

EDUARDO AIMORÉ BONIN

**PANTOPRAZOL POR VIA SUBCUTÂNEA E
CICATRIZAÇÃO DE SUTURA GÁSTRICA EM RATOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos L. Campos

CURITIBA

2003

BONIN, Eduardo Aimoré

Pantoprazol por via subcutânea e cicatrização de sutura gástrica em ratos – Eduardo Aimoré Bonin. – Curitiba, 2003.

xiv 74p., 28 cm

Dissertação — (Mestrado em Clínica Cirúrgica) — Departamento de Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Ligocki Campos.

1. Antiácidos; 2. Cicatrização;
5. Força de ruptura; 4. Colágeno.

I. Título



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEL MESTRADO - DOUTORADO

Ata do julgamento da 235ª dissertação de mestrado e do 312 do Curso para conclusão do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Nível Mestrado da Universidade Federal do Paraná, referente ao aluno EDUARDO AIMORÉ BONIN, com o título: "SUPRESSÃO ÁCIDA INDUZIDA POR PANTOPRAZOL E CICATRIZAÇÃO DE SUTURA GÁSTRICA EM RATOS", tendo como orientador o Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, realizada em 17 de dezembro de dois mil e três.

Às oito horas do dia dezessete de dezembro dois mil e três, no Auditório do 7º andar central do Hospital de Clínicas, teve início a prova em epígrafe, constituída a Comissão Examinadora pelos Professores: Joaquim José Gama Rodrigues, Jorge Eduardo Fouto Matias e Julio César U. Coelho, sendo este último Presidente da Comissão. Aberta a sessão foi apresentada pelo Prof. Dr. Antonio Carlos L. Campos, Coordenador do Programa, a documentação probatória do cumprimento pelo candidato das exigências legais que lhe facultam submeter-se à avaliação da dissertação, como última etapa à sua titulação no Programa. A seguir o Presidente da Comissão convidou o candidato a apresentar oralmente resumo de sua dissertação no prazo máximo de trinta minutos para demonstração de sua capacidade didática e para melhor conhecimento do tema por parte da audiência composta de professores, médicos, alunos, familiares e demais interessados. Seguiu-se a arguição e imediata resposta pelo candidato, sucessivamente pelos componentes da Comissão Examinadora, obedecido o tempo máximo de vinte minutos para a arguição e igual tempo para cada resposta. Terminada a etapa de arguição, reuniu-se a Comissão Examinadora em sala reservada para atribuição das notas, dos conceitos e lavratura do Parecer Conjunto necessário. Os conceitos e notas atribuídos foram: Prof. Dr. Joaquim José Gama Rodrigues: conceito "A" e equivalência "9,5"; Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias: conceito "A" e equivalência "9,5"; Prof. Dr. Julio César U. Coelho: conceito "A" e equivalência "9,5". Voltando a sala de sessão, o senhor Presidente da Comissão leu os conceitos do Parecer Conjunto, dando como final o conceito "A" e equivalência "9,5", e a recomendação de que a dissertação com o título já referido, possa ser publicada na forma final nos meios de divulgação científica adequados, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo conste, foi lavrada a presente Ata, que vai assinada pelos componentes da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. Joaquim José Gama Rodrigues

Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

Prof. Dr. Julio César U. Coelho

Dedico esta dissertação aos meus pais, pelo carinho e apoio 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 às quais agradeço:

Ao PROF. DR. ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS, orientador desta dissertação e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná, que, por acreditar, incentivar e orientar este projeto, contribuiu de forma inestimável para a minha formação profissional.

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

À acadêmica de medicina THAÍSA JONASSON, cuja dedicação foi fundamental para o desenrolar desta dissertação.

Ao engenheiro LUIZ EDUARDO CARON e ao físico SÉRGIO HENKE, do Laboratório do Instituto de Tecnologia para o Desenvolvimento da UFPR (LACTEC), por disponibilizarem o equipamento de tração utilizado nesta pesquisa.

Ao técnico SÉRGIO WECKERLIN SANTOS, do LACTEC, pela constante disponibilidade e auxílio nos testes de tração.

Aos funcionários ÉLSON DIAS DE FRANÇA, EDLAINE ARAÚJO DOS SANTOS, MARLEI BENEDITA VIEIRA RIBEIRO e JOÃO BRITTO DE FREITAS, pela assistência realizada.

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 colega de turma e amiga DR.^a PATRÍCIA STREMEL, pelo inestimável auxílio neste trabalho.

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

À ANTONIA SCHWINDEN, pelo auxílio na revisão final do texto.

Ao CENTRO DE PESQUISAS DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.

A todos os profissionais e colegas da CLÍNICA SUGISAWA, pela compreensão e apoio.

Aos colegas e amigos do HOSPITAL E MATERNIDADE SÃO PAULO DE PALMAS, especialmente a GILBERTO JOSÉ LAGO DE ALMEIDA e a RAFAEL LODEIRO MÜLLER, pelo constante apoio profissional.

Aos colegas e amigos MARCELO DE PAULA LOUREIRO, ANTONIO MORIS CURY F.º, MARCO AURÉLIO RAEDER DA COSTA e JAMES SKINOVSKI, pelas contribuições em várias fases deste trabalho.

Aos colegas e amigos PAULA SUZIN TRUBIAN e MARCELO FERREIRA, pelo auxílio na fase final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA, pela contribuição na fase inicial desta dissertação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE QUADROS.....	ix
LISTA DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1 CICATRIZAÇÃO DAS SUTURAS GASTROINTESTINAIS.....	4
2.1.1 Importância do Colágeno na Cicatrização das Sutures Gastrointestinais.....	5
2.2 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DAS SUTURAS GASTROINTESTINAIS.....	8
2.2.1 Parâmetros Clínicos.....	8
2.2.1.1 Evolução clínica no pós-operatório.....	8
2.2.1.2 Achados intra-abdominais.....	9
2.2.2 Parâmetros Mecânicos.....	10
2.2.2.1 Força de explosão (<i>Bursting Strength</i>).....	11
2.2.2.2 Força de ruptura (<i>Breaking Strength</i>).....	12
2.2.3 Parâmetros Histológicos.....	14
2.3 CARACTERÍSTICAS, MECANISMOS DE AÇÃO E PROPRIEDADES DO PANTOPRAZOL.....	16
2.4 EFEITOS DA REDUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA DO ESTÔMAGO.....	17
2.5 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ GÁSTRICA.....	22
3 MATERIAL E MÉTODO.....	24
3.1 MATERIAL.....	24
3.1.1 Animais.....	24
3.1.2 Pantoprazol.....	25

3.2	MÉTODO	26
3.2.1	Grupos de Estudo	26
3.2.2	Procedimento Cirúrgico	26
3.2.3	Morte dos Animais	28
3.3	DADOS AVALIADOS	30
3.3.1	Evolução Clínica no Pós-Operatório.....	30
3.3.2	Achados Intra-Abdominais.....	31
3.3.3	pH Intra-Gástrico	31
3.3.4	Força de Ruptura da Sutura Gástrica.....	32
3.3.5	Análise do Colágeno com a Coloração Picrosirius-red.....	35
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
4	RESULTADOS	40
4.1	PESO	40
4.2	MEDIDA DO pH INTRA-GÁSTRICO	40
4.3	FORÇA DE RUPTURA.....	42
4.4	ANÁLISE DO COLÁGENO COM A COLORAÇÃO PICROSIRIUS-RED.....	43
5	DISCUSSÃO	46
5.1	ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL	46
5.2	AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS GÁSTRICAS	49
5.3	EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE PANTOPRAZOL NA CICATRIZAÇÃO DE SUTURA GÁSTRICA	56
6	CONCLUSÕES	58
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXOS	
	ANEXO 1 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO CONTROLE QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO	67
	ANEXO 2 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO CONTROLE SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO	68
	ANEXO 3 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO PANTOPRAZOL QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO.....	69

ANEXO 4 - TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO	
PANTOPRAZOL SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO	70
ANEXO 5 - SECREÇÃO ÁCIDA DO ESTÔMAGO	71
ANEXO 6 - CARACTERÍSTICAS, MECANISMOS DE AÇÃO E PROPRIEDADES	
DOS IBP	73

LISTA DE TABELAS

1	MÉDIAS DO PESO INICIAL E PESO FINAL ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO	40
2	MÉDIAS DO PESO INICIAL E PESO FINAL DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P	40
3	MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO <i>CORPUS</i> ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO	42
4	MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO <i>CORPUS</i> DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P	42
5	MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO <i>RUMEN</i> ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO.....	43
6	MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO <i>RUMEN</i> DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P	43
7	MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO <i>CORPUS</i> NOS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO	44
8	MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO <i>CORPUS</i> NOS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO	44
9	MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO <i>RUMEN</i> DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P.....	44
10	MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO <i>RUMEN</i> DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P.....	45

LISTA DE QUADROS

1	FATORES LOCAIS CITADOS COMO INFLUENCIADORES DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS INTESTINAIS.....	5
2	FATORES GERAIS CITADOS COMO INFLUENCIADORES DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS INTESTINAIS.....	5
3	COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS.....	28
4	PARÂMETROS CLÍNICOS UTILIZADOS NO PRESENTE ESTUDO.....	30
5	ÍNDICE DE ADERÊNCIAS DE KNIGHTLY.....	31

LISTA DE GRÁFICOS

1	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE pH INICIAL.....	41
2	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE pH FINAL.....	41

LISTA DE FIGURAS

1	GAIOLA DE METAL UTILIZADA NO EXPERIMENTO E CONTROLADOR DE TEMPERATURA	25
2	DESENHO ESQUEMÁTICO DEMONSTRANDO AS RELAÇÕES ANATÔMICAS DO ESTÔMAGO DO RATO.....	27
3	CORPO DE PROVA A SER SUBMETIDO À TRAÇÃO	29
4	POTENCIÔMETRO DIGITAL UTILIZADO NO EXPERIMENTO	32
5	MÁQUINA UNIVERSAL DE ENSAIO MECÂNICO COMPUTADORIZADO, MARCA INSTRON, MODELO 4467	33
6	SEQÜÊNCIA DEMONSTRANDO ESTUDO DA TRAÇÃO EM CORPOS DE PROVA CONTENDO A SUTURA GÁSTRICA	34
7	GRÁFICO DEMONSTRANDO EVOLUÇÃO DA FORÇA DE RUPTURA DURANTE ENSAIO MECÂNICO.....	35
8	ACHADOS HISTOLÓGICOS EM MICROSCOPIA ÓPTICA COM A COLORAÇÃO DE PICROSIRIUS-RED EM SUTURA GÁSTRICA	36
9	IMAGEM CAPTADA DO MICROSCÓPIO ÓPTICO CONVERTIDA EM IMAGEM DIGITAL	37
10	IMAGEM DIGITAL ANALISADA PELO APLICATIVO IMAGE PRO-PLUS VERSÃO 4,5.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATP	- Adenosina trifosfato
C	- Grupo controle
Cl	- Cloro
cm	- Centímetro(s)
C4	- Animais do grupo C sacrificados no quarto dia de pós-operatório
C7	- Animais do grupo C sacrificados no sétimo dia de pós-operatório
EP	- Erro-padrão
EUA	- Estados Unidos da América
FMT	- Força máxima de tração
g	- Grama(s)
GH	- Hormônio de crescimento
H	- Hidrogênio
HCl	- Ácido clorídrico
HCO ₃	- Ácido carbônico
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
IBP	- Inibidor(es) de bomba de prótons
Inmetro	- Instituto Nacional de Pesos e Medidas
ImaC	- Índice de maturação do colágeno
Ipardes	- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
K	- Potássio
Kcal	- Quilocaloria(s)
kg	- Quilograma(s)
kgf	- Quilograma-força
Lactec	- Laboratório do Instituto de Tecnologia para o Desenvolvimento
mg	- Miligrama(s)
ml	- Mililitro(s)
mm	- Milímetro(s)
N	- Número
Na	- Sódio
NaOH	- Hidróxido de sódio
OH	- Hidróxido
O ₂	- Oxigênio
p	- Nível de significância estatística
P	- Grupo pantoprazol
P4	- Animais do grupo P sacrificados no quarto dia de pós-operatório
P7	- Animais do grupo P sacrificados no sétimo dia de pós-operatório

PCS	- Picosírus-red
pg	- Picrogramas
PF	- Peso final, peso no dia da morte
pH	- Potencial de hidrogênio
PI	- Peso inicial, peso no dia do procedimento cirúrgico
receptores H ₂	- Receptores de histamina
RTMI	- Resistência tênsil mínima
SAB	- Secreção ácida basal
SC	- Sutura contínua
SI	- Sutura interrompida
SMA	- Secreção máxima ácida
TECPAR	- Instituto de Tecnologia do Paraná
TGF- β	- <i>Transforming growth factor-β</i>
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
>	- Maior que
<	- Menor que
=	- Igual a
\pm	- Mais ou menos
®	- Marca registrada
%	- Porcentagem

RESUMO

PANTOPRAZOL POR VIA SUBCUTÂNEA E CICATRIZAÇÃO DE SUTURA GÁSTRICA EM RATOS

Os efeitos benéficos da redução da secreção ácida gástrica mais conhecidos são relacionados à cicatrização das lesões pépticas e ao tratamento da hemorragia gastrointestinal alta não-varicosa. Estudos experimentais enfocando os efeitos da utilização de pantoprazol por via subcutânea em sutura gástrica podem trazer subsídios importantes para formular novas alternativas de otimização da cicatrização de suturas gástricas em humanos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da administração de pantoprazol por via subcutânea na cicatrização de sutura gástrica em ratos. Foram utilizados 49 ratos Wistar machos, adultos, divididos em grupos controle e pantoprazol e subdivididos em 4 e 7 dias, de acordo com o dia de morte do animal. Todos os animais foram submetidos à incisão longitudinal do estômago e fechamento utilizando pontos seromusculares simples interrompidos. Todos os animais tiveram medição do pH intraluminal gástrico com potenciômetro digital no dia do procedimento (pH inicial) e morte (pH final). Os animais do grupo pantoprazol receberam três doses diárias de 20mg/kg pantoprazol injetável por via subcutânea. Os animais do grupo controle receberam três doses diárias isovolumétricas de solução salina a 0,9% por via subcutânea. No dia da morte foram obtidos segmentos do *corpus* e *rumen* para determinação do percentual de colágeno maduro (tipo I) e imaturo (tipo III) pela coloração com picosirius-red F3BA e para determinação da força de ruptura testada em tensiômetro computadorizado (Instron, Reino Unido). 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. Valores maiores que 1 significam predomínio de colágeno tipo I. A força de ruptura foi expressa em kgf pela variável força máxima de tração (FMT), que corresponde à força máxima atingida durante a tração. Para análise estatística foram utilizados os testes t de Student e Kruskal-Wallis e em ambos os testes o nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O pH final do grupo pantoprazol foi maior em relação ao grupo controle no 4.º dia de pós-operatório ($6,44 \pm 0,14$ vs $2,06 \pm 0,01$, $p = 0,0000$) e no 7.º dia ($5,75 \pm 0,35$ vs $1,97 \pm 0,11$, $p = 0,0000$). A FMT no *rumen* no 7.º dia de pós-operatório foi maior para o grupo pantoprazol em comparação com o grupo controle ($0,27 \pm 0,01$ vs $0,20 \pm 0,01$, $p = 0,002$). A FMT no *corpus* não apresentou diferença entre os grupos controle e pantoprazol. O IMaC no *corpus* foi maior para o grupo pantoprazol em comparação com o grupo controle no 4.º dia de pós-operatório ($0,38 \pm 0,04$ vs $0,25 \pm 0,1$, $p = 0,04$) e no 7.º dia ($0,43 \pm 0,04$ vs $0,21 \pm 0,02$, $p = 0,003$). No *rumen*, o IMaC no 7.º dia de pós-operatório foi maior para o grupo pantoprazol em comparação com o grupo controle ($0,45 \pm 0,05$ vs $0,23 \pm 0,01$, $p = 0,001$). Conclui-se que a administração de pantoprazol por via subcutânea associa-se à maior força de ruptura no *rumen* e à maior proporção de colágeno tipo I em relação ao tipo III em *corpus* e *rumen* de ratos submetidos à sutura gástrica.

Palavras-chave: Anti-ácidos, Cicatrização, Força de ruptura, Colágeno.

ABSTRACT

PANTOPRAZOLE ADMINISTERED SUBCUTANEOUSLY AND THE HEALING OF GASTRIC SUTURES IN RATS

The beneficial effects of gastric acid suppression are related to the treatment of peptic diseases and of non-variceal gastrointestinal bleeding. Experimental studies focusing the effects of acid suppression on gastric suturing can bring important contribution to formulate new alternatives in order to get optimal results in gastric suture healing in humans. The aim of this study was to evaluate the effect of pantoprazole administered subcutaneously on gastric acid suppression and on gastric suture healing in rats. Forty-nine male adult Wistar rats were used, divided into two groups (control and pantoprazole) and further divided into two subgroups (four and seven), according to the day they were killed. All animals were submitted to gastric longitudinal incisions and closed using seromuscular simple interrupted stitches. They had their gastric intraluminal pH measured at the day of the procedure (initial pH) and killing (final pH) by a digital potentiometer. The animals from the pantoprazole group received 20mg/kg subcutaneous injections of pantoprazole three times a day. The control group received isovolumetric doses of 0,9% isotonic saline three times a day. On the day of killing samples of *corpus* and *rumen* were obtained in order to determine the percentage of mature collagen (type I) and immature collagen (type III) by picosirius-red F3BA stain and to determine the breaking strength, tested in a computerized tensiometer (Instron, United Kingdom). The results obtained from the determination of collagen percentage were expressed by the CMI (collagen maturation index), what consists of a percentage of mature and percentage of immature collagen. A value greater than one for this index reflects a predominance of mature over immature collagen. The breaking strength was expressed in Kgf by the variable MTS (maximum tensile strength), which corresponds to the maximum force reached by traction. For statistical analysis, Student's t and Kruskal-Wallis' tests were applied, with the level of significance set at $p < 0,05$ for both tests. The final pH in the pantoprazole group was higher than that of the control group on the 4th postoperative (P.O.) day (6.44 ± 0.14 vs 2.06 ± 0.01 , $p = 0.0000$) and on the 7th P.O. day (5.75 ± 0.35 vs 1.97 ± 0.11 , $p = 0.0000$). The MTS in *rumen* on the 7th day P.O. was higher in the pantoprazole group as compared to the control group (0.27 ± 0.01 vs 0.20 ± 0.01 , $p = 0.002$). The MTS in *corpus* was not different between control and pantoprazole groups. The CMI in *corpus* was higher for the pantoprazole group as compared to the control group on the 4th P.O. day (0.38 ± 0.04 vs 0.25 ± 0.1 , $p = 0.04$) and on the 7th P.O. day (0.43 ± 0.04 vs 0.21 ± 0.02 , $p = 0.003$). In *rumen*, the CMI on the 7th P.O. day was higher in the pantoprazole group as compared to the control group (0.45 ± 0.05 vs 0.23 ± 0.01 , with $p = 0.001$). It is concluded that pantoprazole given subcutaneously is associated with higher breaking strength in *rumen* and higher proportion of type I as compared to type III collagen in *corpus* and *rumen* of rats submitted to gastric suturing.

Key words: Antacids, Healing, Breaking strength, Collagen.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos com a finalidade de reduzir a secreção ácida do estômago popularizou-se a partir das duas últimas décadas devido à síntese de medicamentos que apresentam como efeito redução mais efetiva da secreção ácida gástrica, inicialmente representados pelos antagonistas de receptores H_2 e, em seguida, pelos inibidores de bomba de prótons (IBP). Como consequência, foram observados diminuição do número de operações gástricas eletivas realizadas para o tratamento de doença péptica (GAMA-RODRIGUES, BRESCIANI e DEUTSCH, 1997) e aumento da utilização desses fármacos por pacientes com doença do refluxo gastroesofageano. Esses fatos contribuíram para que vários pesquisadores se interessassem pelos efeitos locais e sistêmicos causados pela redução da secreção ácida gástrica a curto e longo prazo (BLANDIZZI et al., 1995; FITZGIBBONS, PRYA e JAMIDAR, 1998; LAMBERTS, 2000 e YOSHIDA et al., 2000).

A redução da secreção ácida gástrica é citada como fator crucial na cicatrização das lesões pépticas e no tratamento da hemorragia gastro-intestinal alta não-varicosa (BURGET et al., 1990; WILDE e MCTAVISH, 1994; LANAS et al., 1995 e LAU et al., 2000), pois favorece a hemostasia e diminui a ação de enzimas proteolíticas (GREEN et al., 1978; PATCHETT e DONOGHUE, 1995 e VREEBURG et al., 2001). Em estudos com IBP têm sido demonstradas outras propriedades não relacionadas à redução da secreção ácida gástrica em si que podem contribuir para a cicatrização das lesões pépticas, como maior produção de muco pelas células epiteliais gástricas (BLANDIZZI et al., 2000).

Dentre as drogas que reduzem a secreção ácida gástrica, os IBP têm se destacado, aparecendo em praticamente todos os esquemas propostos para o tratamento da doença péptica. São os medicamentos anti-ácidos mais comercializados nos EUA e os mais potentes já sintetizados (FITTON e WISEMAN, 1996). O pantoprazol atualmente é o único IBP injetável liberado para comercialização nos EUA e tem documentação de seus efeitos em humanos e

animais (POOLE, 2001). FERRON, MCKEAND e MAYER, em 2001, descreveram modelo de estudo em ratos para verificar sua farmacocinética e seus efeitos sobre a mucosa *in vivo* e sobre a cicatrização de úlcera gástrica induzida por múltiplos agentes químicos. Vários modelos experimentais objetivando o estudo da supressão ácida em ratos foram descritos utilizando-se outros IBP por via oral, enteral, endovenosa e subcutânea. Nenhum deles utilizou pantoprazol por via subcutânea.

Embora exista destaque para os efeitos benéficos da redução da secreção ácida gástrica na cicatrização das lesões pépticas e no tratamento da hemorragia gastrointestinal alta não-varicosa, não há estudos publicados sobre os efeitos da redução de secreção ácida gástrica na cicatrização de suturas de tecido gástrico. Operações em estômago sadio têm sido atualmente muito praticadas em humanos com a finalidade do tratamento da obesidade mórbida; com isso, muitas vezes são realizadas partições gástricas permanecendo intacta praticamente toda mucosa secretora de ácido (DEITEL, 1998).

Publicações recentes sobre cicatrização de suturas gastrointestinais versam não apenas sobre as formas de se combater os fatores deletérios à cicatrização, mas também em novas alternativas para promover a cicatrização "ideal", que seria aquela na qual o processo cicatricial ocorreria em menor tempo e com melhor preservação funcional (ROBSON, STEED e FRANZ, 2001). Estudos experimentais com o intuito de verificar o processo de cicatrização de suturas gastrointestinais utilizam comumente como parâmetros resistência à força de ruptura e a determinação de colágeno (KORUDA e ROLANDELLI, 1990). Gottrup, em 1980 e em 1981, desenvolveu modelo experimental em ratos para a verificação do processo cicatricial de sutura gástrica utilizando os parâmetros de força de ruptura e de quantificação de colágeno, que ainda persistem como parâmetros confiáveis. Rabau e Dayan, em 1994, ressaltam a importância da análise do colágeno com a utilização da coloração do picrosirius-red (PCS), e o mesmo tem sido empregado em estudos experimentais com suturas intestinais e colônicas (SKINOVSKI, 2000 e COSTA, 2002).

Estudos experimentais enfocando os efeitos da redução da secreção ácida gástrica induzida por IBP nos parâmetros de força de ruptura e de análise qualitativa de colágeno em sutura gástrica podem trazer subsídios importantes para formular novas alternativas de otimização da cicatrização de suturas gástricas em humanos.

1.1 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é investigar os efeitos do pantoprazol injetável por via subcutânea na cicatrização de sutura gástrica em ratos avaliados no 4.º e 7.º dia de pós-operatório mediante a verificação dos seguintes parâmetros:

- Verificar o efeito da administração de pantoprazol injetável por via subcutânea na força de ruptura em *corpus* (epitélio gástrico glandular).
- Verificar o efeito da administração de pantoprazol injetável por via subcutânea na força de ruptura em *rumen* (epitélio gástrico não-glandular).
- Verificar o efeito da administração de pantoprazol injetável por via subcutânea na análise qualitativa do colágeno pela coloração de picrosirius-red F3BA em *corpus* (epitélio gástrico glandular).
- Verificar o efeito da administração de pantoprazol injetável por via subcutânea na análise qualitativa do colágeno pela coloração de picrosirius-red F3BA em *rumen* (epitélio gástrico não-glandular).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CICATRIZAÇÃO DAS SUTURAS GASTROINTESTINAIS

Embora muitos componentes do processo de cicatrização sejam comuns a todos os tecidos, existem variações entre os tipos de tecidos que podem alterar a velocidade e a qualidade da cicatrização.

O trato gastrointestinal apresenta características diferentes de outros tecidos e que podem influenciar no processo de cicatrização: a sua arquitetura variada, a presença de grande quantidade de microrganismos na sua luz, a influência da serosa no selamento da linha de sutura e a diminuição da perfusão intestinal pela presença de choque. Essas características determinam propriedades divergentes ao comparar-se com a cicatrização da pele, por exemplo. Primeiramente, o ganho de força na cicatrização em condições normais de suturas intestinais é mais rápido do que em suturas de pele. Segundo, a produção de colágeno a partir das fibras musculares lisas observada no trato gastrointestinal não ocorre na derme. Terceiro, a regulação da síntese de colágeno no trato gastrointestinal é diferente do observado na pele (THORNTON e BARBUL, 1997).

Jiborn, Ahonen e Zederfeldt (1978), realizando estudos de cicatrização de anastomoses de cólon de rato avaliados por parâmetros mecânicos, comentam que, em comparação com a pele, a cicatrização do cólon se processa de maneira diferente. No cólon, o ganho de força após o décimo dia é mínimo comparado ao ganho de força na pele, resultante do remodelamento e reposição de colágeno.

Adamsons e Kahan (1970) citam que o processo de cicatrização do trato gastrointestinal pode ser influenciado por diversos fatores, que podem ser divididos em fatores locais (do próprio tecido em cicatrização) e fatores gerais (do organismo).

Irvin e Goligher (1973); Savassi-Rocha e Lopes (1994) e Thornton e Barbul (1997) enumeraram diversos fatores que podem influenciar a cicatrização de suturas intestinais (quadros 1 e 2).

QUADRO 1 - FATORES LOCAIS CITADOS COMO INFLUENCIADORES DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS INTESTINAIS

FATORES CITADOS COMO BENÉFICOS À CICATRIZAÇÃO	FATORES CITADOS COMO DELETÉRIOS À CICATRIZAÇÃO
Bom suprimento sangüíneo	Tecidos mal vascularizados
Intestino sadio	Presença de doença intestinal
Ausência de tensão na linha de sutura	Tensão na linha de sutura
Sutura continente	Radioterapia prévia
Hemostasia adequada	Presença de drenos
Uso de omento para proteção da sutura	Neoplasia
	Alta carga fecal
	Obstrução distal à linha de sutura
	Ressecções extraperitoniais
	Infecção
	Trauma
	Corpo estranho

QUADRO 2 - FATORES GERAIS CITADOS COMO INFLUENCIADORES DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS INTESTINAIS

FATORES CITADOS COMO BENÉFICOS À CICATRIZAÇÃO	FATORES CITADOS COMO DELETÉRIOS À CICATRIZAÇÃO
Antiinflamatórios não-hormonais	Idade acima de 60 anos
Fator de crescimento tecidual (TGF- β)	Obesidade
Hormônio de crescimento recombinante (GH)	Desnutrição
	Avitaminoses C
	Anemia
	Sepse
	Deficiência de zinco
	Duração da cirurgia
	Transfusão sangüínea
	Hipopotassemia
	Coagulopatia
	Hemorragia de grande volume, hipotensão per-operatória
	Hipóxia
	Uso de drogas, como: corticoesteróides, antineoplásicos e imunossuppressores
	Doenças intercorrentes, como: diabetes, uremia e neoplasia maligna
	Icterícia

2.1.1 Importância do Colágeno na Cicatrização das Suturas Gastrointestinais

Em 1887, Halsted, apud Dietz (1993), ressaltou a importância do colágeno ao afirmar que a resistência mecânica do tubo digestivo está na dependência da camada colágena contida na submucosa.

O colágeno é a proteína mais abundante do tecido conectivo em fase de cicatrização. As várias diferenças na composição química do colágeno determinam as

suas funções biológicas. Foram descritas até o presente 14 isoformas (tipos) de colágeno, codificadas por um único gene. Os tipos de fibras colágenas do tecido conjuntivo são helicoidais, com uma seqüência tripeptídica repetitiva composta de glicina- X - Y, sendo X representada pela prolina e Y pela hidroxiprolina. A rica presença de glicina e aminoácidos de prolina é necessária para que uma molécula madura de colágeno assuma estrutura de tripla hélice (ROBSON, STEED e FRANZ, 2001).

O colágeno do tipo I é o mais freqüente, sintetizado pelos fibroblastos, e é mais predominante em ossos e tendões. O tipo III é mais comumente encontrado em tecidos moles como vasos sangüíneos, derme e fáscia. A derme íntegra contém aproximadamente 80% de colágeno tipo I e 20% de colágeno tipo III. Já um tecido de granulação expressa 30 a 40% de colágeno do tipo III, sendo considerado colágeno imaturo (ROBSON, STEED e FRANZ, 2001).

A degradação do colágeno se inicia precocemente e é muito ativa durante o processo inflamatório. A digestão do colágeno ocorre em ambiente extracelular e é mediada por collagenases específicas. São conhecidos quatro tipos de collagenases: as séricas (elastase, catepsina C e proteinase neutra) e as metaloproteinases. A atividade das collagenases é controlada por citocinas liberadas principalmente por células inflamatórias, endoteliais, fibroblastos e queratinócitos. A formação da matriz extracelular é, pois, resultante de um balanço entre a deposição e degradação de colágeno.

A quantificação da taxa de hidroxiprolina tecidual pode ser expressa a partir de amostras hidratadas ou desidratadas em mg por g de tecido, mg por área de tecido ou em taxa de nitrogênio (DIETZ, 1993). Madden e Peacock, em 1968, determinaram a taxa de deposição de colágeno a partir da administração de prolina radioativa em ratos submetidos à incisão na pele. Observaram que a taxa de deposição de colágeno foi máxima ao redor do 14.º dia. Esses autores relatam que a quantificação das taxas de hidroxiprolina tecidual não fornece informações sobre as taxas de síntese ou destruição de colágeno e ressaltam a importância da utilização de técnicas que permitam o estudo do metabolismo do colágeno.

A concentração de colágeno e a resistência mecânica de anastomoses intestinais exibem diferentes padrões dependendo da fase de cicatrização. Cronin, Jackson e Dunphy, em 1968, realizaram estudo experimental com ressecção e anastomose colônica em ratos, comparados a grupo controle, utilizando como parâmetros a análise quantitativa de colágeno e a força de explosão. Observaram que durante os três primeiros dias da cicatrização ocorreu decréscimo da concentração de colágeno de 40% até 2,5 centímetros próximo da anastomose. Durante os dois dias seguintes, embora tenha sido verificado que a força de explosão encontrava-se próxima do grupo controle, não havia alteração significativa na taxa de concentração de colágeno. A partir do quinto dia a concentração de colágeno aumentou progressivamente até o décimo dia, atingindo concentrações próximas do grupo controle, enquanto a força de explosão apresentou valores bem acima do grupo controle.

Existe controvérsia na correlação entre a quantificação das taxas de hidroxiprolina tecidual com a resistência mecânica de anastomoses intestinais. Koruda e Rolandelli (1990), em artigo de revisão sobre estudos experimentais de cicatrização de anastomoses colônicas em animais, ressaltam que nunca houve significância estatística da correlação direta entre a medida da taxa de hidroxiprolina e a resistência mecânica das anastomoses nos trabalhos publicados até aquela data. Esses autores citam que tanto a quantidade como a qualidade do colágeno, representada pela sua propriedade de entrelaçamento, determinam maior ou menor resistência mecânica da anastomose. Assim, a característica da cicatrização de uma sutura intestinal poderia ser melhor definida pela determinação da proporcionalidade da presença de colágeno imaturo, pouco entrelaçado, e de colágeno maduro, bastante entrelaçado.

2.2 MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DAS SUTURAS GASTROINTESTINAIS

As anastomoses do aparelho digestório em cirurgia experimental em animais 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).

2.2.1 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 (VIZZOTTO JUNIOR, 2001; COSTA, 2002).

Esses parâmetros indicam, direta ou indiretamente, a ocorrência de deiscência anastomótica, que reflete alteração na cicatrização da anastomose.

2.2.1.1 Evolução clínica no pós-operatório

O ganho ou perda de peso é considerado parâmetro clínico e nutricional que interfere na avaliação das anastomoses intestinais. A perda de peso no peri-operatório pode indicar indiretamente desnutrição e, conseqüentemente, determinar deficiência na cicatrização da anastomose.

Leite et al., em 1993, avaliaram a influência da desnutrição na cicatrização de anastomose do cólon distal em ratos. Os animais foram operados e divididos em: Grupo I (controle), animais que receberam dieta com 20% de proteína, e Grupo II (experimental), animais que receberam dieta com 2% de proteína. Foram realizados estudos de força de ruptura, dosagem do colágeno tecidual e relação hidroxiprolina/proteína tecidual no 4º dia, 7º dia, 14º dia e 21º dia de pós-operatório.

Os autores observaram que os animais do grupo II apresentaram força de ruptura significativamente menor ($p < 0,01$) comparado ao grupo I. A concentração de colágeno foi menor no grupo II, porém não houve significância estatística. Como conclusão, os autores afirmaram que a desnutrição protéica apresentou efeito deletério na cicatrização do cólon distal do rato.

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).

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).

2.2.1.2 Achados intra-abdominais

A formação de aderências intra-abdominais ocorre devido à resposta inflamatória em função do manuseio de vísceras abdominais e da cavidade peritoneal durante o procedimento cirúrgico. A presença de vazamento de conteúdo intestinal por deiscência anastomótica também pode estimular a formação de aderências. Um método de sistematização para a avaliação de aderências intra-abdominais foi proposto por Knighthly, Agostino e Cliffton, em 1962, e utilizado por Vizzoto Junior, em 2001 e Costa, em 2002. Esses autores atribuíram índices para caracterizar cada nível de intensidade de aderências, possibilitando, assim, sua aferição e a comparação entre os diversos grupos.

A estenose pode ocorrer devido à técnica inadequada, como, por exemplo, a confecção em vários planos de sutura ou por demasiado processo inflamatório, levando a espessamento da sutura. Essa complicação pode influir na medida de pressão de ruptura e tensão de explosão (KORUDA e ROLADELLI, 1990 e BRASKÉN, 1991). As deiscências de sutura precoces (ao redor do terceiro dia) podem ocorrer também por técnica inadequada, quando os bordos de um segmento da sutura não

foram adequadamente aproximados permitindo extravasamento de conteúdo intestinal para a cavidade livre.

2.2.2 Parâmetros Mecânicos

As anastomoses intestinais sofrem influências de várias forças mecânicas atuando em direções e intensidades diferentes. A resistência de uma anastomose intestinal à força mecânica é fator fundamental para que não ocorra cicatrização inadequada e, conseqüentemente, disjunção da mesma.

Em 1929, Howes, Sooy e Harvey elaboraram um dos primeiros estudos que procuraram sistematizar parâmetros mecânicos para avaliar a resistência de sutura em diversos tecidos. Esses autores realizaram testes de força de ruptura em pele, fáscia, músculo e estômago de cães e verificaram que entre os primeiros quatro e seis dias de pós-operatório a resistência à tração se manteve quiescente (*lag phase*), aumentando progressivamente a resistência até 10 a 14 dias, caracterizando a fase de fibroplasia.

Segundo Van Winckle (1969) e Koruda e Rolandelli (1990), existem variáveis que podem influenciar a interpretação dos resultados obtidos com relação aos parâmetros acima mencionados: remoção dos fios de sutura, elasticidade do tecido, o fato de o estudo ter sido realizado com a anastomose *in situ* ou se a mesma foi extraída, a maneira como o raio da anastomose foi medido (durante ou depois da distensão), o local de ruptura do segmento a ser estudado e se ocorreu ruptura parcial ou total da anastomose.

O tipo de aparelho a ser utilizado também pode influenciar a medida de força de ruptura. Naresse et al., em 1987, desenvolveram aparelho para medida da força de ruptura, o qual foi utilizado para estudo de cicatrização de anastomoses intestinais em cães. Os autores concluíram que o aparelho apresentou precisão de medida de 98%, sendo considerado instrumento adequado para estudos de cicatrização intestinal. Vizzotto Junior (2001); Vizzoto Junior et al. (2002); Costa

(2002); Costa et al. (2003) e Skinovsky (2000) utilizaram instrumento universal de ensaio mecânico computadorizado com garras de pressão pneumática e sistema eletrônico de aquisição de dados, o que permitiu que tração uniforme e constante fosse aplicada ao tecido a ser estudado.

Na avaliação da resistência das anastomoses intestinais, dois parâmetros podem ser obtidos: força de explosão e força de ruptura.

2.2.2.1 Força de explosão (*Bursting Strength*)

Este método permite avaliar a resistência da anastomose a uma força centrífuga de direção múltipla, representada pela pressão intraluminal. É considerado por alguns autores como o método que avalia com mais fidelidade as forças que naturalmente atuam sobre as suturas intestinais (KORUDA e ROLADELLI, 1990).

A avaliação é feita no segmento do intestino onde foi realizada a anastomose, sendo que esta localiza-se no meio do segmento. Uma das extremidades é ocluída e na outra se conecta uma bomba de insuflação. Por meio dessa extremidade infunde-se líquido, ou mais comumente, ar atmosférico, até que ocorra vazamento na anastomose. Esse método pode ser aplicado no animal vivo anestesiado, sem rompimento das aderências ou no segmento de intestino ressecado; os resultados de pressão serão diferentes nos dois casos, porém ambos são aceitos e utilizados.

Duas variáveis podem ser obtidas a partir desse método: a pressão de explosão (*Bursting pressure*) e a tensão de explosão (*Bursting wall tension*) (JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978). A pressão de explosão é a medida da pressão intraluminal no momento da explosão e a tensão de explosão é a medida da tensão circular da anastomose no momento da explosão. A diferença entre a tensão de explosão e a pressão de explosão é que a tensão leva em consideração o raio interno da alça intestinal no local da anastomose (Lei de Laplace – $T=PR$, onde T é a tensão, P é a pressão e R o raio) (JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978).

2.2.2.2 Força de ruptura (*Breaking Strength*)

Esta medida avalia a resistência da anastomose a forças de direção longitudinal, representada pela tração dos segmentos em direção oposta. Esse método foi inicialmente utilizado para investigar a cicatrização de suturas em tendão e pele (JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978). De acordo com a descrição de Jonsson, Jiborn e Zederfeldt (1983), o método de força de tração consiste na fixação das extremidades do segmento intestinal ao aparelho seguido de tração até que ocorra a ruptura do segmento no local onde se encontra a anastomose. Essa força pode ser exercida com aumento contínuo ou intermitente e pode ser utilizado um segmento de tecido contendo a sutura ou a anastomose íntegra.

Van Winkle, em 1969, referiu a existência de duas variáveis que seriam definidas com os termos *tensile strength* e *breaking strength*. *Tensile strength* seria a medida de força por área de secção e fornecida em quilogramas por cm² ou libras por polegada². *Breaking strenght* seria a força necessária para ocorrer a ruptura de determinado tecido, independente de sua dimensão. Esse autor adverte para a importância da dimensão do tecido nos estudos mecânicos de tração. Adamsons e Kahan (1970) realizaram estudo de força de ruptura em estômago, pele e músculo em coelhos e utilizaram uma variável, *tensile strength*, considerando a espessura, largura e comprimento do tecido, determinando valores de força de ruptura por unidade de área de secção. Esses autores concluíram que essa variável é importante para se comparar a força de ruptura em diferentes tipos de tecidos.

Gottrup, em 1980, refere a utilização de outra variável, a energia de ruptura (*breaking energy*), que seria a força de ruptura pela distância de estiramento do tecido. Esse autor considera importante a propriedade de estiramento de um tecido, pois esta representa uma diferente habilidade do tecido para resistir a forças de ruptura.

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 (grupo SC) e outro com ressecção de cólon e anastomose com sutura interrompida (grupo SI). Nesse 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 SC atingiu 57% e o grupo SI atingiu 46% da força de ruptura do grupo controle. Essas diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas. Já no vigésimo oitavo dia de pós-operatório os valores correspondentes foram de 75% e 54%, respectivamente para o grupo SC e SI, com diferença estatisticamente significativa. Comparando esse estudo com o estudo utilizando 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 após pelo menos quatro semanas de pós-operatório, segundo os autores.

Em estudo experimental em ratos visando comparar a tensão de explosão com a força de ruptura em anastomoses de cólon, Ikeuchi et al., em 1999, realizaram dois ensaios em cada segmento contendo uma anastomose; inicialmente foi medida a tensão de explosão, em seguida foi ocluído o orifício onde ocorreu o extravasamento com cianoacrilato e finalmente foi medida a força de ruptura. A partir dos ensaios mecânicos de força de ruptura duas variáveis foram obtidas: uma denominada resistência tênsil mínima (MITS), considerada a primeira queda transitória na curva de força de tração (significando o início da ruptura da

anastomose) e outra denominada força máxima tênsil (MATS), considerada a força máxima necessária para a ruptura completa da anastomose. Comparando as variáveis de força de ruptura e força de explosão, os resultados obtidos não mostraram correlação entre as forças no pós-operatório precoce, isto é, até o terceiro dia. Após essa fase, pôde ser demonstrado aumento significativo da correlação entre as variáveis. Os autores concluem que a falta de correlação entre força de explosão e ruptura nos primeiros três dias de pós-operatório decorre do fato de que, ao se realizar manualmente uma anastomose, pequenas áreas onde os pontos de sutura foram fixados podem se apresentar mais vulneráveis por ocasião da frouxidão ou excesso de força na confecção do nó, levando a escape precoce por essa área, acarretando valores menores para a força de explosão, enquanto uma força maior de ruptura seria necessária para ocorrer o rompimento das outras áreas da anastomose. Sendo assim, a força de explosão seria o melhor método para se avaliar a integridade e os aspectos técnicos nos primeiros três a quatro dias de pós-operatório de uma anastomose, enquanto a força de ruptura seria o método mais adequado para se avaliar os aspectos biológicos que possam influenciar a resistência de uma anastomose.

Vizzoto Junior (2001), em dissertação, estudou a influência da cisplatina sobre a cicatrização de anastomoses de cólon em ratos testadas pela força de ruptura utilizando-se o aparelho da marca Instron (modelo 4467) em ensaio mecânico computadorizado. Foram obtidas variáveis como força máxima de tração (correspondente a MATS descrita acima) e a força de ruptura completa. Essas variáveis foram consideradas eficazes para avaliação da resistência das anastomoses intestinais

2.2.3 Parâmetros Histológicos

O parâmetro histológico permite avaliar a presença e o arranjo de estruturas microscópicas envolvidas no processo de cicatrização, como, por

exemplo, células e matriz extracelular. É parâmetro muito empregado em estudos experimentais, porém é subjetivo e sujeito a erros de interpretação. É importante, então, que se utilizem métodos que possibilitem extrair dados passíveis de quantificação para que seja factível realizar comparações e avaliações do processo de cicatrização.

Dentre as técnicas histológicas atuais de coloração para o colágeno, a técnica que utiliza o corante sirius red F3BA destaca-se pela maior seletividade para tecido conjuntivo e por ser mais adequada para a leitura em microscopia de luz polarizada (SWEAT, PUCHTLER e ROSENTHAL, 1964). A adição de ácido pícrico previne a coloração de estruturas que não contenham colágeno (JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI, 1979). Na coloração PCS, a reação do corante com as fibras de colágeno determinam disposição paralela das moléculas do corante em relação às fibras colágenas, aumentando a sua birrefringência. Esta apresenta diferentes padrões de cores e tonalidades e correlaciona-se com o tipo de colágeno, permitindo a diferenciação das fibras colágenas em tipo I e tipo III (JUNQUEIRA, MONTES e SANCHEZ, 1982). Em estudo conduzido por Dayan et al., em 1989, comparando vários tipos de fibras colágenas purificadas de espessuras diferentes pelo método PCS, foi observado 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 (imaturado). 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 intestinais (RABAU et al., 1994; SKINOVSKI, 2000 e COSTA, 2002).

2.3 CARACTERÍSTICAS, MECANISMOS DE AÇÃO E PROPRIEDADES DO PANTOPRAZOL

O primeiro IBP foi lançado em 1989 e desde então tornou-se uma das classes de medicamentos mais prescritas na prática clínica (Anexo 6). O pantoprazol foi o primeiro IBP a ser comercializado na forma injetável nos EUA. Em humanos, a meia-vida plasmática com a injeção de 40mg de pantoprazol é de 1 hora (média entre 0,8 e 1,3 horas), porém o efeito antiácido torna-se mais estável após o terceiro dia de administração do medicamento. Noventa e oito por cento do medicamento circulante é ligado a proteínas plasmáticas e sua meia-vida média de eliminação é de 1,1 horas. Embora necessite de formulações entéricas para a administração oral, esse medicamento é mais estável em condições de pH mais alto (entre 3,5 e 7,4), comparado ao omeprazol, conferindo potência três vezes maior do pantoprazol em condição de pH neutro ou pouco acidificado. O pantoprazol não tem sua farmacocinética alterada em múltiplas dosagens diárias. Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos ou com insuficiência renal. Em pacientes com cirrose hepática não-compensada, o tempo de meia-vida plasmática pode prolongar-se em até sete a nove horas. Não existem dados sobre a farmacocinética em pacientes abaixo de 18 anos (POOLE, 2001).

A inibição da secreção ácida gástrica após repetidas administrações da formulação oral de pantoprazol em humanos é dose-dependente entre as doses de 20mg e 60mg ao dia, com mínima adição de potência após a administração de doses entre 80 e 120mg (FITTON e WISEMAN, 1996).

Ferron, Mckeand e Mayer, em 2001, propuseram modelo farmacodinâmico em ratos e humanos, utilizando em ratos dose intravenosa de 1,15mg/kg de pantoprazol e demonstraram que houve inibição completa da secreção ácida gástrica, com retorno gradual em 8 a 12 horas da secreção ácida basal.

Blandizzi et al., em 2000, realizaram estudo comparativo entre pantoprazol com omeprazol para investigar o efeito protetor gástrico na indução de lesão gástrica

por etanol em ratos. Após instilar uma mistura de etanol na cavidade gástrica e administrar pantoprazol intraduodenal, os ratos foram submetidos a eutanásia e a estudos histomorfométricos, análise do muco gástrico, da secreção ácida gástrica e de outros fatores endógenos protetores da mucosa gástrica. Os autores relataram que o uso do omeprazol e do pantoprazol diminuiu a incidência de lesões mais profundas induzidas por etanol no epitélio gástrico, aumentou a produção de muco gástrico e diminuiu a concentração ácida do suco gástrico quando comparado ao grupo controle. Como conclusão, os autores relatam que o efeito protetor gástrico do pantoprazol não ocorre somente devido à supressão ácida, mas também em função do aumento da produção de muco gástrico. Sugerem, ainda, que existe evidência de que outros fatores endógenos, como aumento da produção de prostaglandinas e de componentes sulfidrílicos na mucosa gástrica, possam contribuir para o efeito protetor gástrico do pantoprazol.

2.4 EFEITOS DA REDUÇÃO DA SECREÇÃO ÁCIDA DO ESTÔMAGO

A secreção ácida gástrica é controlada por estímulos que excitam ou inibem, atuando em todas as fases fisiológicas da secreção gástrica: repouso, cefálica, gástrica e intestinal (LLOYD e DEBAS, 1994). Várias situações podem suprimir a secreção gástrica. A gastrite crônica atrófica, com ou sem anemia perniciosa, é uma doença cuja atrofia do epitélio gástrico leva à hipocloridria ou acloridria, facilitando a proliferação bacteriana, reduzindo a absorção de ferro e propiciando a hiperplasia de células *enterochromaffin-like*. Outras doenças também podem cursar com hipocloridria, como o hipoparatiroidismo, tumores pancreáticos endócrinos, câncer gástrico e úlcera gástrica. Ressecções parciais do estômago e vagotomia também reduzem a secreção gástrica (FELDMAN, 2002). A utilização crônica de medicamentos com potente efeito redutor da secreção gástrica para o tratamento de doenças pépticas tem contribuído para um aumento acentuado do contingente de pacientes com hipocloridria ou acloridria observados na prática clínica.

Fitzgibbons, Prya e Jamidar (1998) discorreram, em editorial, sobre os efeitos da redução prolongada da secreção ácida gástrica em pacientes utilizando IBP. As conseqüências observadas por vários autores citados nesse artigo foram aumento da ocorrência de pólipos gástricos benignos, hiperplasia de células endócrinas gástricas, aumento da incidência de gastrite atrófica e alteração na distribuição da bactéria *H. pylori* no estômago. A hipergastrinemia observada nos pacientes com hipocloridria decorrente da redução da secreção ácida gástrica tem sido implicada como importante fator trófico sobre a mucosa gástrica, levando à proliferação exacerbada de células que contêm receptores para gastrina.

Ainda nesse artigo, os autores relataram que a utilização de IBP pode elevar a gastrina sérica em duas vezes em relação ao nível basal, podendo atingir nível de 150-200pg/ml, porém raramente atingindo nível observado nos pacientes com anemia perniciosa. Tumores gástricos endócrinos foram observados em estudos com ratos utilizando altas doses de IBP, mas não foi reportado aumento da incidência em pacientes utilizando o medicamento. A ocorrência de hiperplasia de células endócrinas gástricas foi observada em 29% dos pacientes após cinco anos de tratamento com lansoprazol em comparação com os 3% observados nos pacientes antes do tratamento, conforme estudo de (EISSELE et al., 1997).

Hunt, em 1988, em uma revisão, discorre sobre os efeitos moduladores da acidez gástrica ante a proliferação bacteriana e a secreção de gastrina. O efeito bactericida é maior com pH abaixo de 3,0, e a diminuição da secreção ácida predispõe à proliferação de grande variedade de bactérias. A acloridria associada à anemia perniciosa pode levar à hipergastrinemia, com valores de gastrina acima de 20 vezes o observado em indivíduos normais. Com o uso de medicamentos antiácidos os valores de gastrina podem elevar-se em 2 a 5 vezes comparados a grupos controle. A hipergastrinemia associada à anemia perniciosa pode ocasionar a hiperplasia de células *enterochromaffin-like* e, como conseqüência, a carcinogênese.

Theisen et al., em 2000, realizaram estudo com pacientes portadores de doença do refluxo em uso prolongado de inibidores de bomba de prótons. Trinta

pacientes utilizando IBP por no mínimo 30 dias (grupo experimental) foram comparados a 10 pacientes que estavam sem IBP por no mínimo duas semanas (grupo controle). Verificaram que ocorre contaminação bacteriana do suco gástrico, e esta está relacionada ao aumento da produção de ácidos biliares não-conjugados nesses pacientes. A superproliferação bacteriana (definida pela presença de mais de 1000 bactérias/ml) foi encontrada em 11 pacientes do grupo experimental e em um paciente do grupo controle. O valor médio de pH encontrado no grupo experimental com superproliferação bacteriana foi de 5,3; os pacientes sem proliferação bacteriana apresentaram pH de 2,6. O grupo controle apresentou valor médio de pH de 3,5. A superproliferação bacteriana ocorreu apenas nos pacientes com pH acima de 3,8. A proporção de ácidos biliares conjugados e não-conjugados (quantificados por análise cromatográfica) mudou de 4:1 em pacientes sem superproliferação bacteriana para 1:3 em pacientes com superproliferação bacteriana.

Outra consequência observada da redução da secreção ácida gástrica é o efeito hemostático. Green Jr. et al. (1978), em estudo para verificar o efeito da concentração de íons hidrogênio e pepsina nos mediadores plasmáticos e celulares da coagulação *in vitro*, constataram que a coagulação sangüínea foi extremamente sensível ao aumento na concentração de íons hidrogênio. Nesse estudo demonstraram que em soluções de pH 5 a 5,5 contendo pepsina ocorreu inibição da agregação plaquetária, bem como dissolução de agregados plaquetários estáveis. Os autores comentam que o efeito de tamponamento realizado pelo coágulo na hemorragia gástrica pode não ser efetivo para manter o pH gástrico em nível adequado para manter a integridade hemostática. Essa integridade é mais afetada na superfície mucosa gástrica, na qual a produção e concentração de ácido e pepsina são máximas, propiciando a destruição de aglomerados plaquetários e de fibrina e a episódios de recidiva do sangramento.

Vreeburg et al., em 2001, realizaram estudo com 35 pacientes, cujas biópsias gástricas foram utilizadas para análises de parâmetros bioquímicos objetivando o estudo da atividade fibrinolítica. Foram comparados 25 pacientes que

apresentaram hemorragia digestiva alta com seis pacientes controle. Nos pacientes que utilizaram medicação para redução da secreção ácida gástrica antes do episódio hemorrágico, foi observada menor atividade fibrinolítica em comparação com pacientes sem o uso prévio de medicação. Esse efeito da redução da secreção ácida gástrica na atividade fibrinolítica também foi confirmado em nove pacientes antes e após a infusão de ranitidina. Os autores concluem, então, que a redução da secreção ácida gástrica reduz a ativação de fibrinólise, contribuindo para a formação de coágulo na hemorragia digestiva alta.

Patchett e Donoghue, em 1995, realizaram estudo com o objetivo de avaliar os efeitos da redução da secreção ácida gástrica e de agentes farmacológicos no suco gástrico na coagulação e fibrinólise. Utilizaram um tromboelastógrafo, aparelho mecânico que permite a monitorização visual do plasma e sangue durante todas as fases da coagulação e fibrinólise. A amostra de suco gástrico foi coletada de pacientes submetidos à endoscopia e refrigerada. Essas amostras foram alcalinizadas com solução de hidróxido de sódio até atingirem um pH de 4 ou misturadas a agentes farmacológicos. Amostras de ácido hidrocloreídrico e solução salina isotônica foram utilizadas como controle. Os resultados demonstraram que a acidez da solução isoladamente não apresentou efeitos deletérios significativos da formação do coágulo. Os autores sugerem que um fator dependente do suco gástrico, como a protease gástrica, participe nos efeitos observados nesse estudo, como atraso na formação do coágulo, redução de qualidade do coágulo formado e aumento da fibrinólise. Entretanto, a alcalinização do suco gástrico demonstrou ser efetiva na reversão desses efeitos deletérios na hemostasia. Os autores concluem que a redução da secreção ácida gástrica do suco gástrico tem um papel importante no tratamento da hemorragia digestiva alta.

Cash (2002), em estudo enfocando o princípio da medicina baseada em evidências, afirma que a redução da secreção ácida gástrica proporciona significativa diminuição da ocorrência de sangramento recorrente em pacientes com hemorragia digestiva alta causada por úlcera péptica submetidos a tratamento endoscópico.

Fennerty, em 2002, acrescenta que a manutenção de pH gástrico acima de 6,0 é mais eficaz no controle da coagulação, reduzindo, assim, ocorrência de sangramento recorrente por doença péptica. Os IBP teriam efeito mais duradouro e eficaz na manutenção desse pH elevado, comparados aos antagonistas de receptores H_2 .

A cicatrização das lesões pépticas está diretamente relacionada à redução da secreção ácida gástrica. Existe um conhecido aforisma creditado a Schwartz que diz: "Sem ácido não há úlcera", refletindo o conceito que serviu por décadas como base do tratamento das doenças pépticas (RAIA, GARRIDO JUNIOR e MELLO, 1988).

Burget, Chiverton e Hunt (1990) selecionaram 21 ensaios clínicos de sete autores diferentes para estudo de meta-análise com o objetivo de estabelecer a relação entre a redução da secreção ácida gástrica e a cicatrização de úlcera péptica. Nesse estudo, demonstraram a importância da redução da secreção ácida gástrica na cicatrização da úlcera duodenal, observando correlação significativa entre a cicatrização da úlcera, o grau, a duração da redução da secreção ácida gástrica e o tempo de tratamento. Baseados no conceito de que a atividade proteolítica do suco gástrico tem o seu efeito máximo com pH entre 1,8 e 3,2, observou-se que os pacientes que mantiveram o pH gástrico acima de 3 por período de 18 a 20 horas apresentaram cicatrização mais precoce da úlcera.

A redução da secreção ácida gástrica com a utilização de antiácidos tem sido benéfica no tratamento clínico de fístulas gástricas, reduzindo o débito da fístula (CHUNG e WANEBO, 1996), e no pós-operatório de cirurgias sobre o pâncreas, reduzindo o volume de estase gástrica (TOYOTA et al., 1998). Na síndrome de intestino curto, a redução da secreção ácida gástrica reduz a incidência de lesões pépticas causadas pela hipergastrinemia observada nesses pacientes (DUDRICK, ZARIF e LATIFI, 1996). O tratamento com doses elevadas de IBP tem sido empregado no controle clínico da síndrome de Zollinger–Ellison, que cursa com hipergastrinemia e produção excessiva de ácido (METZ, 2000).

2.5 MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ GÁSTRICA

Múltiplos métodos para determinação da acidez gástrica têm sido descritos, com variações de acordo com a maneira da coleta do material a ser analisado, o tipo de medidor utilizado e a periodicidade da leitura. Dentre os métodos de coleta do conteúdo gástrico descritos na literatura para determinação do pH em ratos envolvendo procedimento cirúrgico no estômago dos animais, são citados os procedimentos de ligadura pilórica, derivação gástrica e gastrostomia (MAITRYA, 1967; JOHNSON e FJELD, 1971; BORELLA e HERR, 1971; e DAI e OGLE, 1972).

Salim, em 1988, conduziu estudo experimental em ratos com o objetivo de comparar dois modelos de estudo de secreção ácida, a saber: a ligadura pilórica e a derivação gástrica. O procedimento de derivação gástrica consistiu em adaptar uma bolsa coletora no canal pilórico e ligadura do coto distal. Observou-se que a derivação gástrica apresentou menor ocorrência de ulceração gástrica ($p < 0,001$) e menor secreção de íons hidrogênio ($p < 0,001$), possivelmente, segundo os autores, devido à menor distensão gástrica. Winship e Shuck, em 1973, descreveram modelo experimental para a obtenção contínua da secreção ácida gástrica do rato com ligadura pilórica utilizando uma câmara para a medição do pH acoplada à mucosa gástrica. A leitura era limitada para duas a quatro horas contínuas.

Dentre os medidores comumente utilizados, existem corantes indicadores na forma de papéis indicadores ou líquidos indicadores, como o tornassol, a fenolftaleína e o fenol vermelho, que alteram a coloração conforme a concentração de íons hidrogênio, e a leitura é realizada por comparação da cor resultante com uma tabela graduada (LEHNINGER, 1993). Em estudo em camundongos, com o objetivo de verificar a resposta da utilização de histamina na secreção ácida gástrica, Helander, em 1970, utilizou papéis indicadores para medida de pH. Esses papéis eram cortados em tiras, e estas colocadas em contato com a mucosa gástrica. Os valores de pH para camundongos em jejum, sem a aplicação de histamina, variaram entre 2,0 e 1,0.

Outro medidor é o potenciômetro digital, que fornece valores de pH ao mergulhar-se a extremidade de eletrodo de vidro especial, que é relativamente sensível à concentração de íons H, mas insensível à concentração de Na, K, e outros cátions na substância a ser pesquisada (LEHNINGER, 1993). É o método mais preciso e recomendado para a leitura do pH (VALENZUELA et al., 1967). Klopper, em 1973 e em 1975, utilizou potenciômetro digital para a leitura de pH da mucosa de estômago em cães, porém não foram identificadas na literatura medições de pH com potenciômetro digital em estômago de ratos.

A quantificação da acidez gástrica é determinada pela quantidade de íons H presentes na amostra e pode ser expressa em unidades pH ou em H ($-\log \text{pH}$) (Anexo 5). Fatores como temperatura (MAITRYA, 1967), diluição da amostra e utilização de diferentes medidores influenciam no resultado da leitura da amostragem. A temperatura não deve apresentar variações entre amostras, assim como diluições com outras substâncias (restos alimentares, água e sangue) com maior ou menor pH podem atuar como substâncias-tampão, alterando a leitura do pH (LEHNINGER, 1993).

3 MATERIAL E MÉTODO

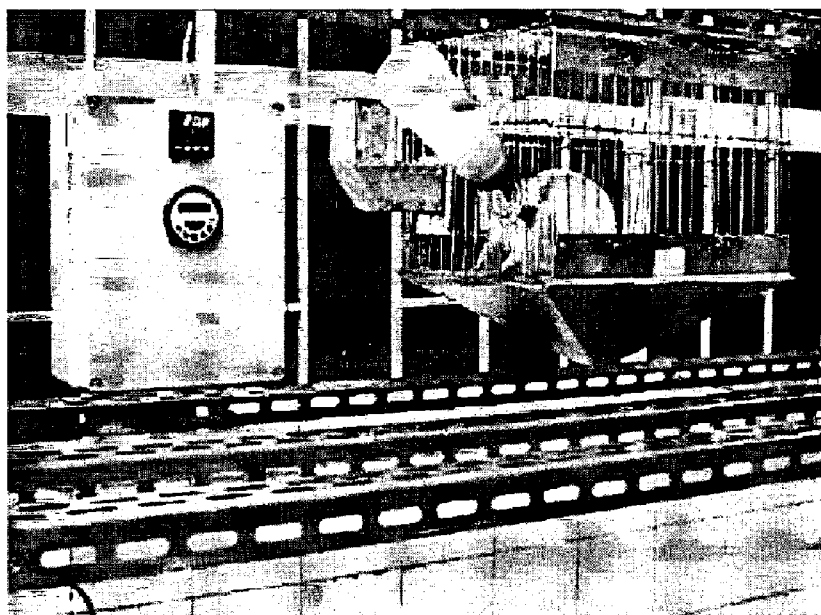
As normas técnicas utilizadas neste trabalho seguiram as orientações do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (Ipardes) contidas nas Normas para Apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná de 2000. Utilizou-se a *Nomina Anatomica Veterinaria*, 1975.

3.1 MATERIAL

3.1.1 Animais

Foram utilizados 60 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), adultos, com peso variando entre 248 e 372 gramas, provenientes do biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná (Tecpar). Os animais foram reunidos em grupos de quatro e acomodados em caixas de polipropileno forradas com serragem até o início do experimento, quando foram transferidos e alojados individualmente em gaiolas de metal, cujo fundo com grade e anteparo evitou a ocorrência de coprofagia e possibilitou a coleta diária de restos de ração e fezes (figura 1). Durante o período de aclimação de sete dias, receberam água *ad libitum* e ração para ratos (NUVILAB-CR1[®], Nuvital, Curitiba, Paraná). As condições ambientais do laboratório foram controladas eletronicamente (Cronomat[®], Mallory do Brasil, São Paulo), mantendo-se temperatura de aproximadamente 22 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.

FIGURA 1 - GAIOLA DE METAL UTILIZADA NO EXPERIMENTO E CONTROLADOR DE TEMPERATURA



3.1.2 Pantoprazol

O medicamento Pantoprazol (Pantozol[®], Altana Pharma, São Paulo) foi utilizado na forma injetável e conservado em temperatura inferior a 10 graus Celsius, sendo que cada ampola continha 40mg de pantoprazol liofilizado. Para a preparação do medicamento utilizou-se diluente (água destilada) fornecido pelo fabricante. Foram administradas doses de 6mg com diluição de 8mg/ml (volume aproximado por aplicação de 0,75ml) por via subcutânea na região dorsal. Em cada animal foram aplicadas três doses diárias (20mg/kg de pantoprazol em cada dose), perfazendo um total de 60mg/kg de pantoprazol por dia. A primeira dose foi ministrada no per-operatório, e as doses subseqüentes foram ministradas às 7 horas, às 15 horas e às 23 horas.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Grupos de Estudo

Após sete dias de aclimação, os ratos foram pesados e divididos em dois grupos: grupo controle (C) e grupo pantoprazol (P). Esses dois grupos foram subdivididos em quatro dias e sete dias, de acordo com o dia de morte do animal.

O Grupo C 4 - Controle- (N=15) recebeu ração para ratos, água *ad libitum* e três injeções diárias de 0,75ml de solução salina isotônica a 0,9% subcutânea em região dorsal por quatro dias no pós-operatório.

O Grupo C 7 - Controle- (N=15) recebeu ração para ratos, água *ad libitum* e três injeções diárias de 0,75ml de solução salina isotônica a 0,9% subcutânea em região dorsal por sete dias no pós-operatório.

O Grupo P 4 - Pantoprazol (N=15) recebeu ração para ratos, água *ad libitum* e três injeções diárias de 0,75ml de pantoprazol na dose de 20mg/kg subcutâneo na região dorsal por quatro dias no pós-operatório.

O Grupo P 7 - Pantoprazol (N=15) recebeu ração para ratos, água *ad libitum* e três injeções diárias de 0,75ml de pantoprazol na dose de 20mg/kg subcutâneo na região dorsal por sete dias no pós-operatório.

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.

Per-operatório:

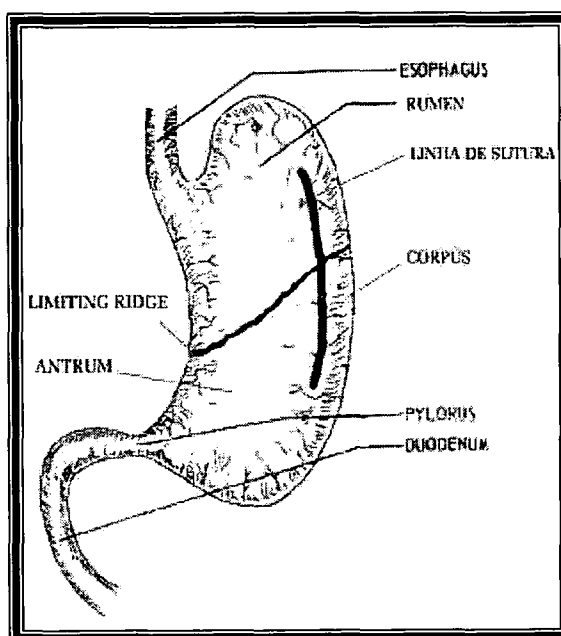
Anestesia: para indução anestésica foi escolhida a via inalatória, utilizando-se éter etílico comercial em sistema fechado de campânula, e para manutenção do plano anestésico foi utilizado hidrato de cloral 10% na dose de 400mg/kg intraperitoneal.

Ato cirúrgico: após a anestesia, os animais foram pesados. A seguir, foi realizada tricotomia abdominal ampla e fixação do animal à mesa cirúrgica por meio

de elásticos, com os membros em extensão. Por meio de incisão abdominal ampla na *línea mediana ventralis*, de cerca de 4cm, foi obtido acesso ao *cavum abdominis*, inspeção e exposição do *gaster* do rato. Foi identificada a *limiting ridge*, e nesse local foi realizada abertura de 3mm na *curvatura ventriculi major*, possibilitando a introdução de 10mm da extremidade do eletrodo em direção ao *rumen* para a medição do pH. Simultaneamente, um sensor de temperatura foi alocado no *cavum abdominis* para determinar a temperatura corpórea do animal.

Esse procedimento foi realizado com o cuidado para não haver mistura com sangue. O valor de pH foi anotado após aguardado 10 segundos para a estabilização da leitura no potenciômetro. Na seqüência, foi ampliada a incisão em direção ao *rumen* no sentido cranial e também no sentido caudal por 15mm, correspondendo à incisão de aproximadamente 30mm de extensão (figura 2).

FIGURA 2 - DESENHO ESQUEMÁTICO DEMONSTRANDO AS RELAÇÕES ANATÔMICAS DO ESTÔMAGO DO RATO



FONTE: Adaptado de Robert (1971)

Logo em seguida, foi confeccionada a sutura do ferimento com pontos simples seromusculares com distância de 2mm entre eles com fio inabsorvível polipropileno 5,0 (Prolene® 5,0, Ethicon, São José dos Campos), seguido de lavagem

do *cavum abdominis* com 5ml de solução salina isotônica 0,9%. O fechamento da parede foi realizado com sutura contínua de fio monofilamentar inabsorvível 3,0 (Mononylon[®]3,0, Ethicon, São José dos Campos) em dois planos, aponeurótico e subcuticular. O ato cirúrgico completo compreendeu um tempo médio de 50 min.

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 após 12 horas de pós-operatório. O fornecimento de dieta foi de 20g de ração duas vezes ao dia a partir de 24 horas de pós-operatório até 12 horas antes da morte. Cada grama de ração corresponde a 3kcal, e sua constituição está demonstrada no quadro 3.

QUADRO 3 - COMPOSIÇÃO DA RAÇÃO PARA RATOS

Proteína ⁽¹⁾	22,00%
Extrato etéreo ⁽¹⁾	3,00%
Matéria mineral ⁽¹⁾	9,00%
Matéria fibrosa ⁽¹⁾	6,00%
Cálcio ⁽¹⁾	1,40%
Fósforo ⁽¹⁾	0,70%
Aminoácidos adicionados	
Metionina ⁽¹⁾	300mg
Lisina ⁽¹⁾	100mg
Calorias ⁽²⁾	3kcal

(1) Composição por quilograma de ração

(2) Composição por grama de ração

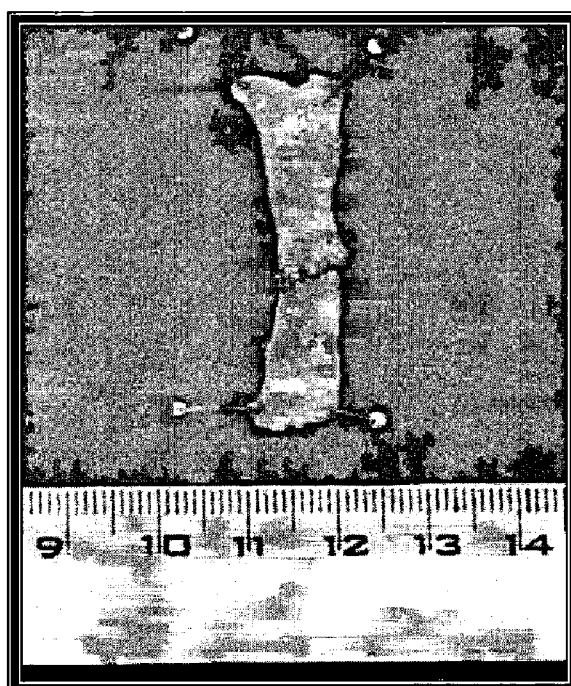
3.2.3 Morte dos Animais

Os animais dos grupos C4 e P4 foram mortos no quarto dia de pós-operatório, enquanto os animais dos grupos C7 e P7 o foram 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. Na seqüência, procedeu-se à retirada de todo o *gaster* do animal, seccionando-se o *duodenum* a 10mm da *pars pylorica* e o *esophagus* a 10mm do *ostium cardiacum*. Após a obtenção da peça, foi realizada incisão de 3mm próxima à *incisura angularis*, suficiente para a introdução do eletrodo para leitura do pH intragástrico, direcionando ao *rumen*, da mesma

maneira, conforme exposto no procedimento cirúrgico. 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*, permitindo que o órgão fosse esticado.

Procedeu-se, então, à incisão transversal na região correspondente à transição entre *corpus* e *rumen*, identificada pela *limiting ridge*, separando dois tecidos de coloração e texturas diferentes. Foram obtidos dois segmentos de tecido gástrico contendo a sutura em sua porção central: um distal, composto de tecido do *corpus*, e outro proximal, composto de tecido do *rumen*. Desse segmento foram obtidos fragmentos, um de 5mm do *corpus* e outro de 5mm do *rumen* para análise histológica do colágeno. O corpo de prova para tração então compreendeu segmento de tecido gástrico contendo, na sua porção central, 5 a 7mm de linha de sutura (com cerca de 3 a 5 pontos de sutura), e as extremidades, a serem fixadas à máquina de tração, 15 a 20mm de extensão. A figura 3 demonstra a configuração do corpo de prova a ser submetido ao teste de tração.

FIGURA 3 - CORPO DE PROVA A SER SUBMETIDO À TRAÇÃO



Os animais nos quais a anastomose apresentava sinais de abscesso, 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 no Pós-Operatório

Os ratos tiveram seus pesos aferidos no dia do procedimento cirúrgico, diariamente pela manhã sem anestesia durante o período pós-operatório e no dia da morte. A balança 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 como abertura espontânea da incisão com exposição de tecido subcutâneo e aponeurótico. Esse dado foi observado diariamente no pós-operatório até o dia da morte.

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

QUADRO 4 - PARÂMETROS CLÍNICOS UTILIZADOS NO PRESENTE ESTUDO

EVOLUÇÃO CLÍNICA NO PÓS-OPERATÓRIO	ACHADOS INTRA-ABDOMINAIS
Peso (perda e ganho)	Quantificação de aderências intra-abdominais
Aspecto da ferida cirúrgica (deiscência e infecção)	Complicações anastomóticas (deiscência, estenose)
Óbitos	Abscesso intra-abdominal

3.3.2 Achados Intra-Abdominais

Todos os ratos foram submetidos à laparotomia após a morte e inspecionados para a ocorrência de aderências, complicações da anastomose e infecção intra-abdominal. A presença de aderências foi quantificada de acordo com o índice de Knightly (quadro 5) (KNIGHTLY, AGOSTINO e CLIFFTON, 1962).

QUADRO 5 - ÍNDICE DE ADERÊNCIAS DE KNIGHTLY

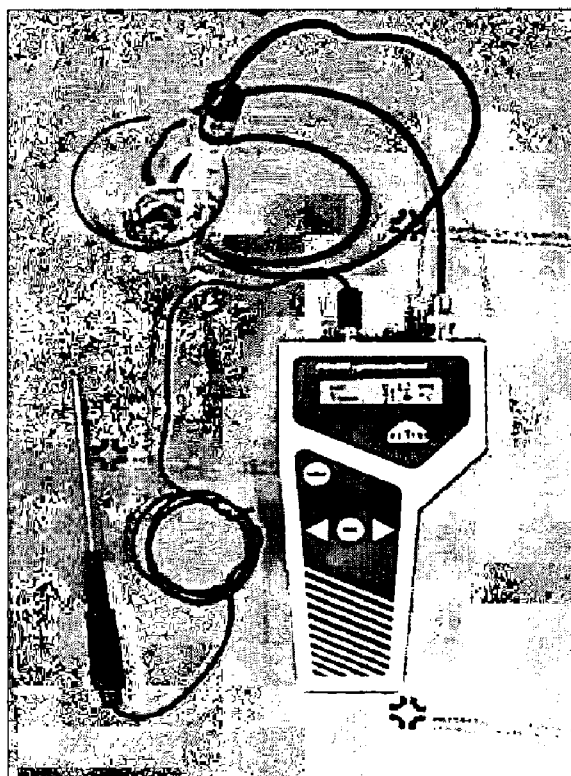
GRAU 0	Ausência de aderências.
GRAU 1	Aderência única, fina e facilmente separável.
GRAU 2	Aderências em pequena extensão, fracas e que se rompem com pequena tração.
GRAU 3	Aderências viscerais extensas que se estendem até a parede.
GRAU 4	Aderências numerosas, extensas e densas, que envolvem o mesentério,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

A deiscência da sutura gástrica foi considerada presente quando se observou secreção intestinal 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 da cavidade abdominal excluindo-se a área peri-anastomótica.

3.3.3 pH Intra-Gástrico

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), tendo acoplado a si sensor de temperatura e microeletrodo calibrado para pH de 4,01 e 7,01 (figura 4). A leitura do pH foi assinalada em medidas centesimais, e a leitura da temperatura em graus Celsius.

FIGURA 4 - POTENCIÔMETRO DIGITAL UTILIZADO NO EXPERIMENTO

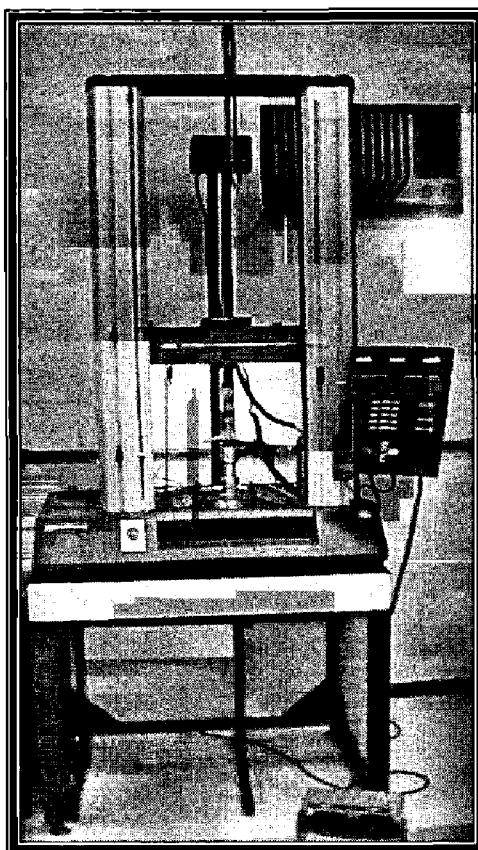


3.3.4 Força de Ruptura da Sutura Gástrica

A avaliação da força de ruptura da sutura gástrica foi realizada no Laboratório do Instituto de Tecnologia para o Desenvolvimento da UFPR (Lactec).

Para a avaliação foi utilizado instrumento universal de ensaio mecânico computadorizado da marca Instron, modelo 4467 (Instron, Londres, Reino Unido), com garras de pressão pneumática e sistema eletrônico de aquisição de dados com utilização do *software* Instron série IX e placa GPIB (figura 5).

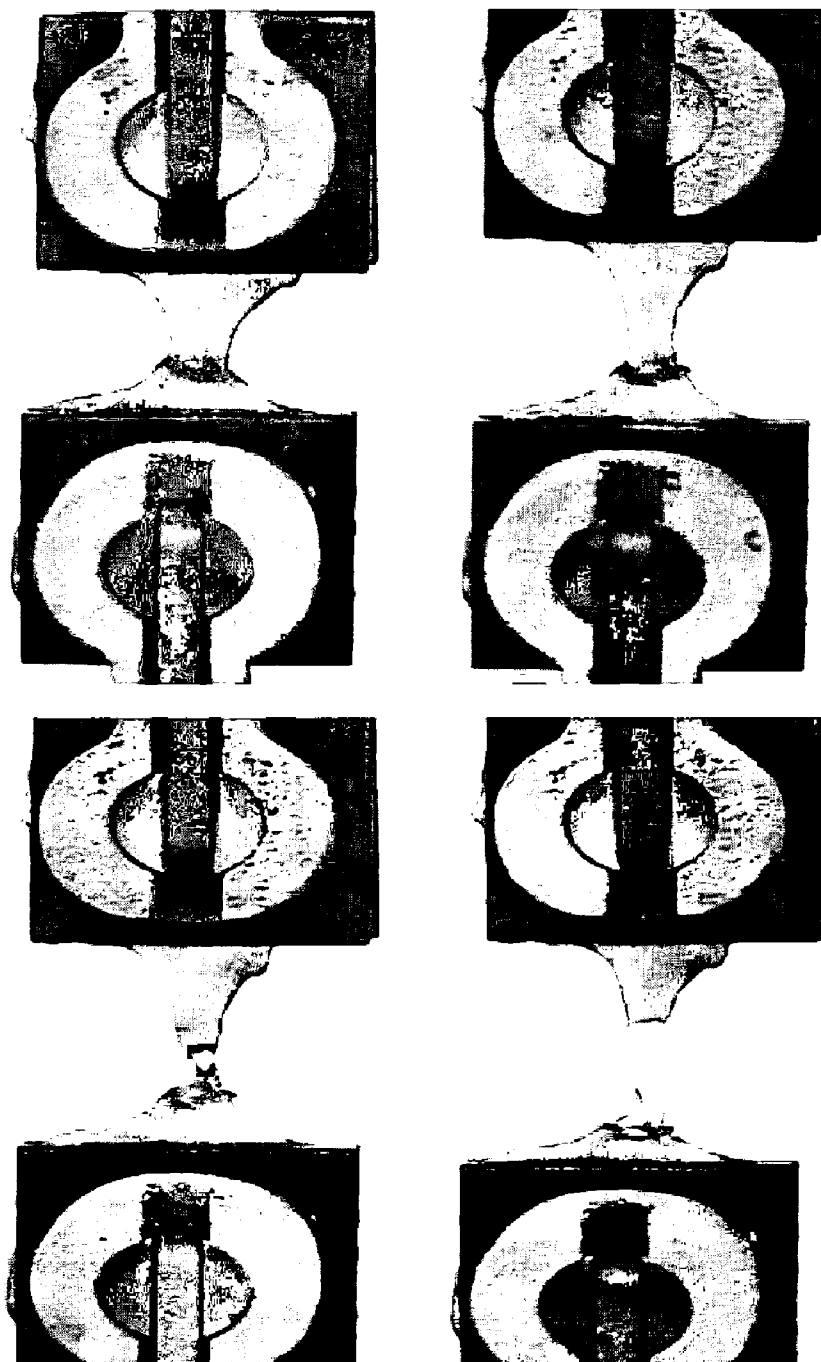
FIGURA 5 - MÁQUINA UNIVERSAL DE ENSAIO
MECÂNICO COMPUTADORIZADO,
MARCA INSTRON, MODELO 4467



Foi utilizada célula de carga de 10kg, com sensibilidade de 50g, tracionada na velocidade de 50mm/min, com margem de erro de 0,5%. Os corpos de prova a serem avaliados foram acondicionados em frasco contendo 5ml de solução salina isotônica à temperatura de 22°C (igual à temperatura ambiente controlada), e os testes de tração foram realizados em *corpus* e *rumen*, separadamente, em um tempo máximo de duas horas após a morte do animal. As extremidades do corpo de prova foram fixadas às garras de pressão com distância de 15mm entre si, contendo a sutura em sua porção central.

A variável considerada no estudo foi a força máxima de tração (FMT) em kgf. A FMT foi considerada como a força máxima atingida durante a tração em que começou a haver a ruptura do tecido. A força de tração foi constantemente mensurada pelo computador anexo ao sistema de presilhas.

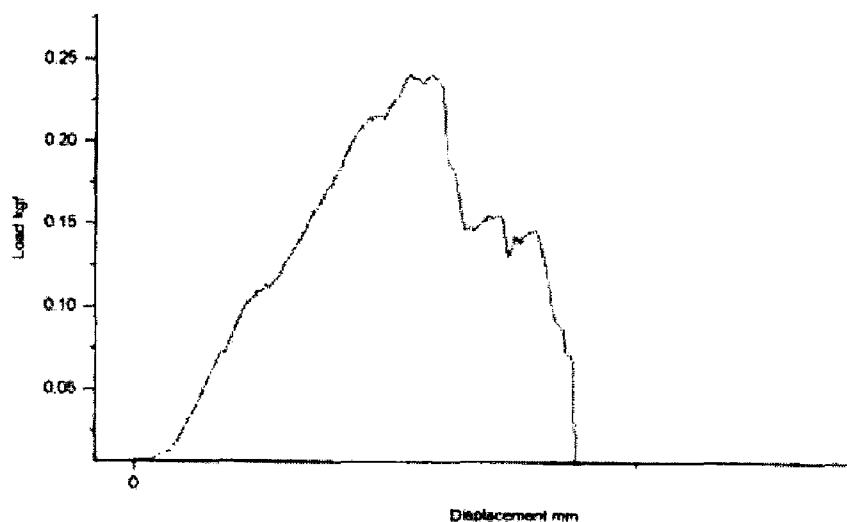
FIGURA 6 - SEQÜÊNCIA DEMONSTRANDO ESTUDO DA TRAÇÃO EM CORPOS DE PROVA CONTENDO A SUTURA GÁSTRICA



O programa demonstrava um sistema de coordenadas cartesianas cujo eixo x representava a unidade Distância e o eixo y a unidade Força. 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; esse ponto correspondeu à separação total dos cotos gástricos (figura 7).

FIGURA 7 - GRÁFICO DEMONSTRANDO EVOLUÇÃO DA FORÇA DE RUPTURA DURANTE ENSAIO MECÂNICO



Três padrões de ruptura foram considerados: anastomótico, quando a ruptura ocorreu na linha de sutura; para-anastomótico, quando a ruptura ocorreu em área até 4 mm ao redor da linha de sutura, e fora da anastomose, quando a ruptura ocorreu em área de contato direto com as presilhas.

3.3.5 Análise do Colágeno com a Coloração Picrosirius-red

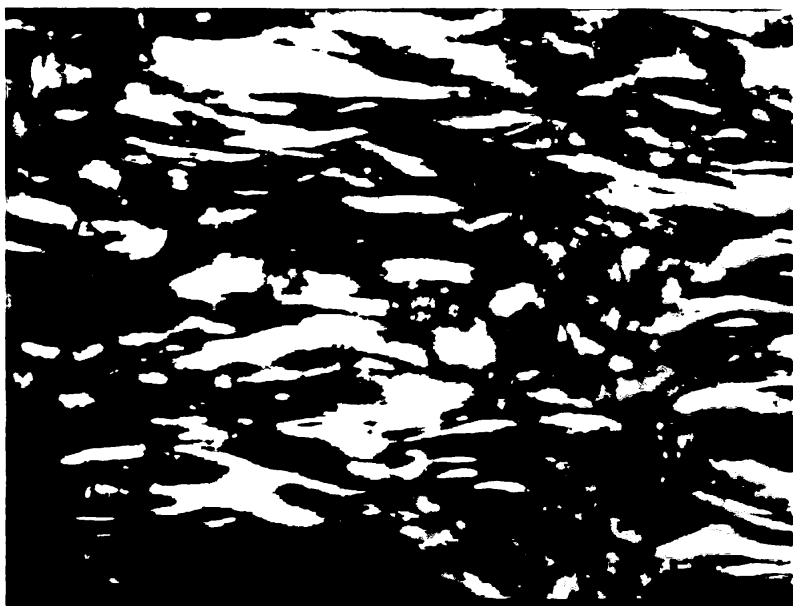
Para a análise do colágeno com a coloração Picrosirius-red foi obtido, por secção com estilete, pequeno fragmento longitudinal de 5mm (compreendendo a sutura) do segmento proximal (correspondendo ao *rumen*) e da mesma maneira outro fragmento do segmento distal (correspondendo ao *corpus*). Estes foram conservados em frascos separados com formalina a 10%. Os fragmentos foram acondicionados em papel poroso de maneira que a superfície mucosa estivesse voltada para cima e que se mantivesse a peça esticada.

No laboratório de anatomia patológica os fios de sutura foram retirados, e foram efetuadas nos fragmentos secções perpendiculares ao maior eixo da

sutura. Estes foram encaminhados para processamento histológico, incluindo desidratação, diafanização e emblocamento em parafina histológica. Após microtomia a 4 μ m de espessura, os cortes histológicos foram submetidos à coloração de *picrosírius-red* F3BA.

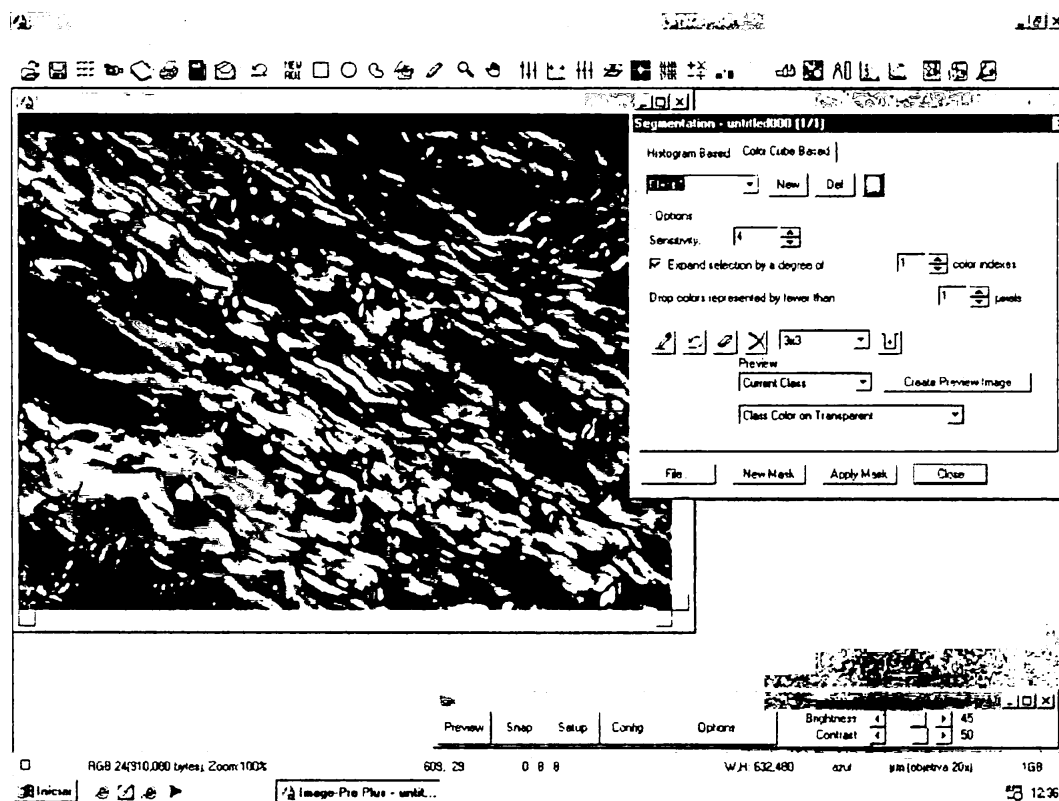
Para identificação de colágenos maduro e imaturo, analisaram-se os cortes histológicos por meio de microscópio óptico da marca Olympus[®] (Olympus, Tokyo, Japão), em aumento de 400 vezes, utilizando-se fonte de luz polarizada (figura 8).

FIGURA 8 - ACHADOS HISTOLÓGICOS EM MICROSCOPIA ÓPTICA COM A COLORAÇÃO DE PICROSÍRIUS-RED EM SUTURA GÁSTRICA



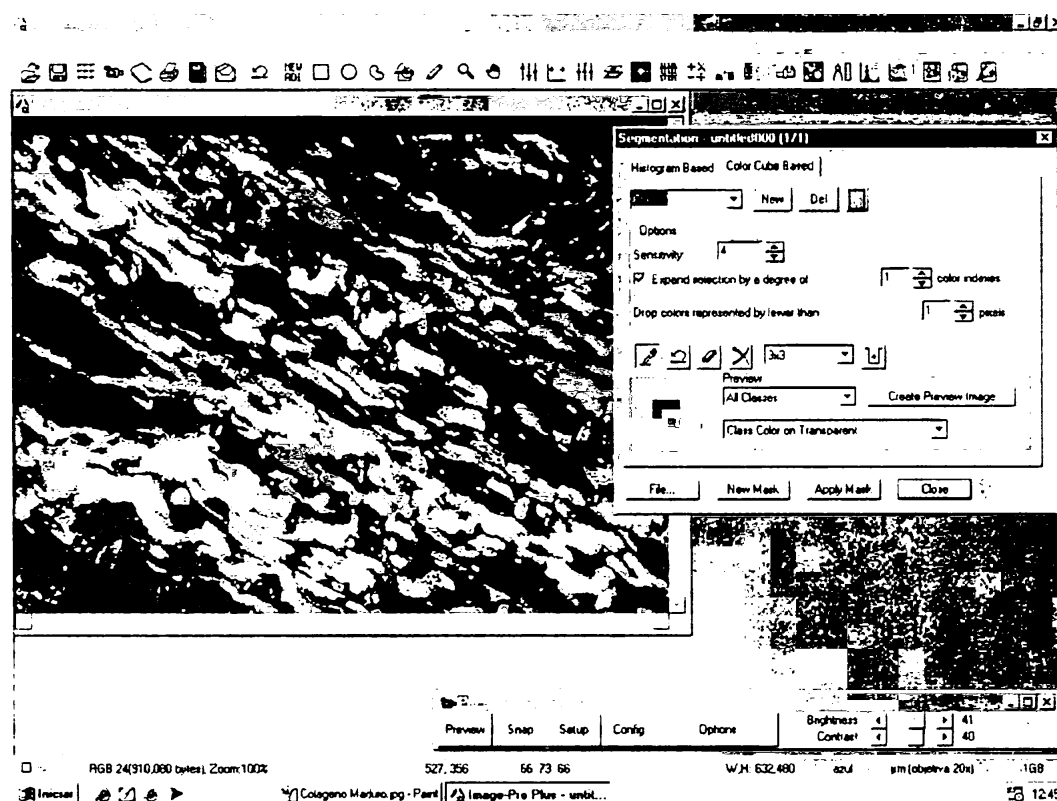
As imagens foram captadas por uma câmara *Sony*[®] CCDÍris (Sony, Tokyo, Japão), transmitidas a monitor colorido Triniton *Sony*[®] (Sony, Tokyo, Japão), congeladas e convertidas em imagens digitais por meio de placas Oculus TCX. Finalmente, foi realizada a análise das imagens mediante o aplicativo Image Pro-Plus versão 4.5 para *Windows* (Mídia Cibernética, São Paulo), em computador da linha *Pentium*[®] III 733 MHz (figura 9).

FIGURA 9 - IMAGEM CAPTADA DO MICROSCÓPIO ÓPTICO CONVERTIDA EM IMAGEM DIGITAL



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 10). Todas as lâminas foram avaliadas sob as mesmas condições de regulagem, dentro dos parâmetros exigidos pelo referido aplicativo.

FIGURA 10 - IMAGEM DIGITAL ANALISADA PELO APLICATIVO IMAGE PRO-PLUS VERSÃO 4.5



Nos cortes histológicos analisados determinou-se o campo microscópico sobre a linha de sutura, e foram obtidas medidas de três áreas distintas (superior, médio e inferior). Em cada uma delas calculou-se 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 áreas superior, média e inferior.

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

$$\text{IMaC} = \frac{\% \text{ DE COLÁGENO MADURO (TIPO I)}}{\% \text{ DE COLÁGENO IMATURO (TIPO II)}}$$

Esse índice varia entre zero (porcentagem de colágeno tipo I=0 e porcentagem de colágeno tipo III=100) e mais infinito (porcentagem de colágeno tipo I=100 e porcentagem de colágeno tipo III=0). Valores maiores do que um indicam que a porcentagem de colágeno tipo I é maior do que a porcentagem de colágeno do tipo III.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dos sessenta animais do estudo, 11 foram excluídos da análise estatística. Dois destes evoluíram a óbito no segundo dia de pós-operatório, um do grupo C7 e outro do grupo P4, por causa não determinada após necrópsia. Outros dois animais apresentaram índice de aderências grau III, conforme a classificação de aderências de Knightly; um no grupo C4 e outro no grupo P7. Os demais animais foram excluídos por problemas de ordem técnica durante o experimento.

Quarenta e nove animais do estudo foram incluídos na análise estatística subdivididos em: C4 (n=12), C7 (n=13), P4 (n=10) e P7 (n=14).

De acordo com a natureza dos dados estudados, procedeu-se ao tratamento estatístico julgado adequado. Observou-se o pré-requisito da distribuição normal (Gaussiana) das variáveis para a escolha dos testes estatísticos. 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, sendo que, para ambos os testes, o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 PESO

Todos os animais apresentaram perda ponderal após sutura gástrica. Ao comparar-se as médias de peso inicial e final não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias do peso inicial e peso final para cada grupo estão apresentadas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1 - MÉDIAS DO PESO INICIAL E PESO FINAL ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

GRUPOS	n	PESO INICIAL		PESO FINAL	
		Média±EP	p	Média±EP	p
C4	12	286,08±6,95	0,74	260,33±6,93	0,39
P4	10	282,8±6,85		254,7±7,01	
C7	13	289,69±5,76	0,60	267,77±3,81	0,84
P7	14	295±7,99		269,71±8,33	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

TABELA 2 - MÉDIAS DO PESO INICIAL E PESO FINAL DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P

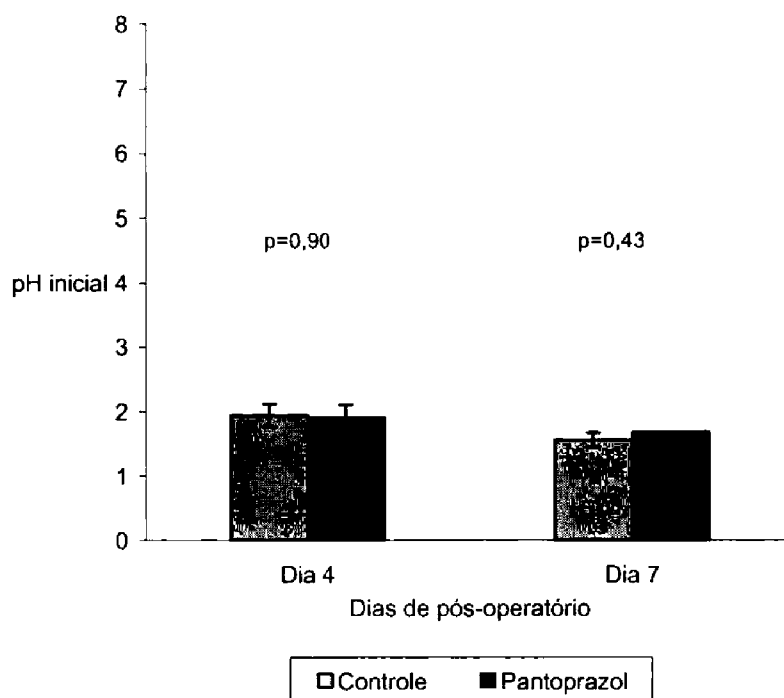
GRUPOS	n	PESO INICIAL		PESO FINAL	
		Média±EP	p	Média±EP	p
C4	12	286,08±6,95	0,69	260,33±6,93	0,59
C7	13	289,69±5,76		267,77±3,81	
P4	10	282,8±6,85	0,28	254,7±7,01	0,21
P7	14	295±7,99		269,71±8,33	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

4.2 MEDIDA DO pH INTRA-GÁSTRICO

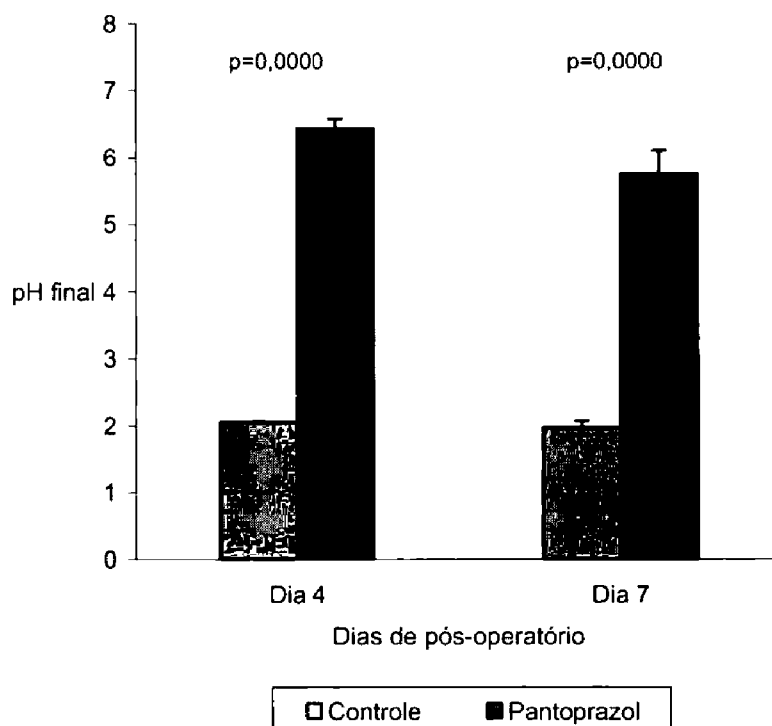
A medida do pH intra-gástrico em todos os grupos no dia da cirurgia (pH inicial) variou entre 0,96 a 3,40, com média de 1,77±0,14. A temperatura no *cavum abdominis* foi de 33°C, não apresentando variações maiores que 1°C em todos os animais. Não houve diferença estatisticamente significativa das médias do pH inicial entre os grupos (gráfico 1).

GRÁFICO 1 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE pH INICIAL



Quando comparados os grupos pantoprazol (P4 e P7) com os grupos controle (C4 e C7), as médias do pH final foram estatisticamente maiores para o grupo pantoprazol, com $p=0,0000$ (gráfico 2).

GRÁFICO 2 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE pH FINAL



4.3 FORÇA DE RUPTURA

Todos os corpos de prova considerados no presente estudo apresentaram padrões de ruptura anastomóticos e para-anastomóticos (ocorridos em área até 4mm próximas à incisão), e esses padrões foram analisados em conjunto. Em nenhum corpo de prova ocorreu padrão de ruptura fora da anastomose. A força máxima de tração (FMT) foi analisada de duas maneiras. A primeira constou da comparação das médias de FMT no *corpus*. As médias de FMT entre os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (tabelas 3 e 4).

TABELA 3 - MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO *CORPUS* ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

GRUPOS	n	<i>CORPUS</i>	
		Média±EP	p
C4	12	0,21±0,02	0,63
P4	10	0,23±0,01	
C7	13	0,22±0,01	0,33
P7	14	0,25±0,02	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

TABELA 4 - MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO *CORPUS* DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P

GRUPOS	n	<i>CORPUS</i>	
		Média±EP	p
C4	12	0,21±0,02	0,84
C7	13	0,22±0,01	
P4	10	0,23±0,01	0,54
P7	14	0,25±0,02	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

A segunda forma de análise compreendeu a comparação das médias de FMT no *rumen*. A média de FMT, comparando-se o grupo P7 com os grupos C7 e P4, foi estatisticamente maior para o grupo P7 (média de 0,27±0,01) em relação ao grupo C7 (média de 0,20±0,01), com p=0,002 e ao grupo P4 (média de 0,16±0,01), com p=0,0000 (tabelas 5 e 6).

TABELA 5 - MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO RUMEN ENTRE OS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

GRUPOS	n	RUMEN	
		Média±EP	p
C4	12	0,2±0,01	0,09
P4	10	0,16±0,01	
C7	13	0,2±0,01	0,002
P7	14	0,27±0,01	(1)#

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

(1) # - Médias com diferença estatisticamente significativa.

TABELA 6 - MÉDIAS DA FORÇA MÁXIMA DE TRAÇÃO NO RUMEN DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P

GRUPOS	n	RUMEN	
		Média±EP	P
C4	12	0,2±0,01	0,74
C7	13	0,2±0,01	
P4	10	0,16±0,01	0,0000
P7	14	0,27±0,01	(1)#

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

(1) # - Médias com diferença estatisticamente significativa.

4.4 ANÁLISE DO COLÁGENO COM A COLORAÇÃO PICROSIRIUS-RED

As tabelas 11, 12, 13 e 14 demonstram as médias das áreas percentuais ocupadas pelo colágeno tipo I, tipo III e as médias do índice de maturação do colágeno (IMaC) em *corpus* e *rumen* no 4.º e 7.º dia de pós-operatório.

Com relação ao colágeno do tipo I, não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se as médias das áreas percentuais ocupadas pelo mesmo nas suturas em *corpus* e *rumen* em todos os grupos (tabelas 7, 8, 9 e 10).

Na análise da distribuição do colágeno tipo III nas suturas no *corpus*, a média das áreas percentuais comparando-se o grupo C7 com os grupos P7 e P4 foi estatisticamente maior para o grupo C7 (média de 25,41±1,78) em relação ao grupo P7 (média de 18,04±1,66), com p=0,007 e ao grupo P4 (média de 24,36±2,35), com p=0,03 (tabelas 7 e 8).

TABELA 7 - MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO CORPUS NOS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

GRUPOS	n	TIPO I		TIPO III		IMaC	
		Média±EP	p	Média±EP	p	Média±EP	p
C4	12	8,73±1,59	0,67	32,66±3,01	0,05	0,25±0,10	0,04
P4	10	9,64±1,4		24,36±2,35		0,38±0,04	⁽¹⁾ #
C7	13	5,58±0,72	0,11	25,41±1,78	0,007	0,21±0,02	0,003
P7	14	7,61±0,95		18,04±1,66	⁽¹⁾ #	0,43±0,04	⁽¹⁾ #

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

(1) # - Médias com diferença estatisticamente significativa.

TABELA 8 - MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO CORPUS NOS GRUPOS C E P NO 4.º E 7.º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

GRUPOS	n	TIPO		TIPO III		ImaC	
		MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p
C4	12	8,73±1,59	0,07	32,66±3,01	0,07	0,25±0,10	0,59
C7	13	5,58±0,72		25,41±1,78		0,21±0,02	
P4	10	9,64±1,4	0,23	24,36±2,35	0,03	0,38±0,04	0,46
P7	14	7,61±0,95		18,04±1,66	⁽¹⁾ #	0,43±0,04	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

(1) # - Médias com diferença estatisticamente significativa.

Com relação à distribuição do colágeno tipo III nas suturas no *rumen*, a média das áreas percentuais comparando-se o grupo C7 com o grupo P7 foi estatisticamente maior para o grupo C7 (média de 24,86±1,76) em relação ao grupo P7 (média de 18,59±2,2), com p=0,04 (tabela 9).

TABELA 9 - MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO RUMEN DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P

GRUPOS	n	TIPO I		TIPO III		IMaC	
		MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p
C4	12	9,4±1,84	0,74	28,02±3,22	0,42	0,30±0,04	0,37
P4	10	8,66±0,89		24,75±1,97		0,38±0,04	
C7	13	5,9±0,69	0,26	24,86±1,76	0,04	0,23±0,01	0,001
P7	14	8,84±1,6		18,59±2,2	⁽¹⁾ #	0,45±0,05	⁽¹⁾ #

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

(1) # - Médias com diferença estatisticamente significativa.

Não foram observadas médias de IMaC acima de 1,0 em nenhum dos grupos estudados. No *corpus*, a comparação do IMaC entre os grupos C4 e P4

evidenciou que a média do grupo P4 foi estatisticamente maior (média de $0,38 \pm 0,04$) em relação ao grupo C4 (média de $0,25 \pm 0,10$), com $p=0,04$. Na comparação entre os grupos C7 e P7, a média do grupo P7 foi estatisticamente maior para o grupo P7 (média de $0,43 \pm 0,04$) em relação ao grupo C7 (média de $0,21 \pm 0,02$), com $p=0,003$ (tabela 7).

No *rumen*, a comparação das médias de IMaC entre os grupos C7 e P7 demonstrou médias estatisticamente maiores para o grupo P7 (média de $0,45 \pm 0,05$) em relação ao grupo C7 (média de $0,23 \pm 0,01$), com $p=0,001$ (tabela 10).

TABELA 10 - MÉDIAS DO PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I, TIPO III E ÍNDICE DE MATURAÇÃO DE COLÁGENO NO RUMEN DE ACORDO COM O DIA DE PÓS-OPERATÓRIO (4.º E 7.º) NOS GRUPOS C E P

GRUPOS	n	TIPO I		TIPO III		IMaC	
		MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p	MÉDIA±EP	p
C4	12	9,4±1,84	0,08	28,02±3,22	0,39	0,30±0,04	0,18
C7	13	5,9±0,69		24,86±1,76		0,23±0,01	
P4	10	8,66±0,89	0,64	24,75±1,97	0,06	0,38±0,04	0,5
P7	14	8,84±1,6		18,59±2,2		0,45±0,05	

NOTA: n - n.º de animais, EP - erro padrão, p - nível de significância estatística.

5 DISCUSSÃO

5.1 ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL

O rato tem sido freqüentemente utilizado em estudos experimentais de cicatrização, bem como em pesquisas de efeito de medicamentos supressores da acidez gástrica. O estômago do rato apresenta estrutura anatômica peculiar, 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, que se 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. Esse 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. Esse epitélio contém células parietais, localizadas em maior número nos dois terços proximais, células principais, células produtoras de muco e neuro-endócrinas. Tem a capacidade de secretar HCl, muco gástrico, pepsinogênio, fator intrínseco, hormônios gastrointestinais, entre outras substâncias (GHOSHAL e BAL, 1989). As importantes diferenças anátomo-fisiológicas entre o *corpus* e o *rumen* do rato permitem que sejam realizados estudos no mesmo animal com dois tipos de epitélios, um escamoso e outro glandular, facilitando a obtenção de informações acerca do processo cicatricial. Devido a essa característica, a análise dos dados foi realizada separadamente para *corpus* e *rumen* no presente estudo.

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. Esse 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*. A técnica de sutura empregada foi a de sutura com pontos

simples interrompidos com polipropileno 6.0, com distância de 1 a 2mm entre si. Para os estudos de tração foram retirados os fios de sutura. No presente estudo foi utilizado o fio polipropileno 5.0, e não foram retirados os fios de sutura para realizarem-se os estudos de tração para que não ocorressem danos aos corpos de prova. O equipamento utilizado para os estudos de tração foi o mesmo utilizado por Skinovski (2000); Vizzotto Junior (2001) e Costa (2002), que foi considerado por esses autores preciso e confiável. A escolha dos períodos de cicatrização após injúria a serem estudados (quatro e sete dias) baseou-se nos estudos de Jiborn, Ahonen e Zederfeldt (1978) e Gottrup (1980), nos quais observou-se que, após o sétimo dia de pós-operatório, a medida de força de ruptura foi semelhante ao grupo controle (tecido intacto), o que limita a análise desse parâmetro além dessa fase de cicatrização. Outro fator que influenciou na escolha do período a ser estudado é que a maioria das complicações anastomóticas ocorre antes de sete dias de pós-operatório (HENDRICKS e MASTBOOM, 1990).

O protocolo de anestesia utilizado no presente estudo foi citado na dissertação de Bacelar Junior (1998), que 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 400mg/kg intraperitoneal. A técnica anestésica utilizada foi a injeção intraperitoneal de hidrato de cloral a 10% na dose de 400mg/kg e foi considerada efetiva e sem complicações que comprometessem a evolução pós-operatória dos animais.

O pantoprazol foi o primeiro IBP a ser comercializado na forma injetável nos EUA e tem menores probabilidades da ocorrência de interações medicamentosas devido à menor interação com o sistema enzimático citocromo P450 (POOLE, 2001) (Anexo 6). Ferron, Mckeand e Mayer, em 2001, propuseram modelo farmacodinâmico em ratos e demonstraram inibição completa da secreção ácida gástrica com dose intravenosa de 1,15mg/kg de pantoprazol e retorno gradual

da secreção ácida basal em 8 a 12 horas. Esses mesmos autores realizaram a administração por via intravenosa por um máximo de seis horas.

Não foram observados relatos na literatura sobre a administração contínua ou intermitente intravenosa por vários dias de IBP em ratos. No presente estudo, a administração do medicamento pelas vias oral (por gavagem) e enteral foram descartadas pelos riscos de comprometimento da sutura gástrica e pela adição de maior complexidade ao procedimento e aos cuidados no pós-operatório. Não existem descrições na literatura da utilização da via retal. Segawa et al., em 1987, e Lee, Kallal e Feldman, em 1996, utilizaram dosagem de 20mg/kg subcutâneo em ratos e coelhos, respectivamente, e obtiveram leitura do pH gástrico acima de 4,0 mantido por 8 a 12 horas com omeprazol. A dosagem subcutânea de pantoprazol em ratos não é referida em literatura. Baseado nos estudos com omeprazol subcutâneo em ratos e coelhos, o medicamento pantoprazol na forma injetável foi utilizado na dosagem de 20mg/kg, subcutâneo em região dorsal, três doses diárias, sendo a dose inicial ministrada no per-operatório. A diluição foi realizada com o diluente indicado pelo fabricante à proporção de 8mg/ml. Considerando-se que o peso médio dos animais foi de aproximadamente entre 282 e 295g (tabela 1), cada aplicação continha 6mg (0,75ml) de pantoprazol. Essa forma de administração do medicamento foi simples, efetiva, de fácil preparo, com o mínimo de manuseio do animal, pois não necessita de anestesia e é isenta de complicações identificáveis, fatores importantes para adequada evolução pós-operatória.

No presente estudo, considerando-se a impossibilidade da obtenção de conteúdo gástrico por aspiração com sonda oro-gástrica por limitações técnicas e por não existir descrição de aparelhos de medição contínua de pH intra-gástrico em ratos que não envolvam ligadura pilórica, a determinação do pH foi realizada em duas ocasiões (no procedimento cirúrgico e na morte) pela introdução da extremidade de micro-eletrodo conectado a potenciômetro digital diretamente no lúmen gástrico. Na análise do pH inicial foi observada variação da média entre todos os grupos de $1,77 \pm 0,14$, valor próximo às medições de pH observadas nos trabalhos

de Helander, em 1970, e Winship e Shuck, em 1973, que apresentaram variações de pH entre 1,0 e 2,0. No presente estudo, as temperaturas medidas no *cavum abdominis* não apresentaram variações que pudessem comprometer a interpretação das medidas de pH.

Neste estudo foi evidenciada redução da secreção ácida gástrica em ratos com a obtenção de pH final para grupos P4 e P7 significativamente maiores em relação ao pH inicial ($p=0,0000$) (tabela 2). Não existem dados na literatura referentes à redução da secreção ácida gástrica com a utilização de pantoprazol por via subcutânea em ratos.

5.2 AVALIAÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DE SUTURAS GÁSTRICAS

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 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. Esses animais recuperaram o peso pré-operatório em 12 dias. No presente estudo, comparando-se as médias de peso inicial e final, não foi observada perda ponderal maior que 10% do peso inicial (tabela 1). Esses achados sugerem que a perda ponderal após sutura gástrica nos ratos não foi significativa a ponto de interferir no processo cicatricial. A utilização de IBP no pós-operatório não interferiu na evolução ponderal no presente estudo.

Não foi observada presença de infecção de ferida cirúrgica com deiscência de sutura da pele ou aponeurose neste estudo, bem como nos estudos de Gottrup, em 1980 e em 1981.

A presença de aderências intra-abdominais grau III e IV, conforme a classificação de Knighthly (KNIGHTLY, AGOSTINO e CLIFFTON, 1968), foi critério de exclusão do presente estudo. A presença de aderências nessas graduações pode

significar que ocorreu extravasamento de conteúdo gástrico por deiscência anastomótica com formação de abscesso, interferindo no processo cicatricial. Foram observadas aderências intra-abdominais grau III em dois animais, um do grupo controle e em outro do grupo experimental; portanto, sem significância estatística entre grupos. Não foram observadas complicações, como estenose ou fístula gástrica, no presente estudo nem nos estudos de Gottrup, em 1980 e em 1981.

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 foi verificado óbito nos primeiros três dias de pós-operatório de causa não determinada em dois animais, um no grupo experimental e outro no grupo controle, sem significância estatística entre grupos. A ocorrência de fezes enegrecidas foi comum no pós-operatório de todos os animais, porém de difícil quantificação e correlação clínica. Isso pode significar hemorragia na linha de sutura, o que pode ter sido a causa de óbito dos dois animais deste estudo.

Os parâmetros mecânicos são utilizados com freqüência em estudos de cicatrização de suturas intestinais devido à sua confiabilidade. 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 et al., em 1999, em estudo comparando 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 primeiros 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.

Ao compararem medidas de força de ruptura entre tecidos de diferentes áreas corporais, Adamsons e Kahan, em 1970, consideraram importante a força de ruptura por unidade de área de secção, obtida pela medida da espessura,

comprimento e largura do corpo de prova a ser submetido à tração. A escolha dos períodos de cicatrização após injúria a serem estudados baseou-se no estudo de Gottrup, em 1980, no qual observou-se que, após o sétimo dia de pós-operatório, a medida de força de ruptura foi semelhante ao grupo controle.

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* gástrico e comparados com grupo controle, sem sutura. O autor utilizou três variáveis, a primeira correspondendo à força máxima de ruptura, a segunda considerando a distância de estiramento até o início da ruptura e outra a energia necessária para a ruptura *breaking energy*, que seria a medida da força máxima de ruptura pela distância de estiramento. Considerando a força máxima de ruptura, no grupo controle (tecido intacto) o *rumen* teve maior força máxima de ruptura em comparação com o *corpus* ($p < 0,01$). Considerando os dois segmentos, um rápido ganho de força de ruptura foi observado entre o quinto e o décimo dia de pós-operatório. A sutura em *rumen* e *corpus* atingiram a mesma medida de força de ruptura do grupo controle no décimo e no sétimo dia, respectivamente. A distância de estiramento foi maior no *rumen* em comparação com o *corpus*, para os grupos controle ($p < 0,02$) e experimental. A energia de ruptura foi maior no *rumen* intacto comparado com o *corpus* ($p < 0,01$). No grupo experimental a sutura no *rumen* atingiu valores maiores de energia de ruptura comparado ao *corpus* ($p < 0,01$). O autor conclui 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 esses achados com a concentração de colágeno encontrada no *rumen*, duas vezes maior que no *corpus*.

No presente estudo a medida da força máxima de ruptura dos segmentos gástricos (*corpus* e *rumen*) foi analisada de maneira separada em cada rato, sendo obtidos segmentos retangulares de 1,5cm de comprimento com 0,5cm de largura, de mesma espessura de tecido gástrico, contendo a linha de sutura na porção central. A variável obtida foi a FMT, representada pela MATS no estudo de Ikeuchi et al.

(1999), que foi a força máxima atingida durante a tração até ocorrer ruptura da linha de sutura. Embora tenha existido neste estudo o cuidado com a obtenção de corpos de prova de dimensões semelhantes, a inclusão de outras variáveis, considerando espessura, comprimento, largura e elasticidade, não foi considerada necessária, pois o objetivo não foi comparar diferentes tecidos (por exemplo, *corpus* com *rumen*). A comparação dos valores numéricos obtidos no presente estudo com valores de outros estudos não foi possível pela diversidade de aparelhos utilizados, o tamanho do corpo de prova, o tipo de sutura empregado e a presença de fios de sutura na amostra, fatores estes que influenciam os resultados em testes de tração (NARESSE et al., 1987 e KORUDA e ROLANDELLI, 1990). Dois padrões de ruptura foram observados neste estudo: rupturas para-anastomóticas (ocorridas em área até 4mm próximas à incisão) e anastomóticas, que ocorreram na linha de sutura. Ogata, em 2001, observou dois padrões diferentes de ruptura (anastomóticas e para-anastomóticas) em coelhos submetidos a anastomoses traqueais e verificou que não houve diferença entre os padrões com relação à FMT. Gottrup, em 1981, observou que a área compreendida entre 4mm ao redor da linha de incisão em sutura gástrica em ratos apresentou a mesma concentração de colágeno e denominou-a *biochemically active zone*. No presente estudo, os padrões de ruptura anastomótico e para-anastomótico foram analisados em conjunto, pois essas rupturas ocorreram em segmentos contidos na área com atividade bioquímica dos estudos de Gottrup (1981).

Neste estudo, as médias de FMT no *corpus* gástrico não apresentaram diferenças significativas entre o grupo controle e pantoprazol. 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 ($p=0,00001$). Esses achados permitem concluir que a utilização de pantoprazol subcutâneo determinou aumento significativo na força de ruptura no *rumen* no sétimo dia de pós-operatório.

A escolha da técnica para o estudo da análise do colágeno foi baseada nos estudos que ressaltam a importância de se obter análise da proporção de colágeno

maduro e imaturo (HENDRICKS e MASTBOOM, 1990; RABAU e DAYAN, 1994). Segundo Dietz, em 1995, desde o isolamento da hidroxiprolina por Fisher em 1902 e Dakin em 1920, várias técnicas têm sido descritas para se obter dosagem da quantidade dessa proteína em determinado tecido. Dietz, em 1993 e em 1995, procurou avaliar comparativamente duas técnicas (fotocolorimétrica e fluorimétrica) para a quantificação da hidroxiprolina tecidual a partir de amostras não cicatriciais. As duas técnicas não estabelecem a proporção de colágeno entrelaçado. A coloração de PCS permite a diferenciação de fibras colágenas de acordo com a sua birrefringência; as fibras de maior espessura (colágeno do tipo I) aparecem fortemente birrefringentes, e fibras de menor espessura (colágeno tipo III), fracamente birrefringentes. Essa 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, reflete a proporção de entrelaçamento das fibras (SWEAT, PUCHTLER e ROSENTHAL, 1964; CONSTANTINE e MOWRY, 1968; e JUNQUEIRA, MONTES e SANCHES, 1982). A utilização da média de três medidas distintas (superior, média e inferior) visualizadas no campo microscópico da linha de sutura como medida da porcentagem de fibras colágenas baseou-se no estudo de Biondo-Simões et al., em 2001.

Rabau 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 4.º, 7.º, 10.º e 21.º 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 10.º dia de pós-operatório ($p = 0,07$). Na análise do colágeno com PCS, foi observada nos grupos do 4.º e 7.º dia

presença de maior quantidade de fibras colágenas do tipo III, e a partir do 10.º ao 21.º dia houve progressivo aumento de fibras colágenas do tipo I.

Costa (2002) e Costa et al. (2003) realizaram estudo em ratos para verificar o efeito do aminoácido glutamina no 3.º e 8.º 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 3.º e 8.º dia de pós-operatório, comparado ao grupo controle. No entanto, ao somar os animais dos dias 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, relata que a concentração de colágeno diferiu entre *corpus* e *rumen* (14% e 32%, respectivamente) no 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 esse 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.

A correlação positiva entre quantificação de colágeno e força de ruptura é motivo de controvérsia. Coelho-Lemos (2002) e Coelho-Lemos et al. (2004), em estudos para verificar a influência da desnutrição intra-uterina na cicatrização da parede abdominal em ratos lactentes, idealizaram o índice de maturação do colágeno

(IMaC). Esse índice foi definido como a razão entre as porcentagens de colágeno tipo I e tipo III. O achado de valores acima de 1 significa predominância de colágeno tipo I. Os autores observaram predomínio de colágeno tipo I na fase inicial da cicatrização no grupo de ratos desnutridos no 7.º dia de pós-operatório, com aumento estatisticamente significativo do percentual de colágeno tipo I em todos os animais (nutridos e desnutridos) no 21.º dia de pós-operatório. A correlação entre o IMaC e os estudos de resistência à tração foi negativa no 7.º dia de pós-operatório e positiva no 21.º dia de pós-operatório.

No presente estudo, ao comparar-se o grupo pantoprazol com o grupo controle, o primeiro apresentou menor deposição de colágeno tipo III no *corpus* no 7.º dia de pós-operatório ($p=0,007$) e no *rumen* no 7.º dia ($p=0,04$). Com relação ao colágeno tipo I, não houve diferença estatisticamente significativa nas médias das áreas percentuais ocupadas pelo mesmo nas suturas no *corpus* e *rumen* em todos os grupos. As médias do IMaC foram menores que 1 no *corpus* e *rumen* em todos os animais estudados, o que sugere predominância de colágeno tipo III, achado este esperado nessa fase de cicatrização. Ao comparar-se o IMaC entre os grupos controle e pantoprazol, verificou-se que as médias do IMaC foram maiores no grupo pantoprazol. No *corpus*, as médias observadas do IMaC foram maiores no 4.º ($p=0,04$) e 7.º dia de pós-operatório ($p=0,03$). No *rumen* as médias observadas do IMaC foram maiores no 7.º dia de pós-operatório ($p=0,001$). Em resumo, o grupo pantoprazol apresentou maior proporção de fibras colágenas tipo I em relação ao grupo controle, traduzindo em maior organização e espessamento das fibras colágenas. Isso revela uma tendência de o tecido cicatricial estar em melhores condições de cicatrização. Essa hipótese é reforçada com a observação de que houve correlação positiva entre maior força de ruptura e predominância de colágeno tipo I em relação ao colágeno tipo III no sétimo dia de pós-operatório no *rumen*.

Todos esses 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; COELHO-LEMOS, 2002 e COELHO-LEMOS et al., 2004).

5.3 EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE PANTOPRAZOL NA CICATRIZAÇÃO DE SUTURA GÁSTRICA

Um das propriedades do pantoprazol mais investigadas na literatura é a redução da secreção ácida gástrica, também observada no presente estudo. Vários artigos que versam sobre os efeitos da redução da secreção ácida gástrica citam-na como fator que propicia a hemostasia e inibição da proteólise (GREEN JR. et al., 1978; BURGET, CHIVERTON e HUNT, 1990; LANAS et al., 1995; VREEBURG et al., 2001; CASH, 2002 e FENNERTY, 2002). Outras propriedades não relacionadas à redução da secreção ácida gástrica em si, observadas com a utilização de IBP, incluem a maior produção de muco pelas células epiteliais gástricas (BLANDIZZI et al., 2000); redução da secreção, síntese e expressão gênica de pepsinogênio em ratos (KAKEI et al., 1993); atenuação da aderência de neutrófilos em células epiteliais pela inibição da expressão de moléculas de adesão de neutrófilos (YOSHIDA et al., 2000); e manutenção da oxigenação da mucosa gástrica em modelo de choque hemorrágico em ratos (KAWANO et al., 1992).

Essas propriedades podem atuar como fatores coadjuvantes na melhora da cicatrização de suturas em epitélios com menor resistência ao suco gástrico, pois favorecem a hemostasia, citada como fator inicial crucial na cicatrização de ferimentos (ROBSON, STEED e FRANZ, 2001), e a inibição da proteólise, o que pode determinar menor agressão do tecido em cicatrização exposto ao suco gástrico. Esses mecanismos poderiam explicar o motivo pelo qual a administração de pantoprazol determinou melhor cicatrização no *rumen* (epitélio gástrico não-secretor) no presente estudo.

Embora se conheçam os efeitos benéficos da redução da secreção ácida gástrica na cicatrização de lesões pépticas e no controle da hemorragia

gastrointestinal, não existem dados na literatura a respeito dos efeitos da administração de IBP sobre o metabolismo do colágeno e na resistência à força de ruptura de suturas gástricas. A utilização de pantoprazol em pós-operatório de cirurgias que envolvem suturas de epitélio gástrico com epitélios não-secretores, como de esôfago, pode ter aplicabilidade clínica e, assim, contribuir para a diminuição do índice de complicações anastomóticas.

Mais pesquisas se fazem necessárias, pois, conforme o exposto neste estudo, a administração de pantoprazol por via subcutânea mostrou-se promissora na melhora da cicatrização de suturas gástricas em ratos.

6 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitiram concluir que:

- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea não altera a força de ruptura no *corpus* (epitélio gástrico glandular) após quatro e sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.
- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea não altera a força de ruptura no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após quatro dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.
- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea determina maior força de ruptura no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.
- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea determina maior proporção de colágeno tipo I (maduro) em relação ao tipo III (imaturo) no *corpus* (epitélio gástrico glandular) após quatro e sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.
- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea não altera a análise do colágeno no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após quatro dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.
- A administração de pantoprazol injetável por via subcutânea determina maior proporção de colágeno tipo I (maduro) em relação ao tipo III (imaturo) no *rumen* (epitélio gástrico não-glandular) após sete dias de pós-operatório em ratos submetidos à sutura gástrica.

REFERÊNCIAS

- ADAMSONS, R.J.; KAHAN, S.A. The rate of healing of incised wounds of different tissues in rabbits. **Surg. Gynecol. Obstet.**, New York, v.130, n.5, p.837-846, 1970.
- ARANGO, G.H. **Bioestatística teórica e computacional**. Rio de Janeiro, 2001. 235p.
- 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.
- BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; GRECA, F.H.; IOSHII, S.O.; WEINGARTNER, J.; GUIRELLO, C.M.; MARTYNETZ, F.A. Influência da icterícia na cicatrização de anastomoses de cólon, em ratos. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, v.16, [S2], p.22-25, 2001.
- BLANDIZZI, C.; GERARDI, G.; MARVEGGIO, C.; NATALE, G.; CARIGNANI, D.; DEL TACCA, M. Mechanisms of protection by omeprazole against experimental gastric mucosa damage in rats. **Digestion**, Basel, v.56, n3, p.220-229, 1995.
- BLANDIZZI, C.; GERARDI, G.; MARVEGGIO, C.; NATALE, G.; CARIGARI, G.; LAZZERI, G. Gastroprotective effects of pantoprazole against experimental mucosal damage. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, New York, v.14, n.2, p.89-99, 2000.
- BORELLA, L.E.; HERR, F. A new method for measuring gastric acid secretion in unethetized rats. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.61, n.3, p.345-357, 1971.
- 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.
- BRASKÉN, P. Healing of experimental colonic anastomosis. **Eur. J. Surg., Stockholm**, [S566], p.1-51, 1991.
- CASH, B.D. Evidence-based medicine as it applies to acid supression in the hospitalized patient. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.30, n.6, 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. N. Am.**, Philadelphia, v.76, n.5, p.1137-1147, 1996.
- COELHO-LEMOS, I.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.
- COELHO-LEMOS I.C.; CAMPOS A.C.; DE ALMEIDA M.; SCHULER S.L.; GURMINI J.; MALAFAIA O.; ANDRADE D.F. In utero malnutrition influences wound healing of newborn rats as measured by tensile strength and collagen deposition. **J. Parent. Ent. Nutr.**, New York, v.4, n.28, p.241-244, 2004.

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

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.

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.

DAI, S.; OGLE, C.W. A new method for the collection of gastric secretion in conscious rats. **Pflugers Arch.**, Berlin, v.336, n.2, p.111-120, 1972.

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

DEITEL, M. **Surgery for the morbidly obese patient**. 2.ed. Toronto: F-D communications, 1998. 400p.

DIETZ, U.A. **Estudo da taxa de hidroxiprolina tecidual nos diversos segmentos do canal alimentar normal do cão pelo método fotocolorimétrico utilizando o realivo de Ehrlich**. Curitiba, 1993. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

DIETZ, U.A. **Estudo comparativo das técnicas fotocolorimétrica e fluorimétrica na determinação da taxa de hidroxiprolina em amostras de tecido hidratadas e desidratadas**. Curitiba, 1995. Tese (Doutorado em Clínica Cirúrgica) - Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

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, 1996. p.303-312.

EISSELE, R.; BRUNNER, G.; SIMON, B.; SOLCIA, E.; ARNOLD, R. Gastric Mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.112, p.707-717, 1997.

FELDMAN, M. Gastric secretion. In: FELDMAN, M.; FRIEDMAN, L. S.; SLEISENGER, M. H. **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease**. 7.ed. Philadelphia, 2002. v.1. p.715-726.

FENNERTY, M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.30, n.6, suppl., p.S351-S355, 2002.

- FERRON, G.M.; MCKEAND, W.; MAYER, P.R. Pharmacodynamic modeling of pantoprazole's irreversible effect on gastric acid secretion in humans and rats. **J. Clin. Pharmacol.**, St. Louis, v.41, p.149-156, 2001.
- FITTON, A.; WISEMAN, L. Pantoprazole a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v.51, n.3, p.460-482, 1996.
- FITZGIBBONS, P.L.; PRYA A.; JAMIDAR, M.D. The effect of long-term acid suppression on gastric mucosal histology. **Am. J. Pathol.**, Chicago, v.110, p.569-571, 1998.
- GAMA-RODRIGUES, J.J.; BRESCIANI, C.J.C.; DEUTSCH, C.R. Papel atual do tratamento cirúrgico da úlcera péptica. In: CASTRO, L.P.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; CUNHA-MELLO, J.R. **Tópicos em gastroenterologia número 7**, Rio de Janeiro, 1997, p.219-231.
- 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 strenght. **Am. J. Surg.**, New York, v.141, p.222-227, 1981.
- GREEN JR., F.W.; KAPLAN M.M.; CURTIS, L.E.; LEVINE, P.H. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation- A possible contributor to prolonged gastroduodenal mucosal hemorrhage. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.74, p.38-43, 1978.
- HELANDER, H.F. Gastric acidity in young and adult mice. **Scand. J. Gastroent.**, Oslo, v.5, p.221-224, 1970.
- HENDRICKS, T.; MASTBOOM, W.J.B. Healing of experimental intestinal anastomosis: apramenters for repair. **Dis. Colon Rectum**, Boston, v.33, p.891-901, 1990.
- HOWES, E.L.; SOOY, J.W.; HARVEY, S.C. The healing of wounds determined by their tensile strenght. **JAMA**, New York, v.92, p.42-45, 1929.
- HUNT, R.H. The protective role of gastric acid. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v.23, suppl. 146, p.34-37, 1988.
- IKEUCHI, D.; ONODERA, H.; AUNG, T; KAN, S.; KAWAMOTO, K.; IAMAMURA, 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.; GOLIGHER, J.C. Aetiology of disruption of intestinal anastomosis. **Brit. J. Surg.**, London, v.60, n.6, p.461-464, 1973.
- 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, 1978(a).
- 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, 1978(b).

- 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.
- KAKEI, N.; ICHINOSE, M.; TSUKADA, S.; TATEMATSU, M.; TEZUKA, N.; YAHAGI, N.; MATSUSHIMA, M.; MIKI, K.; KUROKAWA, K.; TAKAHASHI, K.; FUMAKASHI, H. Omeprazole, a proton pump inhibitor, reduces the secretion, syntesis and gene expression of pepsinogen in the rat stomach. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v.15, n.2, p.997-1004, 1993.
- KAWANO, S.; TANIMURA, H.; SATO, N.; TSUJI, S.; TAKEI, Y.; OGIHARA, T.; NAGANO, K.; FUSAMOTO, H.; KAMADA, T. Effects of proton pump inhibitor on gastric mucosa hemodynamics and tissue oxygenation in anesthetized rats. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.211, n.1, p.55-60, 1992.
- KLOPPER, P.J. Some funcional and morphological aspects of the healing of a gastrostomy. An experimental study. **Arch. Chir. Neerl.**, Wageningen, v.25, n.2, p. 159-171, 1973.
- 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.
- KNIGHTLY, J.J.; AGOSTINO, D.; CLIFFTON, E.E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formatio 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.**, Mariland, v.48, p.504-515, 1990.
- LAMBERTS R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance. **Microsc. Res. Tech.**, New York, v.48,n.6, p.357-66, 2000.
- LANAS, A.; ARTAL, A.; BLAS, J.M.; ARROYO, M.T.; LOPEZ-ZABORRAS, J.; SAINZ, R. Effect of parenteral omeprazole and ranitidine on gastric pH and the outcome of bleeding peptic ulcer. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v.21, n.2, p.103-6, 1995.
- LAU, J.Y.W.; SUNG, J.J.Y.; LEE, K.K.C.; YUNG, M.Y.; WONG, S.K.H., WU, J.C.Y.; CHAN, F.K.L.; NG, E.K.W.; YOU, J.H.S.; LEE, C.W.; CHAN, A C.W.; CHUNG, S.C.S. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v.343, n.5, p.310-316, 2000.

- LEE, M.; KALLAL, S.M.; FELDMAN, M. Omeprazole prevents indometacin-induced gastric ulcers in rabbits. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.10 p.571-576, 1996.
- LEHNINGER, A.L. A água. In: LEHNINGER, A.L. **Princípios de bioquímica**. São Paulo, 1993. p.53-69.
- LEITE, C.V.S.; NARESSE, L.E.; KOBAYASHI, S.; MINOSSI, J.G.; BURINI, R.C.; CURI, P.R.; HOSSNE, W.S. Efeito da desnutrição proteica 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.
- LLOYD, K.C.K.; DEBAS, H.T. Gastric acid secretion. In: JOHNSON, L.R.; ALPERS, D.H.; CRISTENSEN, J.; JACOBSON, E.D.; WALSH, J.H. **Physiology of the gastrointestinal tract**. 3.ed. New York, 1994. v.2. p.1185-1226.
- MAITRYA, B.B. Thermal influence on gastric secretion. **Ind. J. Med. Res.**, New Delhi, v.55, n.7, p.706-710, 1967.
- 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.
- METZ, D.C. Potential uses of intravenous proton pump inhibitors to control gastric acid secretion. **Digestion**, Basel, v.62, p.73-81, 2000.
- 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. Méd. S. Paulo**, São Paulo, v.42, p. 204-208, 1987.
- NOMINA ANATOMICA VETERINARIA, World Association of Veterinary Anatomists. Barcelona: Aedos, 1975. 218p.
- OGATA, A.C. **Prótese externa de politetrafluoroetileno como reforço de anastomose traqueal em coelhos - avaliação da resistência à tensão**. Curitiba, 2002. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica) - Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- PATCHETT, S.E.; O'DONOGHUE, D.P. Pharmacological manipulation of gastric juice: thrombelastografic assessment and implications for treatment of gastrointestinal haemorrhage. **Gut**, London, v.36, p.358-362, 1995.
- POOLE, P. Pantoprazole. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v.58, p.999-1008, 2001.
- 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, 1994.

RAIA A.A; GARRIDO JUNIOR, A.B.; MELLO J.B. Úlcera gastroduodenal. In: RAIA, A.A; ZERBINI E. **Clínica Cirúrgica Alípio Correa Neto**. São Paulo, 1988 p.262-307.

RICHARDSON, P.; HAWKEY, C.J.; STACK, W.A. Proton pump inhibitors pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders. **Drugs**, Auckland, v.56, n.3, p.307-335, 1998.

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

ROBSON, M.C.; STEED, D.L.; FRANZ, M.G. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. In: ROBSON, M.C.; STEED, D.L.; FRANZ, M.G. Wound healing. **Curr. Probl. Surg.**, Chicago, v.38, n.2, p.73-94, 2001.

SALIM, A.S. Gastric diversion or pylorus ligation for gastric mucosal integrity and acid secretion studies in the rat? **Dig. Dis. Sci.**, New York, v.33, n.11, p.1441-1444, 1988.

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

SEGAWA, K.; NAKAZAWA, S.; TSUZAMOTO, Y.; CHUJOH, C.; YAMAO K.; HASE S. Effect of omeprazole on gastric acid secretion in rat: evaluation of dose, duration of effect, and route of administration. **Gastroenterol. Jpn.**, Tokio, v.22, n.4, p.413-408, 1987.

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.

THEISEN J.; NEBRA, D.; CITRON, D.; JOHANSSON, J.; HAGEN, J.A.; CROOKES, P.F.; DEMEESTER, S.R.; BREMNER, C.G.; DEMEESTER, T.R.; PETERS, J.H. Supression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. **J. Gastrointest. Surg.**, St, Louis, v.4, p.50-54, 2000.

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.

TOYOTA, N.; TAKADA, T.; YASUDA, H.; AMANO, H.; YOSHIDA, M.; ISAKA, T.; HIJIKATA, H.; TAKADA, K. The effects of omeprazole, a proton pump inhibitor, on early gastric stagnation after a pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: Results of a randomized study. **Hepatogastroenterology**, Stuttgart, v.45 p.1005-1010, 1998.

VALENZUELA, J.; PETERMANN, M.; CRUZAT, I.; UGARTE, G. Secrecion gastrica: tecnicas de medicion de la acidez gastrica. **Rev. Med. Chil.**, Santiago, v.96, n.4, p.234-239, 1968.

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.; CZECHKO, 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.

VREEBURG, E.M.; LEVI, M.; RAUWS, E.A.; DEVENTER, S.J.H.; SNEL, P.; BARTELSMAN, J.W.F.M.; TEN CATE, J.W.; TYTGAT, G.N. Enhanced mucosal fibrinolytic activity in gastroduodenal ulcer haemorrhage and the beneficial effect of acid suppression. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.15, n.5, p.639-646, 2001.

WALAN, A. Omeprazole. In: BRAGA, P.C.; GUSLANDI, M.; TITTOBELLO, A. **Drugs in gastroenterology.** New York, 1991. p.180-195.

WILDE, M.; MCTAVISH, D. Omeprazole: An update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. **Drugs**, Auckland, v.48, n.1, p.91-132, 1994.

WINSHIP, D.H.; SHUCK, T.J. Continuous recording of gastric output in the rat. **J. Lab. Clin. Med.**, St. Louis, v.81, n.6, p.961-965, 1973.

YOSHIDA, N.; YOSHIKAWA, T.; TANAKA, Y.; FUJITA, N; KASSAI, K. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors –inhibitory effects on neutrophil- endothelial cell interactions. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.14 [S1], p.74-81, 2000.

ANEXOS

ANEXO 1

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

TABELA A CONTROLE QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	peso inicial	peso final	pH inicial	pH final	FMT corpus	FMT rumen
1	317	286	1,8	1,8	0,12	0,16
2	248	214	1,43	1,95	0,1	0,23
3	300	258	2,5	1,8	0,15	0,22
4	263	228	3,2	2,05	0,11	0,09
5	280	264	2,99	1,98	0,2	0,27
6	276	259	1,71	2	0,31	0,16
7	312	285	1,67	1,99	0,3	0,19
8	310	280	1,56	2,2	0,39	0,19
9	261	238	1,33	2,5	0,15	0,22
10	297	280	1,29	2,2	0,23	0,26
11	261	250	1,75	2	0,25	0,16
12	308	282	2,04	2,3	0,25	0,21

TABELA B CONTROLE QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	colágeno tipo I corpus	colágeno tipo III corpus	colágeno tipo I rumen	colágeno tipo III rumen	IMaC corpus	IMaC rumen
1	2,16	15,9	2,16	15,53	0,13	0,13
2	5,75	30,49	1,41	20,95	0,18	0,06
3	1,74	28,07	1,1	10,21	0,06	0,1
4	1,44	20,96	8,61	22,17	0,06	0,38
5	12,28	38,22	9,63	47,68	0,32	0,2
6	13,47	46,01	17,3	39,38	0,29	0,43
7	8,16	18,32	10,9	30,17	0,44	0,36
8	7,75	30,56	13,81	26,73	0,25	0,51
9	13,46	42,4	4,23	19,81	0,31	0,21
10	15,13	37,41	18,66	37,3	0,4	0,5
11	16,79	39,75	17,26	39,75	0,42	0,43
12	6,61	43,89	7,7	26,56	0,15	0,28

ANEXO 2

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

TABELA A CONTROLE SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	peso inicial	peso final	pH inicial	pH final	FMT <i>corpus</i>	FMT <i>rumen</i>
1	305	290	0,96	1,55	0,23	0,29
2	325	278	1,5	1,7	0,35	0,28
3	277	255	2,1	1,92	0,16	0,2
4	280	261	1,81	2,9	0,21	0,16
5	288	275	1,39	2,07	0,16	0,21
6	272	265	1,1	1,4	0,18	0,18
7	260	252	2,4	1,88	0,2	0,16
8	296	270	1,2	2,01	0,19	0,24
9	264	249	1,2	2,5	0,26	0,17
10	319	283	1,77	1,99	0,24	0,16
11	314	287	1,5	1,9	0,2	0,19
12	282	258	1,71	1,61	0,28	0,16
13	284	258	1,68	2,17	0,19	0,24

TABELA B CONTROLE SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	colágeno tipo I <i>corpus</i>	colágeno tipo III <i>corpus</i>	colágeno tipo I <i>rumen</i>	colágeno tipo III <i>rumen</i>	IMaC <i>corpus</i>	IMaC <i>rumen</i>
1	6,32	28,17	9,99	26,93	0,22	0,37
2	2,13	20,24	3,46	23,86	0,1	0,15
3	4,35	23,63	2,44	23,31	0,18	0,1
4	2,69	14,42	5,29	16,94	0,18	0,31
5	2,62	14,99	3,83	24,68	0,17	0,15
6	10,13	25,32	9,31	31,97	0,4	0,29
7	6,29	36,85	6,07	19,95	0,17	0,3
8	4,75	24,67	7,59	33,06	0,19	0,22
9	5,55	31,12	5,92	24,29	0,17	0,24
10	10,1	30,98	9,3	36,2	0,32	0,25
11	4,2	24,81	6,09	28,01	0,16	0,21
12	8,05	24,28	3,68	14,76	0,33	0,24
13	5,34	30,92	3,73	19,25	0,17	0,19

ANEXO 3

TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO
PANTOPRAZOL QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

TABELA A PANTOPRAZOL QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	peso inicial	peso final	pH inicial	pH final	FMT corpus	FMT rumen
1	270	249	1,7	5,79	0,17	0,16
2	292	272	1,3	6,64	0,18	0,09
3	250	219	1,65	6,76	0,31	0,22
4	265	227	1,81	6,8	0,25	0,22
5	260	237	2,6	7,07	0,25	0,16
6	303	280	1,29	6,36	0,27	0,13
7	306	280	3,4	6,47	0,2	0,11
8	272	246	1,55	6,68	0,16	0,23
9	303	270	2,08	5,53	0,25	0,11
10	307	267	1,68	6,33	0,25	0,16

TABELA B PANTOPRAZOL QUATRO DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	colágeno tipo I corpus	colágeno tipo III corpus	colágeno tipo I rumen	colágeno tipo III rumen	IMaC corpus	IMaC rumen
1	8,7	30,91	6,2	24,08	0,28	0,25
2	2,65	15,57	6,93	19,65	0,17	0,35
3	12,29	26,02	7,16	20,75	0,47	0,34
4	6,4	15,89	14,62	40,01	0,4	0,36
5	12,89	20,88	12,79	28,48	0,61	0,44
6	11,47	26,08	11,33	20,58	0,43	0,55
7	14,11	36,79	5,37	23,19	0,38	0,23
8	10,49	26,016	5,97	23,17	0,4	0,25
9	14,74	30,66	6,69	19,6	0,48	0,69
10	2,67	14,8	9,55	28,04	0,18	0,34

ANEXO 4

TABELAS (A E B) DEMONSTRANDO DADOS DO GRUPO
PANTOPRAZOL SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

TABELA A PANTOPRAZOL SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	peso inicial	peso final	pH inicial	pH final	FMT <i>corpus</i>	FMT <i>rumen</i>
1	276	276	2,38	6,4	0,32	0,21
2	282	264	1,71	2,7	0,11	0,23
3	260	253	1,77	5,4	0,16	0,23
4	310	299	1,5	6	0,13	0,23
5	314	304	1,7	6,52	0,25	0,3
6	300	263	1,52	5,9	0,38	0,31
7	260	222	2,04	7,28	0,18	0,25
8	302	269	2,15	6,45	0,21	0,33
9	315	277	1,28	5	0,26	0,31
10	286	251	1,28	4,7	0,19	0,22
11	307	286	2	7,3	0,25	0,27
12	288	248	1,33	3,73	0,25	0,35
13	258	225	1,45	6,2	0,35	0,27
14	372	339	1,41	6,94	0,47	0,21

TABELA B PANTOPRAZOL SETE DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO

animal	colágeno tipo I <i>corpus</i>	colágeno tipo III <i>corpus</i>	colágeno tipo I <i>rumen</i>	colágeno tipo III <i>rumen</i>	IMaC <i>corpus</i>	IMaC <i>rumen</i>
1	7,61	29,03	23,38	35,56	0,26	0,65
2	2,34	23,29	2,68	7,69	0,1	0,34
3	6,49	14,09	2,81	10,87	0,46	0,25
4	8,66	13,65	8,89	14,86	0,63	0,59
5	6,93	15,22	10,41	21,69	0,45	0,47
6	11,03	24,8	10,6	14,97	0,44	0,7
7	9,97	19,8	13,46	26,98	0,5	0,49
8	14,73	23,89	2,78	9,09	0,61	0,3
9	8,08	17,35	4,45	20,95	0,5	0,21
10	8,41	11,28	3,81	14,16	0,74	0,26
11	5,06	10,85	7,09	20,14	0,46	0,35
12	1,23	9,5	13,85	31,75	0,12	0,43
13	4,78	14,7	4,99	16,05	0,32	0,31
14	11,2	25,15	14,58	15,49	0,44	0,94

ANEXO 5

SECREÇÃO ÁCIDA DO ESTÔMAGO

O suco gástrico é um meio líquido ácido que contém água, eletrólitos (H^+ , K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-), enzimas com atividade em meio ácido (por exemplo, a lipase e as pepsinas) e glicoproteínas (por exemplo, mucina e fator intrínseco). Além disso, contém também cálcio, magnésio, zinco e ferro, porém não contribuem de maneira efetiva para o equilíbrio eletrolítico (FELDMAN, 2002).

A acidez do suco gástrico é determinada pela concentração de íons H^+ , encontrados na forma de ácido clorídrico (HCl) e pode ser mensurada por dois métodos. Um deles utiliza uma base (NaOH) para neutralizar *in vitro* uma amostra a ser estudada. A quantidade de milimoles de base necessária para titular um volume de determinada amostra para um pH arbitrário (7.0) representa a acidez da amostra em milimoles por litro. O segundo e mais simples método utiliza um eletrodo que é colocado em contato com a substância a ser estudada. Este eletrodo fornece valores numéricos de pH, e para obter-se a concentração ácida em milimoles por litro é necessária a utilização de uma tabela. A partir dos valores obtidos por um dos dois métodos pode-se determinar a produção de ácido durante determinado período multiplicando-se a concentração de íons H^+ em milimoles por litro pelo volume da amostra (Exemplo: milimoles por hora ou milimoles por quilograma por hora) (FELDMAN, 2002). A secreção ácida basal (SAB) é medida que representa a acidez gástrica na ausência de estímulos. O limite máximo da SAB em humanos é de 10mmol/hora para homens e 5mmol/hora para mulheres. A SAB pode flutuar de hora em hora no mesmo indivíduo. Os menores valores para SAB ocorrem entre 5 e 11 horas e os maiores valores ocorrem entre 2 e 23 horas (FELDMAN, 2002). A secreção máxima ácida (SMA) é uma medida determinada pela administração de dose máxima de pentagastrina ou histamina. Em 800 voluntários sadios os valores variaram entre 0,0 e 99,6 mmol por hora, sendo que em 20 voluntários (2,5%) a SAM foi de 0,0 (FELDMAN, 2002).

O suco gástrico tem atuação importante no processo digestório, contendo substâncias que, direta ou indiretamente, participam em várias etapas deste processo. O ambiente ácido proporcionado pela concentração de íons H^+ encontrados no suco gástrico determina várias funções: propicia a atividade de enzimas como a lipase e pepsina, facilita a absorção de ferro inorgânico, estimula a secreção de bicarbonato pelo pâncreas e controla a proliferação de microrganismos ingeridos.

ANEXO 6

CARACTERÍSTICAS, MECANISMOS DE AÇÃO E PROPRIEDADES DOS IBP

Os IBP são medicamentos que têm a propriedade de inibir de maneira irreversível a função da bomba de prótons gástrica e, assim, são os mais potentes supressores da secreção ácida gástrica na prática clínica (RICHARDSON, HAWKEY e STACK, 1998). Existem diferentes IBP que compartilham mecanismos de ação e estrutura molecular, com pequenas diferenças relacionadas à absorção e duração do efeito.

A bomba de prótons gástrica é uma enzima também chamada de H^+/K^+ ATPase, cuja função é a de secretar íons H^+ em troca de íons K^+ com energia produzida pela quebra de uma molécula de adenosina trifosfatase (ATP). Esta enzima encontra-se nos canalículos secretores da membrana da célula parietal gástrica, atravessando-a várias vezes, e contém duas subunidades polipeptídicas denominadas de alfa e beta contendo, respectivamente, 1034 e 291 aminoácidos. A subunidade alfa é responsável pelas funções de transporte e catalíticas da bomba de prótons. A H^+/K^+ ATPase encontra-se inativa no citoplasma e necessita ser transportada para a superfície da membrana celular voltada para o lúmen para se tornar ativa. Ela é sintetizada continuamente e a sua meia-vida é estimada em 30 a 48 horas (WALAN, 1991).

Os IBP apresentam estrutura molecular denominada piridil-metil-sulfinil-benzimidazol; são bases fracas e se concentram nos canalículos secretores das membranas da célula parietal gástrica (pH menor que 1). Trata-se de prodrugas sulfonadas e, para tornarem-se ativas, necessitam de acréscimo de um íon hidrogênio. Isto ocorre nos canalículos secretores, e após esta reação estas moléculas são convertidas em sulfonamidas. As sulfonamidas ligam-se de maneira covalente com resíduos de cistina encontrados na subunidade alfa da bomba de prótons formando complexos dissulfídicos. Ocorre, então, o bloqueio irreversível dos canais de íons envolvidos na expulsão de H^+ da célula e a reabsorção de K^+

(FELDMAN, 2002). Este é o caminho final comum para a secreção ácida e, assim, o ácido é bloqueado independente da origem do estímulo, seja ele mediado por receptores muscarínicos, de gastrina ou da histamina.

O seu efeito ocorre apenas quando a secreção ácida está em atividade. A farmacodinâmica é a propriedade farmacológica mais importante dos IBP, pois a duração de sua ação depende da síntese de novas bombas de prótons (entre 30 e 48 horas), diferente da farmacocinética, que é representada pela meia-vida plasmática da droga. Outra característica é a instabilidade no meio ácido, sendo necessária formulação com absorção entérica para administração por via oral.

Os IBPs são metabolizados pelo sistema enzimático citocromo P450, em particular o S-mefenitoina (CYP2C19) e o nifedipina hidroxilase (CYP 3A4). Aproximadamente 3% dos caucasianos apresentam metabolismo mais lento devido a variações genéticas. O pantoprazol, em contraste com o omeprazol e lansoprazol, é metabolizado também pela enzima citosólica sulfotransferase e assim poderia ocorrer menor interação com o sistema P450 e conseqüentemente, menos interações medicamentosas. A supressão ácida pode acarretar diminuição de absorção de substâncias que necessitam de meio ácido para serem absorvidas, como o sulfato ferroso (RICHARDSON, HAWKEY e STACK, 1998).