Barcelona:Aedos, 1975. 218p.

NIKOLOPOULOU, V. N.; THOMOPPOULOS, K. C.; VASILOPOULOS, A. G.; MARGARITIS, V. G.; VAGIANOS, C. E. The effect of octreotide as an adjuvant treatment in active nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 38, n. 3, p. 243-7, 2004.

PAPAMAMBROS, E.; FILIS, K.; ANGELOPOULOU, R.; et al. Does octreotide impair anastomotic healing after small bowel resection? **Acta Chir Belg.**, Bruxelles, v.104, n. 2, p.198-203, 2004.

POFAHL, W. E.; ARDEN, W. A.; BEIHN, L. D.; et al. Small Intestinal Microcirculatory Effects of Octreotide. **J. Surg. Res.**, New York, v. 56, p.345-350, 1994.

PREVELIK, G. M. Clinical use of octreotide (Sandostatin) in endocrinology. **Med. Pregl.**, Novi Sad, v. 46, n.9-10, p. 343-8, 1993.

PRUTHI, R. S.; FAROUK, M. TSAI, W. H.; MICHALOGOULOS, G.; MEYERS, W. C. The effect of octreotide on hepatic regeneration in rats. **Surgery**, St. Louis, v. 113, p.84-89, 1993.

PRICE, B. A., JAFFE, B. M., ZINNER, M. J. Effect of exogenous somatostatin infusion on gastrointestinal blood flow and hormones in the conscious dog. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 88, p.80-5, 1985.

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

RABAU, M.Y.; HIRSBERG, A.; HISS, Y., DAYAN, D. Intestinal anastomosis healing in rat: collagen concentration and histochemical characterization by picosirius red staining and polarizing microscopy. **Exp. Mol. Pathol.**, New York, v.62, p.160-165, 1995.

REICHLIN, S. Somatostatin. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 309, p.1495-501, 1983.

RENVALL, S. Peritoneal metabolism and intra-abdominal adhesion formation during experimental peritonitis. **Acta Chir. Scand.**, Stockolm, [s 503], p. 1-48,1980.

RENVALL, S.; JARVINEN, M. Energy metabolism of the peritoneal membrane in silica induced peritonitis. **Acta Chir. Scand.**, Stockolm, v. 146, p. 177-183, 1980.

ROBERT, A. Proposed terminology for the anatomy of the rat stomach. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.60, n.2, p. 344-345, 1971.

ROSS R. Inflammation, cell proliferation, and connective tissue formation in wound repair. In: Hunt TK ed, Wound healing and wound infection: theory and surgical practise. **Appleton-Century-Crofts.**, New York, p.1-10, 1980.

ROSS, R; ODLAND, G. Human wound repair: II Inflammatory cells, epithelial-mesenchymal interrelations, and fibrogenesis. **J. Cell. Biol.**, New York, v. 39, p. 152-168, 1968.

SALES, J.P. Role of somatostatins in the prevention of pancreatic fistulae and the treatment of digestive fistulae. **Ann Chir**, Paris, v. 125, n. 10, p. 929-35, 2000.

SAVASSI-ROCHA, P.R.; LOPES, R.L.C. **Anastomoses intestinais: bases da cicatrização e análise dos diferentes tipos.** In: Tópicos em Gastroenterologia, número 5, CASTRO, L.P.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; CUNHA-MELLO, J.R, Rio de Janeiro, 1994, p. 493-521.

SHAH, V. Cellular and molecular basis of portal hypertension. **Clin. Liver Dis.**, Philadelphia, v. 5, n. 3, p. 629-44, 2001.

SKINOVSKY, J. **A influência da nicotina na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos.** Curitiba, 2000. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SWEAT, F.; PUCHTLER, H.; ROSENTHAL, S. I. Sirius red F3BA as a stain for connective tissue. **Arch. Pathol.**, Chicago, v.78, p.69-72, 1964.

THORNTON, F.J.; BARBUL, A. Healing in the gastrointestinal tract. In: Wound healing. BARBUL, A., **Surg. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.77, n.3, p. 1997.

THOMPSON, J. S.; NGUYEN, B. T.; HARTY, R. F. Somatostatin analogue inhibits intestinal regeneration. **Arch. Surg.**, Chicago, v. 128, p. 385-389, 1993.

TOCCHI, A.; COSTA, G.; LEPRE, L.; LIOTTA, G.; MAZZONI, E.; MICCINI, M. Effects of octreotide (somatostatina analog SMS 201-995) on superior mesenteric artery blood flow in swine. An experimental study using Doppler color ultrasonography. **G. Chir.**, Roma, v. 20, p. 9-13, 1999.

TURKÇAPAR, A. G.; DEMIRER, S.; SENGUL, N.; ERSOZ, S.; KUTERDERM, E. RENDA, N.; KUZU, I. The adverse effects of octreotide on the healing of colonic anastomoses in rats. **Surg. Today**, Tokio, v. 28, p. 279-284, 1998.

TYDEN G., SAMNEGARD, H.; THULIN, L.; MUHRBECK, O. EFENDIC, S. Circulatory effects of somatostatin in anesthetized man. **Acta Chir. Scand.**, Oslo, v145, p443-446, 1979.

VAN WINCKLE, W. The tensile strength of wounds and factors that influence it. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.129, n.3, p. 819-842, 1969.

VIZZOTO JUNIOR, A.O. **Influência da cisplatina administrada no pré e pós-operatório sobre a cicatrização de anastomoses colônicas em ratos testado pela força de resistência à tração.** Curitiba, 2001. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) – Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná .

VIZZOTO JUNIOR, A.O.; CAMPOS, A.C.L.; VIEIRA, J.F.C.; SILVA, E.S.; MALAFAIA, O.; CZECZKO, N.G.; NORONHA, L. Influence of cisplatin given pre and postoperatively on the tensile strength of colonic anastomosis in rats. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, São Paulo, v.15, n.2, p.49-53, 2002.

VON DER OHE, M. R.; CAMILLERI, M.; THOMFORDE, G.M. e KLEE, G. Differential regional effects of octreotide on human gastrointestinal motor function. **Gut.**, London, v. 36, n. 5, p. 743-48, 1995.

WADDELL, B. E.; CALTON, W. C.; STEINBERG, S.R.; MARTINDALE, R.G. The adverse effects of octreotide on wound healing in rats. **Am. Surg.**, Atlanta, v. 63, n. 5, p. 446-9, 1997.

YEE, L. F.; WONG, H. C.; CALAUSTRO, E. Q.; MULVHILL, S, J. Roles of gastrin and somatostatina in the regulation of gastric acid secretion in the fetal rabbit. **J. Surg, Res.** New York, v. 63, n. 1, p. 364-8, 1996.

ZHOU, Y.; QIAO, L.; WU, J.; HU, H.; XU, C. Comparision of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropaty: A controlled study. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, Boston, v. 17, p. 973-979, 2002.

**ANEXO 1 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO
CONTROLE COM QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO**

TABELA A - GRUPO CONTROLE, 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	pH INICIAL <i>ANTRUM</i>	pH FINAL <i>ANTRUM</i>	pH INICIAL <i>RUMEN</i>	pH FINAL <i>RUMEN</i>
1	253	234	1.1	1.4	0.9	1.2
2	270	255	0.5	1.3	0.3	1.0
3	255	228	0.3	2.0	0.2	1.6
4	248	225	1.2	0.9	0.6	0.8
5	234	219	0.7	1.4	0.5	1.3
6	273	250	0.9	1.3	0.7	0.3
7	286	255	1.4	1.4	1.0	1.2
8	274	261	1.0	0.8	0.6	0.2
9	270	246	1.3	1.4	1.0	0.9
10	253	232	1.4	1.9	0.9	1.8

TABELA B- GRUPO CONTROLE, 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	FTM (Kgf/cm ²)	FRT (Kgf)	COLÁGENO TIPO I (%)	COLÁGENO TIPO III (%)	IMaC (%)	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS
1	0.857	0.112	8.080	11.54	0.70	2
2	1.425	0.248	11.82	13.40	0.88	2
3	1.013	0.201	16.91	27.17	0.62	2
4	1.837	0.151	13.00	18.92	0.68	1
5	1.023	0.183	15.22	23.23	0.65	2
6	1.251	0.227	11.04	14.53	0.75	1
7	1.407	0.195	17.79	22.24	0.79	2
8	1.492	0.238	6.910	10.95	0.63	2
9	1.768	0.346	3.920	11.55	0.33	2
10	1.251	0.221	7.890	17.24	0.45	2

ANEXO 2 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO CONTROLE COM SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

TABELA A - GRUPO CONTROLE, 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	pH INICIAL ANTRUM	pH FINAL ANTRUM	pH INICIAL RUMEN	pH FINAL RUMEN
1	215	209	0.4	1.9	0.1	1.6
2	260	239	1.0	1.2	0.4	1.8
3	271	259	0.1	1.9	0.1	1.7
4	292	261	1.2	1.3	0.5	1.6
5	269	252	0.5	1.9	0.2	1.6
6	233	216	1.1	1.3	0.6	0.4
7	255	238	0.8	1.2	0.6	1.9
8	228	215	0.2	1.4	0.1	1.7
9	268	246	2.0	1.6	1.5	0.4
10	246	220	1.1	1.0	0.4	0.2

TABELA B - GRUPO CONTROLE, 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	FTM (Kgf/cm ²)	FRT (Kgf)	COLÁGENO TIPO I (%)	COLÁGENO TIPO III (%)	IMaC (%)	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS
1	2.134	0.191	20.85	18.65	1.11	2
2	0.218	0.101	28.08	20.59	1.36	2
3	1.594	0.254	25.58	23.71	1.07	2
4	2.518	0.161	18.44	14.65	1.25	1
5	1.807	0.345	20.94	23.90	0.87	2
6	3.047	0.526	19.11	15.34	1.24	2
7	2.575	0.204	22.65	19.69	1.15	2
8	1.160	0.126	21.68	28.61	0.75	2
9	3.290	0.101	16.68	13.82	1.20	2
10	1.503	0.127	20.27	16.29	1.24	1

ANEXO 3 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO OCTREOTIDE COM QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

TABELA A - GRUPO OCTREOTIDE, 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	pH INICIAL ANTRUM	pH FINAL ANTRUM	pH INICIAL RUMEN	pH FINAL RUMEN
1	278	262	1.5	3.8	1.6	2.6
2	245	227	4.7	3.8	3.6	4.8
3	215	200	4.0	3.4	2.8	2.3
4	262	244	3.0	4.8	3.7	4.9
5	259	227	2.0	3.3	2.5	2.3
6	230	212	3.7	2.2	4.6	4.8
7	272	250	2.3	3.2	4.0	2.3
8	228	217	1.3	3.4	2.1	3.8
9	253	229	2.2	2.9	2.5	3.9

TABELA B - GRUPO OCTREOTIDE, 4º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	FTM (Kgf/cm ²)	FRT (Kgf)	COLÁGENO TIPO I (%)	COLÁGENO TIPO III (%)	IMaC (%)	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS
1	1.249	0.1480	12.40	12.07	1.02	1
2	2.621	0.2331	25.13	19.42	1.29	2
3	1.157	0.0562	12.86	11.72	1.09	2
4	1.736	0.2360	21.63	22.47	0.96	1
5	1.640	0.0567	21.29	24.18	0.88	2
6	1.858	0.2709	19.43	17.26	1.12	1
7	1.367	0.2549	21.14	26.82	0.78	2
8	2.041	0.1890	18.07	12.34	1.46	2
9	1.328	0.2116	20.20	19.44	1.03	2

ANEXO 4 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO OCTREOTIDE COM SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

TABELA A - GRUPO OCTREOTIDE, 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	PESO INICIAL (g)	PESO FINAL (g)	pH INICIAL ANTRUM	pH FINAL ANTRUM	pH INICIAL RUMEN	pH FINAL RUMEN
1	254	228	1.5	4.0	3.9	4.8
2	264	240	1.1	4.1	2.5	6.0
3	267	249	1.8	6.0	1.5	6.4
4	242	226	3.0	4.1	2.4	4.4
5	244	220	1.4	3.4	1.8	3.5
6	281	267	1.2	3.6	1.6	3.9
7	280	263	1.7	1.8	2.0	1.8
8	265	252	3.6	3.6	2.7	2.5
9	250	232	1.5	5.2	3.0	4.8
10	240	223	0.2	4.2	0.1	2.7

TABELA B - GRUPO OCTREOTIDE , 7º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

RATO	FTM (Kgf/cm ²)	FRT (Kgf)	COLÁGENO TIPO I (%)	COLÁGENO TIPO III (%)	IMaC (%)	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS
1	1.507	0.102	15.38	17.91	0.85	2
2	1.983	0.320	13.24	17.24	0.76	2
3	1.500	0.167	22.49	20.94	1.07	2
4	1.233	0.229	17.33	12.06	1.43	2
5	1.407	0.254	26.71	24.42	1.09	2
6	1.346	0.0369	26.63	28.06	0.94	2
7	2.041	0.1895	19.03	13.93	1.36	1
8	2.303	0.0512	10.66	12.35	0.86	2
9	2.622	0.3253	20.22	18.13	1.11	1
10	1.821	0.0630	17.75	15.15	1.17	2