

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

VILSON LEITE BATISTA

AVALIAÇÃO DO TIPO DE SUTURA NA ANASTOMOSE ASSÉPTICA MODIFICADA

CAMPOS DOS GOYTACAZES

SETEMBRO - 2021

VILSON LEITE BATISTA

AVALIAÇÃO DO TIPO DE SUTURA NA ANASTOMOSE ASSÉPTICA MODIFICADA

Tese apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de doutor em Ciência Animal na área de Concentração de Sanidade Animal.

ORIENTADOR: Prof. Dr. André Lacerda de Abreu Oliveira

Campos dos Goytacazes

Setembro 2021

VILSON LEITE BATISTA

**AVALIAÇÃO DO TIPO DE SUTURA NA ANASTOMOSE ASSÉPTICA
MODIFICADA**

Tese apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de doutor em Ciência Animal na área de Concentração de Sanidade Animal.

Aprovada em: 30 de setembro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Adriana Jardim de Almeida (Doutora, Ciência Animal) – UENF

Prof. Antonio Peixoto Albernaz (Doutor, Ciência Animal) – UENF

Prof.(a) Jussara Peters Scheffer (Doutora, Ciência Animal) – UENF

Prof.(a) Paula Alessandra Di Filippo (Doutora, Ciência Animal) UENF

Prof. André Lacerda de Abreu Oliveira (Doutor, Cirurgia Geral) UFRJ

Às minhas filhas,

Eduarda Duarte Batista e Mariana Duarte Batista,
amor e apoio incondicional em todas as minhas decisões.

Vocês são a razão do meu viver!

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Edson Batista e Tania Rita David Leite Batista se dedicarem tanto ao meu crescimento profissional e intelectual, quando, desde a minha infância, abdicaram da minha presença para que eu pudesse estudar e buscar um futuro melhor.

À minha esposa Rachel Perez Duarte e minhas filhas Mariana Duarte Batista e Eduarda Duarte Batista, sem vocês nada disso teria acontecido. Vocês são a razão de minha vida.

A Ralph Alencar Duarte e Eleonora de Faria Perez Duarte (Neném), pais da minha esposa, considero vocês como pais também. A meu amigo e cunhado Flávio Perez Duarte pela amizade e companheirismo.

Às minhas irmãs, Doralice Batista Maria Leite Batista e Tania Leite Batista serem parceiras da vida inteira e saberem como é importante cuidarmos uns dos outros quando estamos longe de nossa família.

À minha mãe que abdicou da vida para cuidar dos seus filhos. Mãe, nunca te abandonaremos.

Ao meu professor orientador André Lacerda, a oportunidade a mim oferecida. Te admiro tanto como pessoa, como profissional. Hoje além dos laços acadêmicos, nossas famílias são grandes amigas.

Aos colegas da UENF, Isabella Morales e Rodiney Denevitz o apoio na realização do meu projeto. À Juliana Rossini minha instrumentadora ao apoio durante o experimento.

Por fim, agradeço à Universidade Estadual do Norte Fluminense todo o conhecimento recebido e as oportunidades de crescimento que me foram dadas nesses dois anos. Seguirei em busca do aprimoramento profissional e da pesquisa, instinto que adquiri ao estudar nesta universidade.

“O que sabemos é uma gota, O que ignoramos é um oceano.”

Issac Newton

RESUMO

Devido à alta incidência de cirurgias gastrointestinais nas diferentes espécies, incluindo a do homem, diversas técnicas e materiais são continuamente desenvolvidos visando otimizar os procedimentos e diminuir as principais complicações observadas, dentre elas, deiscência, extravasamento de conteúdo, aderências, peritonite e sepse. O fio de polidioxanona é uma sutura sintética, absorvível, monofilamentar feita do polímero da paradiioxanona, e é uma recente opção de sutura, que beneficia especialmente as modalidades cirúrgicas de laparotomia, devido a sua composição e baixa reação tecidual. Ainda, dentre as técnicas cirúrgicas atualmente descritas, não existe um consenso sobre qual apresenta melhor resultado, todas elas demonstram seus pontos positivos e negativos. Este estudo teve por objetivo de avaliar a modificação da técnica de anastomose asséptica com padrões de sutura simples contínuo e simples descontínuo, utilizando um fio de polidioxanona 4-0, por meio de avaliações clínicas, histopatológicas e macroscópicas, em ratos da linhagem Wistar. Os animais foram randomizados em dois grupos (n=12). Os resultados das avaliações histopatológicas demonstraram as formações de tecido cicatricial, grau de inflamação, deposição de colágeno, necrose e neovascularização. Observou-se diferença significativa entre os grupos no tangente a formação de tecido cicatricial. Comparando-se os dois padrões, os escores de aderência, grau de inflamação, necrose e neovascularização não apresentaram diferença significativa. Não ocorreram complicações devido à falha das suturas. Todavia se acredita que os animais apresentaram obstrução intestinal importante.

PALAVRAS-CHAVE: anastomose colônica, polidioxanona, ratos Wistar.

ABSTRACT

Due to the high incidence of gastrointestinal surgeries in different species, including humans, several techniques and materials are continuously developed to optimize procedures and reduce the main complications observed, including dehiscence, content leakage, adhesions, peritonitis and sepsis. Polydioxanone suture is a synthetic, absorbable, monofilament suture made from the polymer of paradioxanone, and it is a recent suture option, which benefits especially the surgical modalities of laparotomy, due to its composition and low tissue reaction. Still, among the surgical techniques currently described, there is no consensus on which presents the best results, all of them demonstrate their positive and negative points. This study aimed to evaluate the modification of the aseptic anastomosis technique with continuous and simple discontinuous simple suture patterns, with a 4-0 polydioxanone suture, through clinical, histopathological, and macroscopic evaluations, in Wistar rats. Animals were randomized into two groups (n=12). The results of the histopathological evaluations demonstrated the formation of scar tissue, degree of inflammation, collagen deposition, necrosis, and neovascularization. We observed a significant difference between the groups regarding the formation of scar tissue. Comparing the two patterns, the adhesion, degree of inflammation, necrosis and neovascularization scores did not show any significant difference. There were no complications due to suture failure. However, it is believed that the animals had significant intestinal obstruction.

KEY WORDS: Colonic Anastomosis, Polydioxanone, Wistar rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Intestino Grosso de um roedor. Fonte: TREUTING <i>et al.</i> , 2018.	17
Figura 2 - O intestino grosso. Ceco, cólon e reto. Corte histológico. Fonte: PICUT & COLEMAN,2016.	18
Figura 3 - Segmento de intestino isolado para ressecção Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931.	23
Figura 4 - A figura mostra a sequência inicial de aproximação da anastomose asséptica das alças intestinais Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931.....	24
Figura 5 - A figura mostra a sequência final da anastomose asséptica das alças intestinais Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931.....	25
Figura 6 - Classificações dos fios de sutura quanto à origem, absorção e origem, absorção e quantidade de filamentos Fonte: FOSSUM, 2003	26
Figura 7 - Foto ilustrativa de um fio de polidioxanona. Fonte: Dart, 2017.....	28
Figura 8 - A figura demonstra as principais etapas executadas durante o procedimento experimental	32
Figura 9 - Deposição de colágeno <i>in situ</i> . Os escores foram associados à deposição leve, moderado, severo ou não observado (NO) de colágeno. A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6 por grupo.....	37
Figura 10 - Deposição de colágeno <i>in situ</i> , grupo PSC. Os escores foram associados à deposição leve, moderado, severo ou não observado (NO) de colágeno. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6.....	38
Figura 11 - Deposição de colágeno <i>in situ</i> , grupo PSD. Os escores foram associados à deposição leve, moderado, severo ou não observado (NO) de colágeno. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6.....	39
Figura 12 - Inflamação tecidual. Os escores foram associados à inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6 por grupo.	39
Figura 13 - Processo inflamatório tecidual, nos grupos PSC e PSD. Os escores foram associados à inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P<0,05$). N=6 por grupo.	40
Figura 14 - Necrose tecidual. Os escores foram associados a inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6 por grupo	41
Figura 15 - Processo necrose tecidual, nos grupos PSC e PSD. Os escores foram associados à inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados	

pelo teste de Wilcoxon demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). N=6 por grupo.	42
Figura 16 - Neovascularização. Os escores foram associados à neoangiogênese leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). N=6 por grupo.....	42
Figura 17 - Neovascularização nos grupos PSC e PSD. Escores leve, moderado, severo ou não observado (NO), associados à formação de novos vasos. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). N=6 por grupo.....	43
Figura 18 - Cicatrização. Os escores foram associados à formação de tecido cicatricial leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). N=6 por grupo.	44
Figura 19 - Cicatrização nos grupos PSC e PSD. Escores leve, moderado, severo ou não observado (NO), associados à formação de tecido cicatricial. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). N=6 por grupo.....	45
Figura 20 - Curva de sobrevida. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida em horas após anastomose asséptica em intestino murino. A análise pelo teste de Mantel-Cox mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. ($P > 0,05$). N=6 por grupo.	46
Figura 21 - Escore clínico. As figuras demonstram os parâmetros clínicos obtidos diariamente nos animais submetidos à anastomose asséptica de intestino. O critério diarreia foi avaliado pelo teste de Fisher. A comparação entre os valores de cada dia pelos testes de Mann-Whitney e Fisher (diarreia) entre os dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). N=6 por grupo.	47
($P > 0,05$). N=6 por grupo.	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Lâminas de patologia referentes a cada modelo experimental x grupo em ratos Wistar após análise pelo serviço de Patologia da UENF Campos dos Goytacazes, RJ.....	35
--	----

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.2 OBJETIVOS	15
1.2.1 OBJETIVO GERAL	15
1.2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Modelo Experimental.....	15
2.2 Intestino grosso	16
2.2.1 Cólon.....	17
2.2.2 Epitélio do intestino grosso	17
2.3. Cicatrização Intestinal	18
2.3.1 Cicatrização colônica em estudos experimentais	19
2.4. Indicações para cirurgias intestinais.....	20
2.5 Técnicas cirúrgicas.....	21
2.5.1. Anastomose Asséptica.....	22
2.6 Fios de Sutura	25
2.6.1 Polidioxanona.....	27
2.7 Complicações pós-operatórias	28
2.8 Métodos de Avaliação da Integridade das Suturas Gastrointestinais.....	29
3. MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1 DISTRIBUIÇÃO E ALOCAÇÃO DOS ANIMAIS EM GRUPOS	30
3.2 PÓS-OPERATÓRIO.....	33
3.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA E EUTANÁSIA	33
3.4 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO	34
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4. RESULTADOS	35
4.1 Avaliação Histopatológica	35
4.1.1 Deposição de colágeno.....	36
4.1.2 Inflamação.....	38
4.1.3 Necrose tecidual	39
4.1.4 Neovascularização.....	41
4.1.5 Tecido cicatricial.....	43
4.2 Avaliação Macroscópica.....	44

4.2.1 Análise da Sobrevida	44
4.2.2 Escore Clínico	46
4.2.3 Impactação, aderências e líquido livre	47
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

1. INTRODUÇÃO

A alta incidência de afecções no trato gastrointestinal que requerem tratamento cirúrgico é relatada em diferentes espécies, incluindo o homem (FOSSUM; HEDLUND, 2003; HUNT; EDWARDS; CLARKE, 1986; LUIJENDIJK; DE LANGE; WAUTERS; HOP *et al.*, 1996). Dentre as principais indicações para intervenção cirúrgica intestinais, destacam-se obstruções, traumatismos, mal posicionamentos como vôlvulos ou encarceiramentos, infecções e procedimentos diagnósticos de suporte como biópsia, cultura, citologia e sondas alimentares (FOSSUM; HEDLUND, 2003; HUNT; EDWARDS; CLARKE, 1986). Complicações como extravasamento, aderência, deiscência, perfuração, peritonite, estenose, síndrome do intestino curto, choque e morte são frequentemente relatadas no pós-operatório das mais diversas cirurgias intestinais (FINCK *et al.*, 2014; FERNANDEZ *et al.*, 2017).

Para a realização da sutura em intervenções cirúrgicas é preferencial o uso de materiais monofilamentares absorvíveis (GENZINI *et al.*, 1992; FOSSUM & HEDLUM, 2003). A síntese intestinal pode ser realizada por pontos interrompidos ou por sutura contínua simples, ambas apresentam graus variados de eversão (HEDLUND & FOSSUM, 2008). Em humanos, diversas técnicas são descritas, com um ou dois planos de sutura interrompida ou contínua (EDWARDS, 1986; AULETTA *et al.*, 2011; ROSS *et al.*, 2016).

A busca por materiais e técnicas de melhor eficiência em sutura intestinal tem embasado diversas pesquisas em medicina e medicina veterinária (FERNANDES *et al.*, 2000; DEMYTTENAERE *et al.*, 2009; BERNIS-FILHO *et al.*, 2013; GYS *et al.*, 2017), uma vez que ainda não se tem determinados um fio ou técnica ideais (BERNIS-FILHO *et al.*, 2013).

A anastomose asséptica consiste na realização de uma ressecção intestinal (enterectomia parcial) sem exposição da luz. Vários autores relataram técnicas assépticas com pequenas alterações.(MORTENSEN; ASHRAF, 2008; PARKER; KERR, 1908; WEBSTER, 1925) O desenvolvimento de uma técnica factível e

reprodutível com mínimas chances de contaminação, proporcionaria redução de morbidades e até mortalidade dos pacientes.

A escassez de estudos comparativos da enterorrafia com materiais e técnicas comumente utilizadas, avaliando viabilidade, segurança da sutura, evolução clínica e complicações, por análises de escores de aderência, tempo para enterorrafia e características macroscópicas e microscópicas, fundamentam a importância do presente trabalho.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho da técnica asséptica modificada utilizando variações do tipo de sutura, por meio de um modelo experimental.

1.2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar a sutura da anastomose asséptica do cólon com diferentes padrões como a sutura contínua e a sutura simples interrompida;
- Avaliar a reação tecidual, por meio de exame histopatológico, de cada padrão de sutura, com escores para os seguintes fatores: inflamação, fibrose, necrose e neovascularização.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Modelo Experimental

As semelhanças anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal de humanos e roedores tornaram os ratos modelos experimentais de referência para estudo, sendo possível obter informações quanto à biomecânica e ao processo cicatricial dos pacientes submetidos às cirurgias gastrointestinais (KARARLY, 1995; TOUBANAKIS *et al.*, 2000).

2.2 Intestino grosso

O trato gastrointestinal inferior, comumente referido como o intestino grosso, começa no ceco e inclui o apêndice (humanos apenas), cólon, reto e ânus (**Fig.1**). A função primária do intestino grosso nas espécies é de desidratar e armazenar material fecal. Extensa reabsorção de água e sal ocorre no cólon direito/proximal e continua por toda parte. Movimento do cólon cada vez mais sólido, o conteúdo de proximal a distal é suportado por abundantes células caliciformes secretoras de muco que servem para lubrificar e proteger a mucosa do cólon do trauma. As espécies apresentam flora bacteriana abundante dentro do cólon. Os protozoários comensais são frequentemente presentes nos intestinos de roedores. Humano e roedores apresentam semelhanças na estrutura do mural, incluindo a mucosa, submucosa e circular interna e externa túnica muscular longitudinal e serosa (TREUTING *et al.*, 2018).

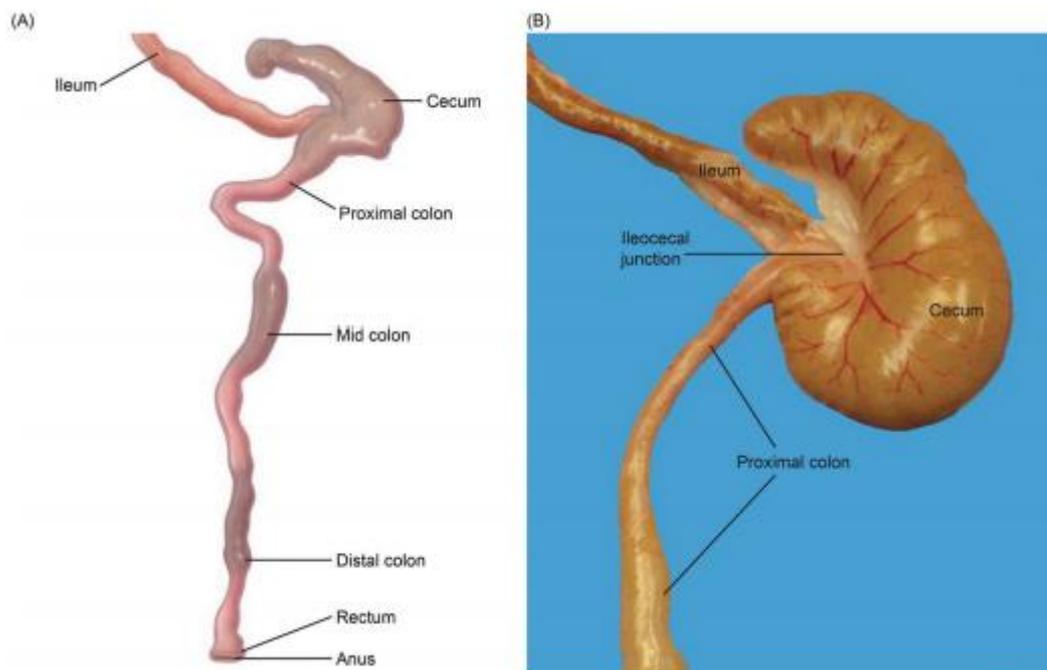


Figura 1. Intestino Grosso de um roedor. Fonte: TREUTING *et al.*, 2018.

2.2.1 Cólon

O cólon mantém a mesma estrutura mural como o resto do sistema gastrointestinal: mucosa, submucosa e circular interna e túnica muscular longitudinal externa e serosa. A divisão anatômica do cólon humano é baseada na sua configuração e localização. O cólon direito é composto pelo apêndice, ceco, cólon ascendente e cólon transverso à linha média, correspondendo aproximadamente ao ceco e o cólon proximal de roedores (TREUTING *et al.*, 2018).

2.2.2 Epitélio do intestino grosso

Não há vilosidades no intestino grosso do rato adulto. Picut e Coleman (2016), citando PACHA (2000), relataram que as vilosidades são encontradas na primeira parte do cólon de ratos muito jovens (**Fig. 2**) Criptas e glândulas tubulares revestidas por um epitélio colunar rico em células mucosas, estendem-se da superfície a um

muscular de mucosas bem definidas. Muco produzido no cólon do rato contém principalmente sialomucinas e os dois terços inferiores do cólon ascendente, neutro e sulfomucinas no terço superior e sulfomucinas no cólon descendente (PACHA, 2000). A primeira parte do cólon tem pregas mucosas que aparecem como estrias paralelas, oblíquas, que podem ser vistas através da parede fina. O restante do cólon tem dobras longitudinais. A muscular é completa: circular interna e camadas longitudinais externas.

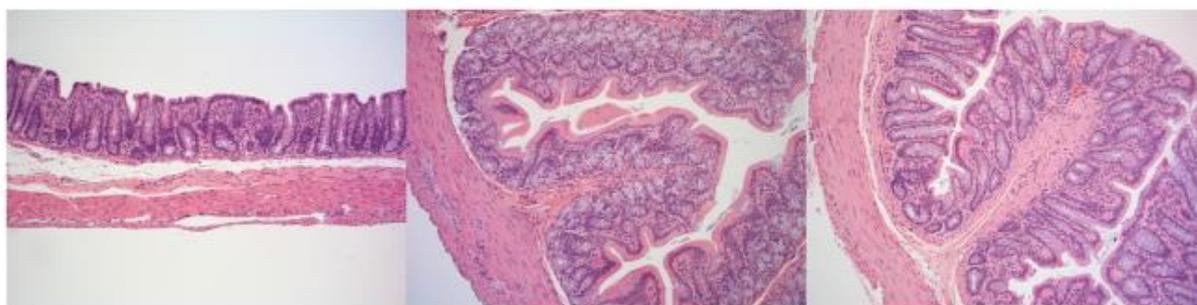


Figura 2. O intestino grosso. Ceco, cólon e reto. Corte histológico (Fonte: PICUT & COLEMAN, 2016).

2.3. Cicatrização Intestinal

O tecido intestinal é composto por células especializadas que passam continuamente por um rápido processo de renovação. Após uma lesão, é importante que a barreira epitelial seja restabelecida rapidamente (BECK *et al.*, 2003). O processo cicatricial do trato gastrointestinal é complexo e dinâmico, sendo caracterizado por três fases sobrepostas: inflamatória, proliferativa e de maturação (FRESNO *et al.*, 2010). A fase inflamatória ocorre entre os dias 0 e 4, quando se forma o tampão de fibrina que atua como arcabouço para a migração plaquetária e contribui para a adesão dos tecidos (GIUSTO *et al.*, 2017). Neste período as plaquetas são responsáveis pela liberação de mediadores que controlam o crescimento, diferenciação e metabolismo celular. Após 72 horas, os macrófagos tornam-se atuantes no processo de cicatrização e passam a modular a produção de fatores de

crescimento, além de promover o desbridamento da ferida, modulando a fibroplasia e angiogênese (BROCHHAUSEN *et al.*, 2011; YAMAGUCHI *et al.*, 2012).

Nos dias 3 e 4, em situações normais, pode-se identificar a menor força mecânica da anastomose, pois é quando ocorre de maneira mais intensa a fibrinólise e deposição de colágeno, pelas células da musculatura lisa e fibroblastos (SIEMONSMA *et al.*, 2003). Esse é o período de maior fragilidade da ferida cirúrgica e ocorrência de extravasamentos (YAMAGUCHI *et al.*, 2012). O fio de sutura e a submucosa são as principais estruturas responsáveis pela adesão dos tecidos nesta fase (SIEMONSMA *et al.*, 2003; FRESNO *et al.*, 2010).

Durante a fase proliferativa, que ocorre entre os dias 3 a 14, pode-se observar aumento na formação de vasos sanguíneos e maior proliferação de fibroblastos, entretanto a deposição de colágeno é inversamente proporcional a esse processo, podendo-se observar aumento da concentração de colágeno conforme ocorre a redução da inflamação (GIUSTO *et al.*, 2017). Neste período ocorre ganho de força mecânica na ferida, ficando próxima à do tecido intestinal normal entre os dias 10 e 17 (FRESNO *et al.*, 2010). A manipulação excessiva dos tecidos, contaminação ou utilização de um material de sutura inadequado leva a um aumento da inflamação, com consequente migração de leucócitos (BROCHHAUSEN *et al.*, 2011; GIUSTO *et al.*, 2017), interferindo negativamente nesta fase, pois essas células liberam substâncias como as metaloproteinases. Essas enzimas danificam os tecidos em cicatrização e, como consequência, pode ocorrer uma redução na pressão de extravasamento da ferida cirúrgica (SIEMONSMA *et al.*, 2003).

Na fase proliferativa, pode ocorrer a formação de aderências, pela dispersão e deposição de fibrina e colágeno na superfície tecidual afetada devido à alta concentração de mediadores inflamatórios (YAMAGUCHI *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014).

A fase mais longa do processo de cicatrização do tecido gastrointestinal é a de maturação, também conhecida como fase de remodelamento, cuja duração, pode ir do dia 10 ao 180 após o procedimento cirúrgico (GIUSTO *et al.*, 2017). É caracterizada pela reorganização do colágeno, bem como restabelecimento da resistência tecidual mecânica (BROWN, 2011).

2.3.1 Cicatrização colônica em estudos experimentais

MARTENS e HENDRIX (1991) demonstraram que a cicatrização do cólon em ratos caracteriza-se por força da anastomose diminuída nos primeiros dias de pós-operatório, além disso, os níveis de colágeno têm grandes alterações. Na cicatrização colônica normal inicialmente, é observada uma diminuição da concentração de colágeno, causada pela degradação de colágeno pré-formado, esta fase transitória é seguida por aumento considerável da síntese de colágeno.

CRONIN, JACKSON e DUNPHY (1968) compararam a cicatrização de feridas cutâneas e anastomoses colônicas em ratos. Os autores observaram que o ganho da força em feridas intestinais em condições normais é muito mais rápido do que em feridas cutâneas. HERRMANN, WOODWARD e PULASKI (1964) também avaliaram a cicatrização em ratos e observaram que a sequência de eventos que ocorre na cicatrização das anastomoses digestivas é semelhante à que ocorre nos demais tecidos, sendo que a fase inflamatória se estendeu até o quarto dia, a fase de fibroplasia até o décimo quarto e, a partir daí, a fase de maturação.

BRASKEN, RENVALL, SANDBERG (1991) estudaram a expressão genética do colágeno e fibronectina em ratos submetidos a anastomoses intestinais e observaram que a expressão genética de colágeno tipo III precede a de colágeno tipo I, e ambos alcançam síntese máxima no 7^o. dia de pós-operatório. Os autores também sugerem que o aumento da força tênsil tem maior relação com a concentração de colágeno tipo I.

2.4. Indicações para cirurgias intestinais

Os procedimentos cirúrgicos comumente realizados no intestino das variadas espécies são enterotomia, enterectomia e as enteroanastomoses (FOSSUM; HEDLUM, 2003). As principais indicações cirúrgicas abrangem os casos de obstruções por corpos estranhos lineares ou não-lineares, que ocorrem com maior frequência no jejunum e íleo, sendo a enterotomia ou enterectomia os tratamentos mais

eficazes nesses casos, a depender da extensão das lesões (CAPAK *et al.*, 2001; SCHWARTZ; COOLMAN, 2018). Outra indicação frequente de intervenção cirúrgica são a retirada de neofomações e colheita de material para exame histopatológico, as quais geralmente necessitam de enterectomias de circunferência total ou parcial, respectivamente (SLATTER, 2007). Os diagnósticos de intussuscepção ou perfuração intestinal também são candidatos aos procedimentos de enterectomia e enterorrafia (FOSSUM; HEDLUM, 2003).

Enfermidades como doença de Crohn, tumores e obesidade requerem intervenção cirúrgica para enterectomias e enteroanastomoses em humanos. O tratamento de estenoses e perfurações também apresenta importante casuística (MISIAKOS *et al.*, 2019).

2.5 Técnicas cirúrgicas

Hipócrates é conhecido por ter se referido à sutura intestinal já em 460 a.C, e Celsus é relatado por ter escrito sobre o uso do ponto de glover para suturar perfurações do cólon e fechar fístulas intestinais entre 30 a.C e 30 d.C. (BOSCHUNG, 2003). Em 1264, Ruggiero introduziu a prática cirúrgica da sutura do sistema digestório com fios de seda. Richerand, no século XIX, sustentou a impossibilidade de união de serosa com mucosa, sólido princípio da cirurgia gastrointestinal atual (CATALANO, 1941).

Em 1812, Travers relatou "a união de um intestino dividido requer o contato das extremidades cortadas em toda a circunferência". Assim, continuidade peritoneal e cicatrização intestinal tornaram-se sinônimos (TRAVERS, 1812).

A formação do estoma e a colocação de stent com suturas removíveis seguidas pela aproximação da ferida abdominal permaneceram como padrões de tratamento até recentemente, no século XIX, quando Larrey descreveu pela primeira vez suas tentativas de uma anastomose de duas camadas. Essas tentativas foram seguidas de perto pela descrição de Travers em 1812, de uma substância de aglutinação que era necessária para aproximar as bordas intestinais feridas. Enquanto isso, Bell estava fazendo experiências com o ponto de beisebol e um stent de plug de sebo que acabou

derretido pelo calor do corpo, e Lembert, no Hospital de la Charite, em Paris, estava descrevendo o uso de suturas invertidas interrompidas para obter aposição serosa a serosa (BOSCHUNG, 2003).

Lembert usou suturas de seda de fino calibre que incorporaram todas as camadas, exceto a mucosa, e foram deixadas no local. Uma nota histórica interessante é que outro cirurgião francês, Jobert, havia descrito um ponto invertido interrompido de espessura total para anastomoses intestinais 2 anos antes, mas ele não era um defensor de sua abordagem tão vocal quanto Lembert. Muitos outros cirurgiões experimentaram diferentes métodos de fechamento ao longo do século XIX. Por exemplo, Henroz descreveu um sistema de autofixação de anéis metálicos que foi o precursor do moderno botão Murphy ou sistema Valtrac, e Wolfer descreveu um método seguro de anastomose interrompida de duas camadas (BOSCHUNG, 2003).

A reconstrução digestiva tem constituído objeto de investigação constante na Medicina. Persiste o princípio básico de que a perfeita manipulação dos tecidos e a adequada disposição final dos grupos celulares são essenciais para a perfeita cicatrização. Vários métodos de sutura foram empreendidos no decorrer dos séculos (MORTENSEN, 2008).

Anastomoses passaram a ser realizadas com suturas dispostas em uma ou em duas camadas; contínuas e em pontos separados, ingressando determinadas camadas teciduais ou toda a espessura da parede do órgão; com resultado invaginante ou evaginante das bordas da anastomose. Inúmeros materiais foram utilizados para a realização das referidas suturas: colágeno, algodão, seda, linho e diversos elementos sintéticos (MORTENSEN, 2008).

São consideradas anastomoses seguras, atualmente, as efetuadas em plano único extramucoso, pontos separados, com fios monofilamentares, por exemplo; e as realizadas por grampeadores, empregando grampos de aço ou titânio. Têm sido evidenciados, entretanto, efeitos adversos provenientes da permanência de corpos estranhos em suturas, fios cirúrgicos nas suturas manuais e grampos metálicos nas suturas mecânicas. Há referências a maior inflamação local, proliferação celular, carcinogênese, implantação de metástase, maior formação de aderências peritoneais e adesão bacteriana (MORTENSEN, 2008).

2.5.1. Anastomose Asséptica

A anastomose asséptica consiste na realização de uma ressecção intestinal (enterectomia parcial) sem exposição da luz. Vários autores relataram técnicas assépticas com pequenas alterações. (MORTENSEN; ASHRAF, 2008; PARKER; KERR, 1908; WEBSTER, 1925)

A técnica original consiste nos seguintes passos: Sutura serosubmucosa em ângulo reto de seda preta número 0 com uma agulha intestinal curva é colocada nas duas paredes intestinais opostas o mais próximo possível das pinças (**Fig. 3**) (MARTZLOFF; BURGET, 1931).

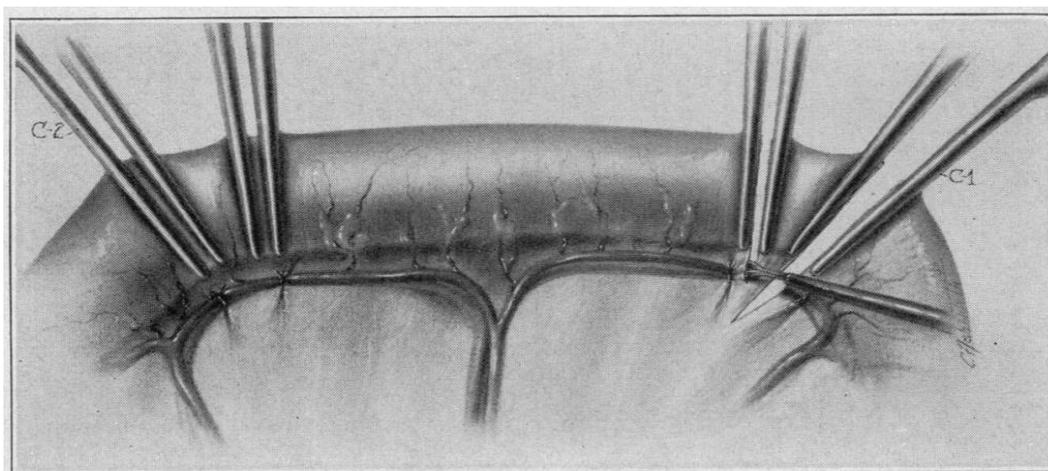


Figura 3. Clampeamento inicial do segmento colônico isolado para ressecção (Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931).

As suturas devem começar na margem antimesentérica de um segmento intestinal e terminar na margem mesentérica. As extremidades livres são fixadas, as pinças são enroladas de modo que suas superfícies planas fiquem opostas, e uma sutura semelhante é colocada de modo que comece e termine nos lados das pinças opostas à sua contraparte (**Fig. 4**) (Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931).

As pinças de anastomose são removidas, uma de cada vez, enquanto as duas pontas das suturas são mantidas levemente esticadas (**Fig. 4**). Quando a última pinça é retirada, as suturas são puxadas firmemente e amarradas firmemente o suficiente para estreitar o diâmetro da anastomose em 1 ou 2 mm. (**Fig. 4**) para inverter o intestino esmagado nas margens mesentérica e antimesentérica. Durante esta manipulação, a extremidade cauterizada do intestino não abre quando a pinça descrita é usada e nenhuma dificuldade é experimentada com o aspecto mesentérico do intestino (MARTZLOFF; BURGET, 1931).

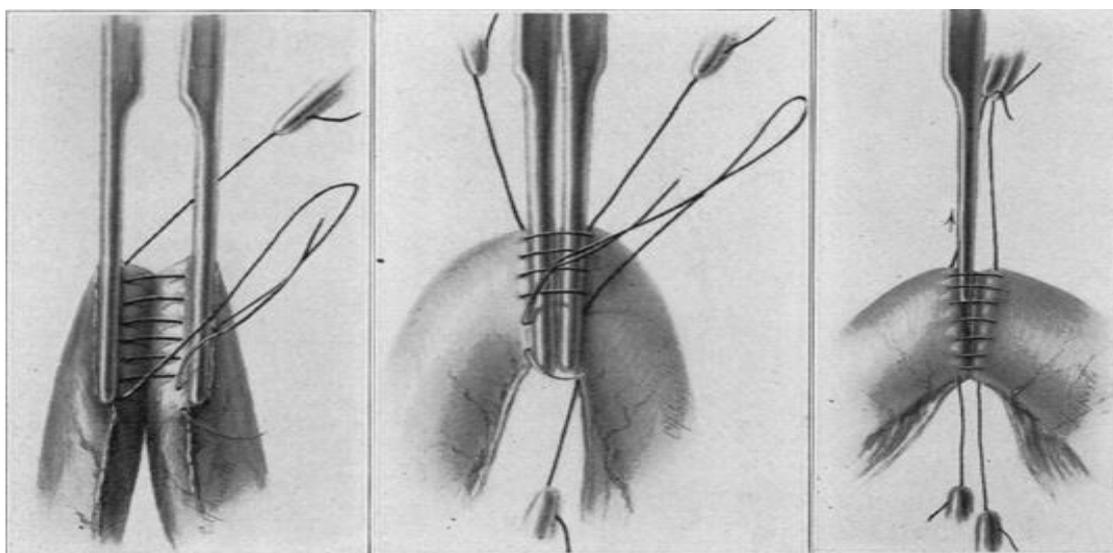


Figura 4. A figura mostra a sequência de aproximação e anastomose das alças intestinais (Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931).

As pontas das suturas colocadas anteriormente servem agora como pontos de apoio com os quais o intestino pode ser girado em seu eixo longitudinal. A primeira linha de suturas é agora reforçada por uma segunda linha de pontos de colchão Halsted de seda preta colocados próximos às agulhas de chapelaria (**Fig. 5**). A princípio deixa-se uma longa sutura em lados opostos da anastomose para aplicar a tração e, assim, garantir a perviedade da luz. Isso foi feito porque, com a técnica de Scarff, ocasionalmente acontecia que uma ou duas suturas penetravam na parede intestinal oposta, fechando assim o lúmen. Isso exigiu a remoção dos pontos defeituosos com a consequente quebra de assepsia. Com o presente método, o anterior nunca ocorreu. Abandonou-se o uso dessas suturas de tração acessórias e nunca invertemos o intestino através do lúmen anastomótico para assegurar sua

permeabilidade. O defeito mesentérico é fechado com suturas de seda preta finas interrompidas (Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931).

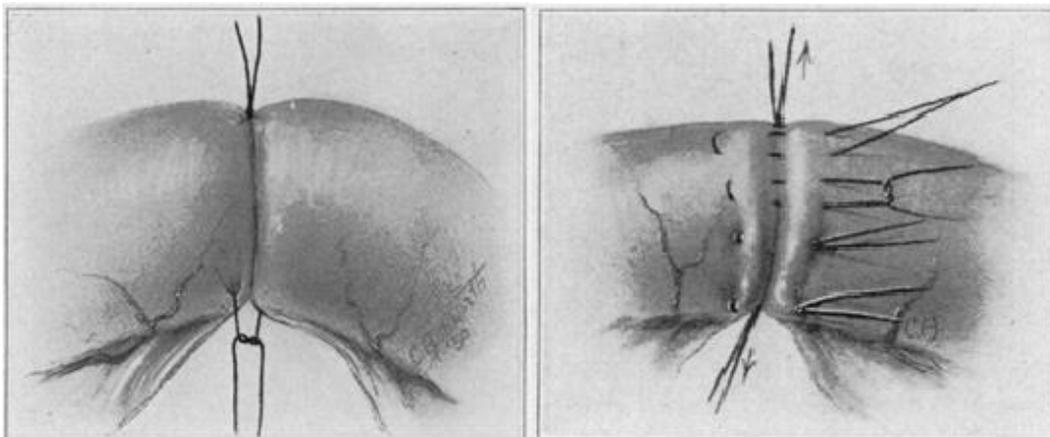


Figura 5. A figura mostra a sequência final da anastomose asséptica das alças intestinais (Fonte: MARTZLOFF; BURGET, 1931).

A ferida é fechada com catagute e linho grosso e nenhum curativo é aplicado. O cão recebe água após o terceiro dia, e leite e bife de hambúrguer no quinto dia. As suturas da pele são removidas no quinto dia (MARTZLOFF; BURGET, 1931).

2.6 Fios de Sutura

Existem inúmeros tipos de fios de sutura disponíveis (**Fig. 6**) para os mais diversos procedimentos, as variações entre eles englobam características físicas, químicas e mecânicas (BERNIS-FILHO *et al.*, 2013). Os avanços em biologia molecular e desenvolvimento de tecnologias nos últimos 50 anos, permitiram a criação de melhores materiais de sutura. Grandes avanços foram alcançados nas últimas décadas com o desenvolvimento de fios de sutura sintéticos com tempo de absorção programada, força tênsil adequada e mínima reação inflamatória local. O surgimento dos fios monofilamentares permitiu que as suturas passassem a ser executadas com melhor deslizamento e menor trauma tecidual. Além disso, com as novas tecnologias, os fios permitem absorção gradual pelos tecidos à medida que a cicatrização ocorre (MOLEA *et al.*, 2000).

Em cirurgias gastrointestinais, os fios mais indicados são os monofilamentares absorvíveis como poliglactina, ácido poliglicólico, polidioxanona e poliglecaprone (FOSSUM, 2008; BERNIS-FILHO *et al.*, 2013). O fio de náilon também pode ser amplamente utilizado na rotina clínica para os procedimentos em trato gastrointestinal (BROWN, 2011).

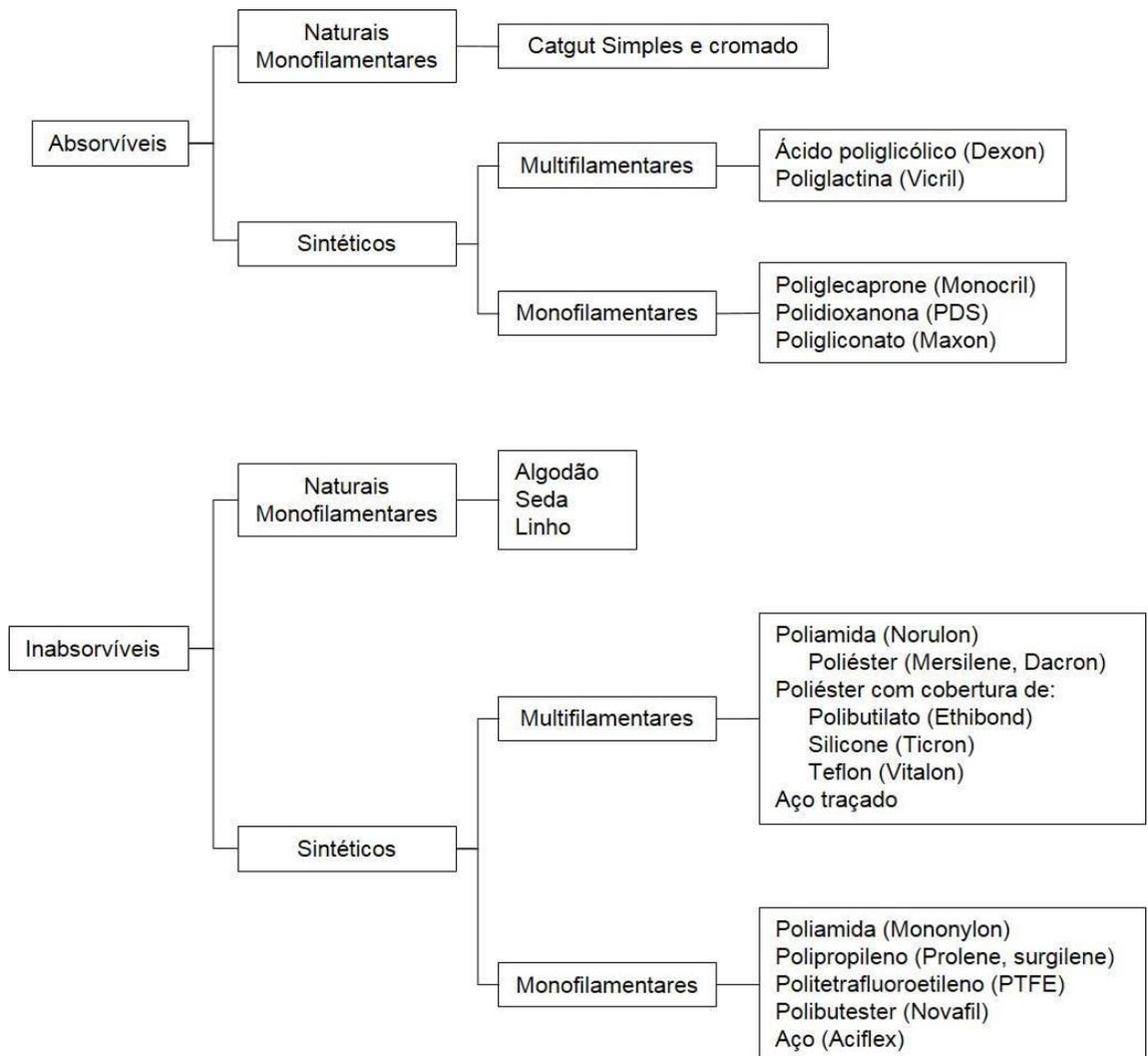


Figura 6. Classificações dos fios de sutura quanto à origem, absorção e origem, absorção e quantidade de filamentos (Fonte: FOSSUM, 2003).

A escolha da técnica e do material mais adequado, para cada situação é imprescindível para o êxito do procedimento cirúrgico, bem como o treinamento do

cirurgião para a execução da técnica eleita (GIEREK *et al.*, 2018), mitigando, assim, as complicações relacionadas às abordagens cirúrgicas do trato gastrointestinal como as deiscências de sutura, aderências importantes e obstruções (GIEREK *et al.*, 2018).

A síntese gastrointestinal requer distribuição uniforme dos pontos de sutura por todo o tecido. A manutenção da tensão no fio durante a execução do procedimento, bem como a correta confecção dos nós de início e término da sutura são um ponto crítico de relevância absoluta (FOSSUM, 2008; BROWN, 2011).

2.6.1 Polidioxanona

A polidioxanona é um fio de sutura sintético, absorvível, monofilamentar feita do polímero da paradiioxanona (**Fig. 7**). Possui boa força tênsil inicial, entretanto apresenta baixa segurança no nó quando comparado com outros fios absorvíveis. A sutura retém 74% da força tênsil após duas semanas, 50% após 4 semanas e 25% após 6 semanas. A absorção mínima ocorre em 90 dias e não está completa até o período de 6-7 meses após a implantação. A retenção da força após a implantação é uma vantagem e muito útil quando a extensa aproximação dos tecidos (até seis semanas) sob tensão é requerida. A polidioxanona é um material rígido e seu manuseio mais difícil, especialmente quando comparado a outros fios da mesma classe, todavia a passagem do fio pelo tecido apresenta melhor coeficiente de atrito (DART, 2017).

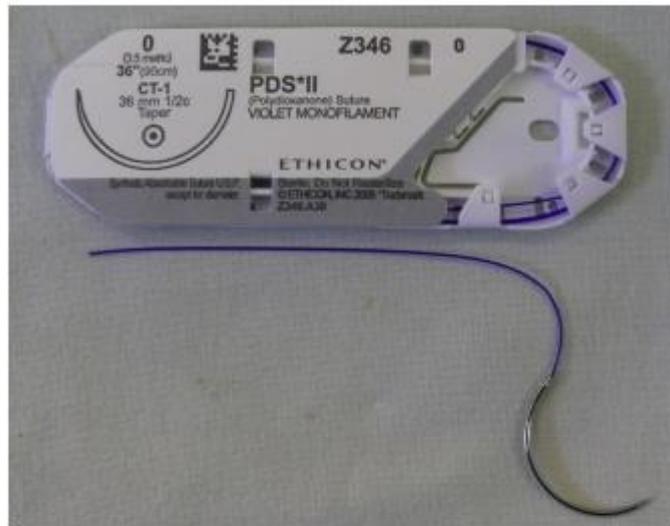


Figura 7. Fio de polidioxanona (Fonte: Dart, 2017).

2.7 Complicações pós-operatórias

A deiscência de anastomose é uma complicação potencial da cirurgia colorretal e tem incidência variável. Ocorre em 2,4 a 3,8% dos casos (PLATELL *et al.*, 2007; BUCHS *et al.*, 2008) mas já foi descrita uma incidência de até 35% (FIELDING *et al.*, 1980; HENDRIKS & MASTBOOM, 1990). É a complicação mais grave deste tipo de operação. Está associada ao aumento da morbimortalidade, da estada hospitalar e dos custos totais do tratamento (GOLIGHER *et al.*, 1970; NURSAL *et al.*, 2004).

A realização de suturas seguras é de extrema importância para que essas complicações sejam prevenidas (EHRHART *et al.*, 2013). As estenoses também representam uma parcela importante das complicações pós-operatórias nas cirurgias intestinais, falhas na execução das suturas, escolha inadequada do padrão e fio de sutura e material em excesso na ferida são fatores que podem predispor à estenose da anastomose (AULETTA *et al.*, 2011).

A formação de aderências é um processo dinâmico. Após qualquer trauma à superfície peritoneal, células mesoteliais cobrem o tecido conectivo contendo vasos sanguíneos, colágeno, linfócitos, fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas e mastócitos (LIAKAKOS *et al.*, 2001). O acúmulo de exsudado inflamatório é seguido pela deposição de fibrina (THOMPSON & WHAWELL, 1995). O destino das

aderências passa então a depender da atividade fibrinolítica (VIPOND *et al.*, 1990): se a injúria for pequena e as células mesoteliais estiverem intactas, é alcançado um equilíbrio entre a gênese e a lise, e a cicatrização ocorre sem o desenvolvimento de aderências permanentes. Entretanto, se a injúria for grave, o tecido conectivo é exposto, e a atividade fibrinolítica desaparece (RYAN *et al.*, 1973). A lesão de células mesoteliais induz à diminuição da atividade fibrinolítica funcional e permite o desenvolvimento de aderências firmes (VIPOND *et al.*, 1990; BEDIRLI *et al.*, 2003). A presença de peritonite pode, por si só, ser responsável pela formação de aderências, mesmo na ausência de injúria cirúrgica (CAHILL *et al.*, 2007). Microrganismos do trato gastrointestinal e seus antígenos, em particular os lipopolissacarídeos (LPS), podem induzir diretamente a reação inflamatória peritoneal pela ativação das células peritoneais locais (IUVONE *et al.*, 1999). A diminuição da atividade fibrinolítica após a peritonite bacteriana também contribui para a formação de aderências (CAHILL *et al.*, 2007).

A presença de infecção na cavidade abdominal prejudica a cicatrização das anastomoses intestinais ao diminuir o conteúdo do colágeno (AHRENDT *et al.*, 1996) por meio da redução da sua síntese (alteração na expressão de genes do colágeno) e aumento da sua lise. Enzimas colagenolíticas derivadas de bactérias participam da degradação do colágeno e contribuem para rápida perda de estrutura do mesmo (HOGSTROM *et al.*, 1988). Essa reação é potencializada pelas proteases dos neutrófilos e pelos radicais livres derivados de oxigênio (SHANDALL *et al.*, 1986; WHITTE & BARBUL, 2003). Considerando as semelhanças fisiológicas entre o processo de cicatrização de anastomoses intestinais e a formação de aderências, infere-se que agentes que afetem a formação de aderências devam também modular o processo de cicatrização (DINC *et al.*, 2006).

2.8 Métodos de Avaliação da Integridade das Suturas Gastrointestinais

O exame histopatológico da linha de sutura permite a análise quantitativa e qualitativa do tecido cicatricial e pode sugerir a biocompatibilidade do material utilizado indicando a densidade do colágeno e tipos celulares presentes, alinhamento tecidual,

grau de inflamação, deposição de tecido fibroso, necrose e neovascularização (MOLEA *et al.*, 2000). Alguns estudos comparativos realizaram o exame histológico a fim de avaliar as características celulares na linha de sutura frente à utilização de diferentes fios e/ou padrões de sutura (AZEVEDO *et al.*, 2008).

Dessa forma, estudos que analisem o escore de aderência juntamente com tempo para enterorragia, pressão de extravasamento e características histopatológicas das enterorragias são fundamentais na conclusão da segurança e eficácia dos materiais disponíveis para cirurgias intestinais (GIUSTO *et al.*, 2019).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta investigação foi realizada na Unidade de Experimentação Animal (UEA) da Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF).

O Projeto foi submetido à análise da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UENF, de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados 12 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), machos, com aproximadamente oito semanas de vida e peso médio de 300g, provenientes do biotério do CBB - UENF (Centro de Biociências e Biotecnologia). Os animais permaneceram alojados na UEA (Unidade de Experimentação Animal – CCTA - UENF) alocados em caixas 41x34x16 autoclaváveis, tampa zincada e frascos para água com rolha e bico inox, acondicionadas em estante ventilada. Pressão máxima de população de seis animais por caixa em ambiente com temperatura, umidade e ciclo claro/escuro 12-12h controlados, tendo acesso à água e alimento *ad libitum*.

3.1 DISTRIBUIÇÃO E ALOCAÇÃO DOS ANIMAIS EM GRUPOS

Os murinos não foram submetidos a jejum pré-operatório em acordo com normativa da Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz, 2008). Os animais foram divididos em

dois grupos de seis. Após pesagem, executou-se o protocolo anestésico que consistiu na administração intraperitoneal (IP) da associação de cetamina e xilazina 90 mg/kg + 09 mg/kg. Para analgesia, utilizou-se cloridrato de tramadol 30 mg/kg por via subcutânea (FLECKNELL *et al.*, 2007). O plano anestésico foi mantido com Isoflurano em circuito aberto, por meio do uso de máscara (LEE *et al.*, 1994).

Atingido plano operatório os ratos foram posicionados em decúbito dorsal e imobilizados com fita adesiva sobre a mesa de procedimentos. Realizou-se tricotomia abdominal com creme depilatório (Veet®) e antisepsia com solução de digliconato de clorexidine 2% (Rhiorex®) seguido de clorexidine alcoólica 0,5% (Rhiorex®).

Todas as etapas foram realizadas respeitando as normas de assepsia e antisepsia e a técnica cirúrgica experimental executada por um único cirurgião e um único auxiliar, ambos largamente experimentados em cirurgias do trato gastrointestinal.

Descrição detalhada do procedimento: Para manter a temperatura corporal e o metabolismo próximos da normalidade, o procedimento cirúrgico foi executado em mesa aquecida, também otimizando o pós-operatório.

Grupo 1 (G1) - Anastomose de cólon com padrão de sutura simples interrompida.

Grupo 2 (G2) - Anastomose de com padrão de sutura simples contínua.

- a) Laparotomia mediana 4 cm de extensão, com origem 1 cm cranialmente à genitália externa;
- b) Exposição do cólon distal;
- c) Malaxação divergente nos casos em que o segmento intestinal a ser incisado apresentava conteúdo fecal;
- d) Isolamento do segmento com compressas de gaze estéril;
- e) Sermiotomia circunferencial proximal e distal à porção que seria resseccionada;
- f) Aplicação de pinças hemostáticas intestinas proximal e distal ao sítio da sermiotomia;

- g) Confeção de manguito mucoso na face ventral em ambas seções pinçadas, aplicando sutura em U de colchoeiro; com fio polidioxanona (PDS) 5-0 (Ethicon®);
- h) Ressecção da porção intestinal isolada e remoção das pinças hemostáticas intestinais. O cólon permanece fechado devido ao manguito mucoso;
- i) Aproximação e anastomose através de suturas (contínua ou descontínua) extramucosa da borda mesentérica à borda antimesentérica com fio polidioxanona (PDS) 5-0 Ethicon®;
- j) Remoção do manguito mucoso, retomando a perviedade intestinal;
- k) Reposicionamento da alça intestinal, respeitando sintopia e holotopia orgânica, síntese de peritônio e camada muscular em plano único, padrão U de colchoeiro, utilizando fio mononáilon 4-0 (Ethicon®);
- l) Sutura da pele foi intradérmica, realizada com fio mononáilon 5-0 (Ethicon®).

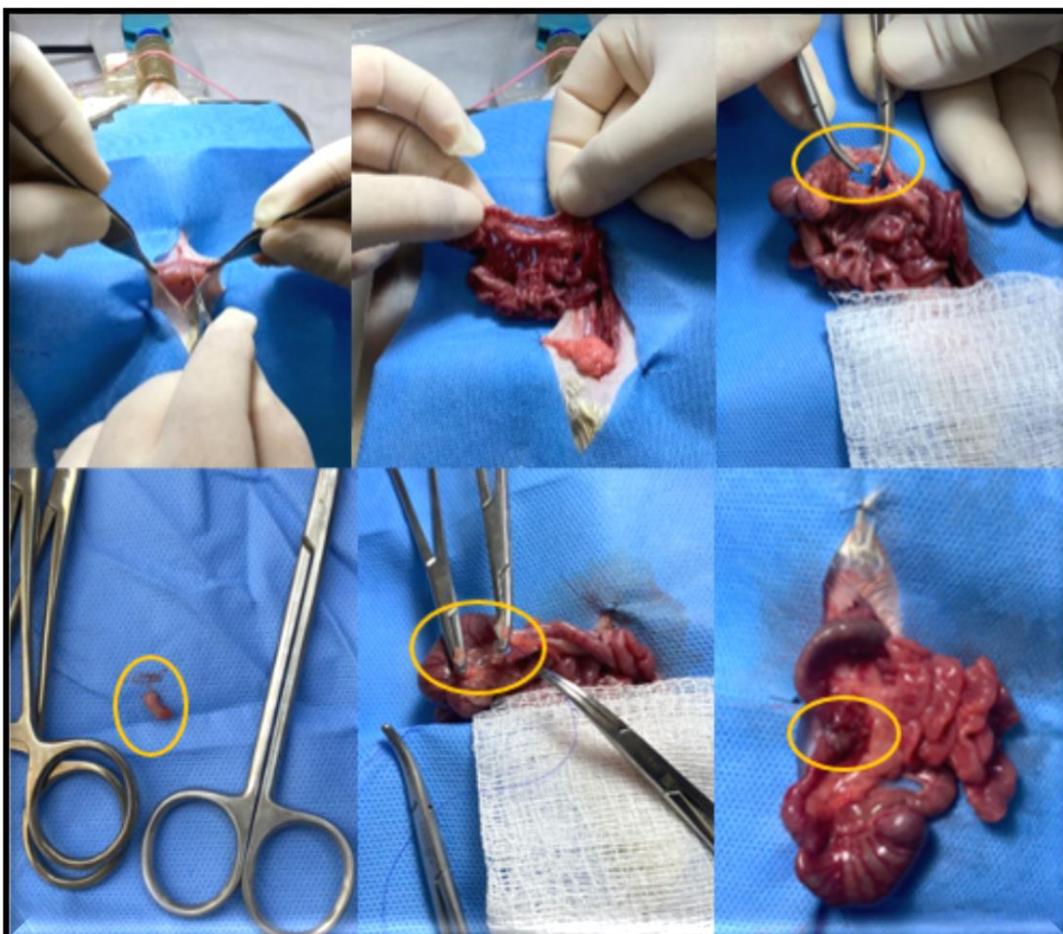


Figura 8. A figura demonstra as principais etapas executadas durante o procedimento experimental.

3.2 PÓS-OPERATÓRIO

Ao fim dos procedimentos, os animais foram encaminhados às gaiolas individuais para a recuperação anestésica em ambiente aquecido, com luminosidade, ruído e manipulação reduzidos, evitando o estresse no pós-cirúrgico imediato. Por meio do uso de seringa de 1 ml e agulha 29 G, todos os ratos receberam cetoprofeno 5 mg/kg, via intramuscular, uma vez ao dia (SID), durante três dias.

3.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA E EUTANÁSIA

Na avaliação macroscópica, foram avaliados: estudo de sobrevivência, escores clínicos, impactação intestinal, aderências e líquido livre. No estudo clínico, os integrantes dos grupos foram avaliados uma vez ao dia pelo mesmo observador cego durante dez dias, os escores pontuados com base na tabela MCASS, que classifica a severidade dos sinais clínicos de forma diretamente proporcional ao somatório dos escores. Parâmetros como aspecto da pelagem, atividade, comportamento, movimentos respiratórios, sons respiratórios e aspecto das pálpebras foram observados.

Ao fim do estudo, os indivíduos foram eutanasiados com 180 mg/kg de tiopental sódico intraperitoneal (UNIFESP, 2019). Seguindo a metodologia da laparotomia exploratória, a cavidade abdominal foi exposta, e as alças intestinais verificadas. Buscamos por sinais de impactação do cólon proximal e distal à anastomose, aderência de alças intestinais e líquido livre na cavidade. Na avaliação *post mortem* os analitos foram categorizados como presentes ou ausentes.

Segmento colônico de aproximadamente 4 cm foi seccionado, aberto a partir da borda antimesentérica a fim de expor a mucosa e preservado em formaldeído 10% para posterior análise histopatológica.

3.4 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Indivíduos foram necropsiados após decesso e fragmentos do sítio cirúrgico e da região distal do cólon descendente coletados para confecção das lâminas, avaliados quanto à formação de tecido cicatricial, grau de inflamação, deposição de colágeno, necrose e neovascularização. Após categorizados por escore de severidade os parâmetros qualitativos, foram comparados entre os grupos, além das análises dos indivíduos do mesmo grupo.

Para avaliação histopatológica os fragmentos dos sítios de anastomose foram acondicionados em cassetes histológicos, fixados em formalina tamponada 10% (Sigma®) e encaminhados ao Setor de Morfologia do Laboratório de Morfologia e Patologia Animal/UENF.

Após inclusão em resina Paraplast (Sigma®), cortes seriados dos blocos foram realizados no micrótomo para confecção das lâminas e, depois de fixados, os tecidos foram corados usando a técnica Hematoxilina-Eosina. As lâminas foram codificadas, para impossibilitar a identificação dos grupos, e a leitura das amostras foi realizada em microscópio binocular (Nikon® modelo Eclipse E200). Pelo método de varredura avaliamos a formação de tecido cicatricial, grau de inflamação, deposição de colágeno, necrose e neovascularização. Os indicadores foram identificados como leve (+), moderado (++) , severo (+++) ou não observado (NO).

3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram apresentados como média, desvio-padrão, mínimo e máximo, de acordo com a distribuição e outras características das variáveis. Graficamente, são apresentados sob a forma de scatter dot plot e barras, de modo a deixar claro a distribuição e a variância dos parâmetros representados. Todas as análises e gráficos foram executadas no programa GraphPad Prism, versão 9.0. O nível de significância estatístico foi de 0,05.

Dados quantitativos coletados durante os experimentos foram submetidos aos testes de normalidade de Shapiro - Wilk e Kolmogorov – Sminorv e analisados através do teste de Mann – Withney. Os qualitativos foram avaliados por meio do teste de Fisher, e para estimar a função de sobrevivência utilizamos a curva de Kaplan Maier.

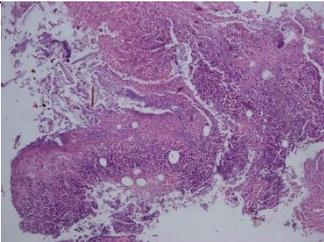
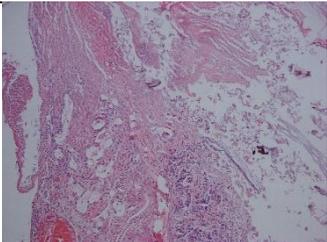
4. RESULTADOS

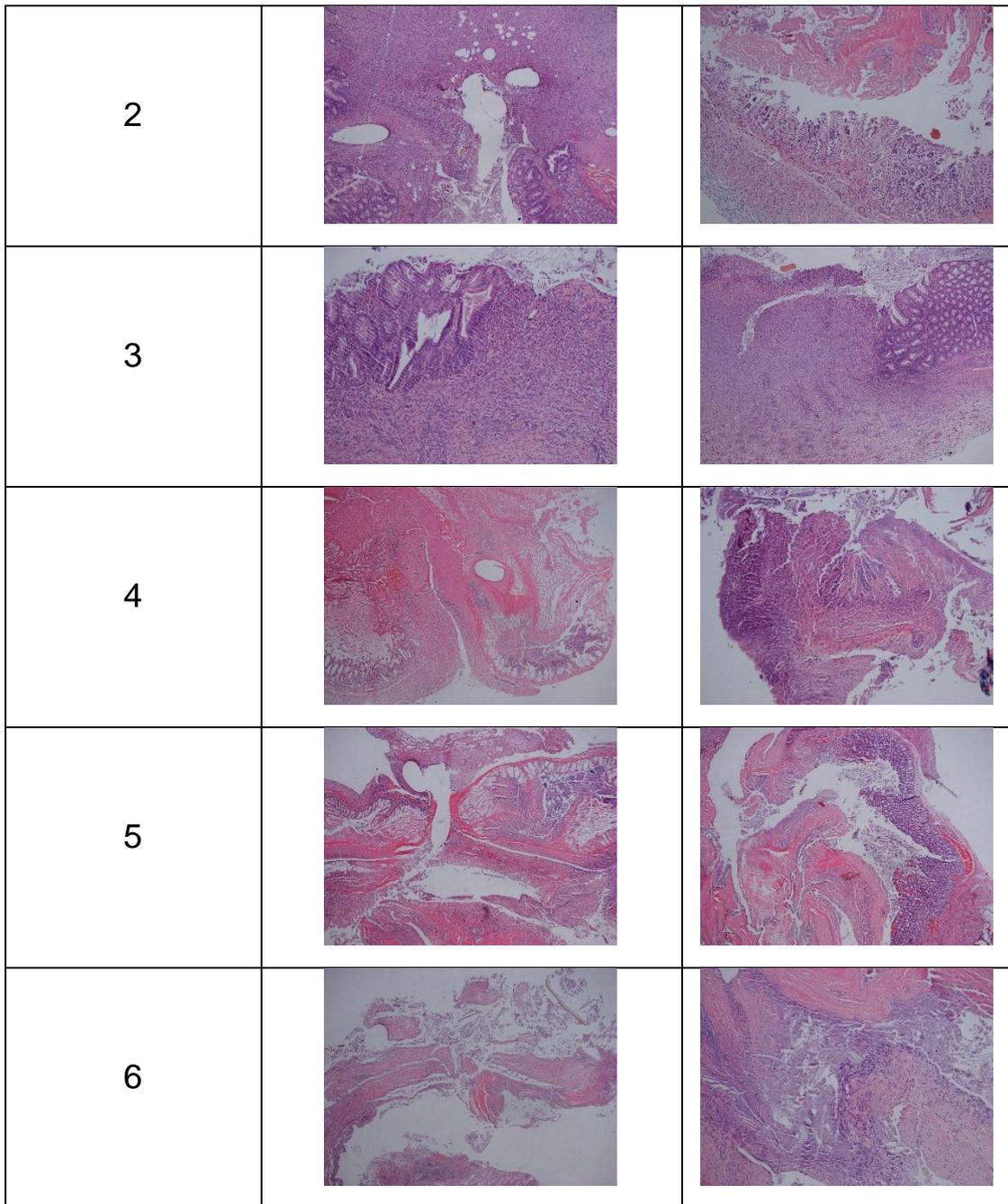
Os foram divididos didaticamente em avaliação microscópica e avaliação macroscópica. Na avaliação microscópica, foram estudados os seguintes parâmetros: inflamação, necrose tecidual, neovascularização e tecido cicatricial. Na avaliação macroscópica, foram avaliados: sobrevivência, escore clínico, impactação intestinal, aderências e líquido livre.

4.1 Avaliação Histopatológica

As lâminas de patologia referentes a cada animal do experimento são apresentadas na **(Quadro 1)**.

Quadro 1. Lâminas de patologia referentes a cada modelo experimental x grupo em ratos Wistar após análise pelo serviço de Patologia da UENF Campos dos Goytacazes, RJ.

Ratos X Grupo	Sutura de Padrão Interrompida	Sutura de Padrão Contínuo
1		



4.1.1 Deposição de colágeno

Quanto à **deposição de colágeno**, não houve diferença significativa entre os grupos de estudo (**Fig. 9**).

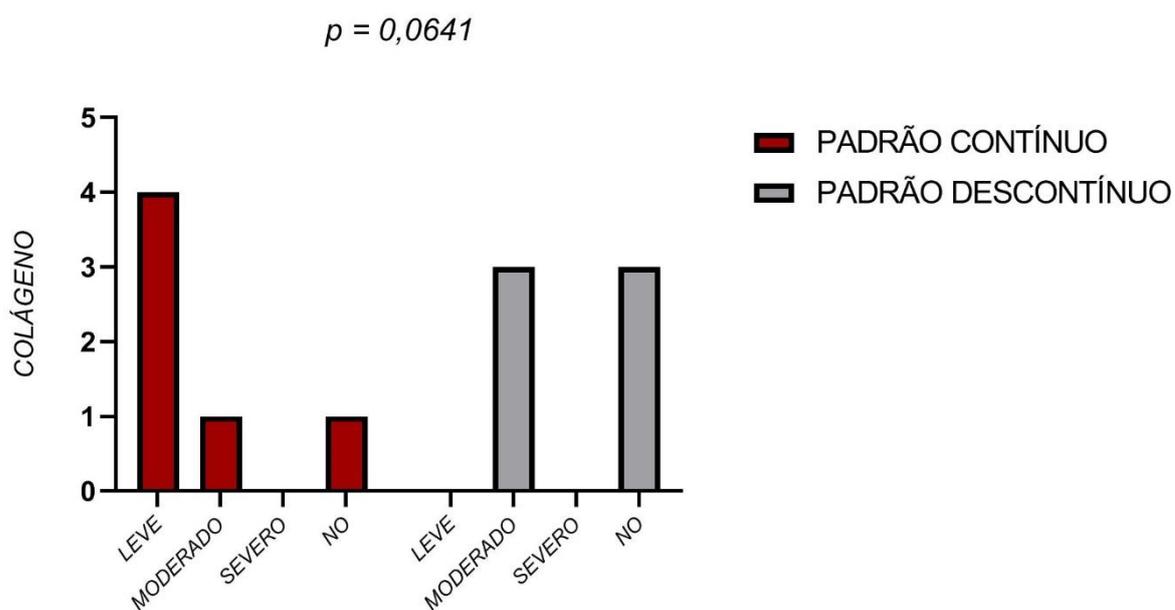


Figura 9. Deposição de colágeno *in situ*. Os escores foram associados à deposição leve, moderada, severa ou não observada (NO) de colágeno. A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). N=6 por grupo.

Entretanto, quando comparado o analito entre os animais do mesmo grupo, encontrou-se maior porcentagem de deposição de colágeno no grupo com sutura padrão descontínua, não havendo diferença estatisticamente significativa na comparação interna entre os indivíduos do grupo padrão de sutura contínua ou descontínua (**Fig. 10**). O escore leve de deposição de colágeno teve maior incidência nas amostras estudadas.

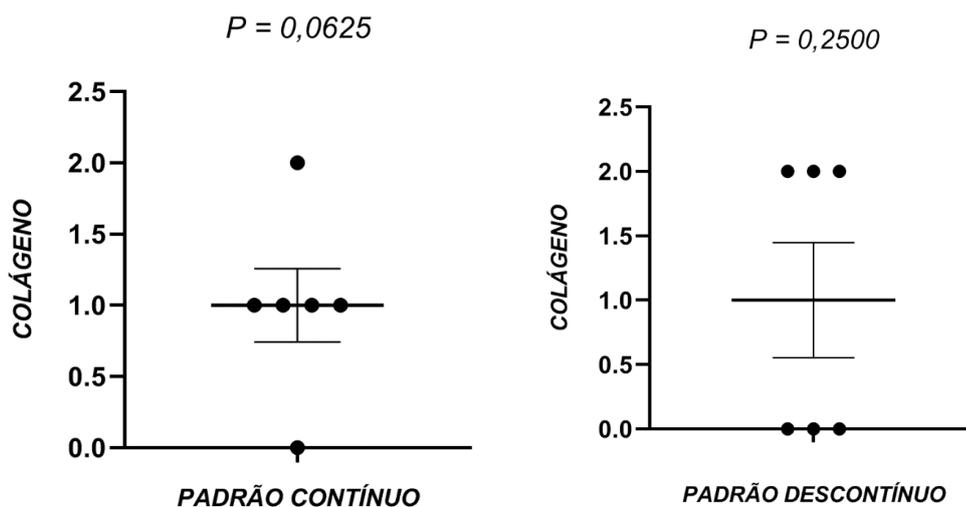


Figura 10. Deposição de colágeno *in situ*, grupo PSC. Os escores foram associados à deposição leve, moderado, severo ou não observado (NO) de colágeno. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). $N=6$.

4.1.2 Inflamação

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de estudo, em relação ao processo inflamatório (**Fig. 11**). Contudo, quando avaliados separadamente, os animais do grupo PSC demonstraram diferença estatisticamente significativa quanto ao processo inflamatório tecidual (**Fig. 12**). O escore severo de inflamação foi o de maior ocorrência nas amostras estudadas.

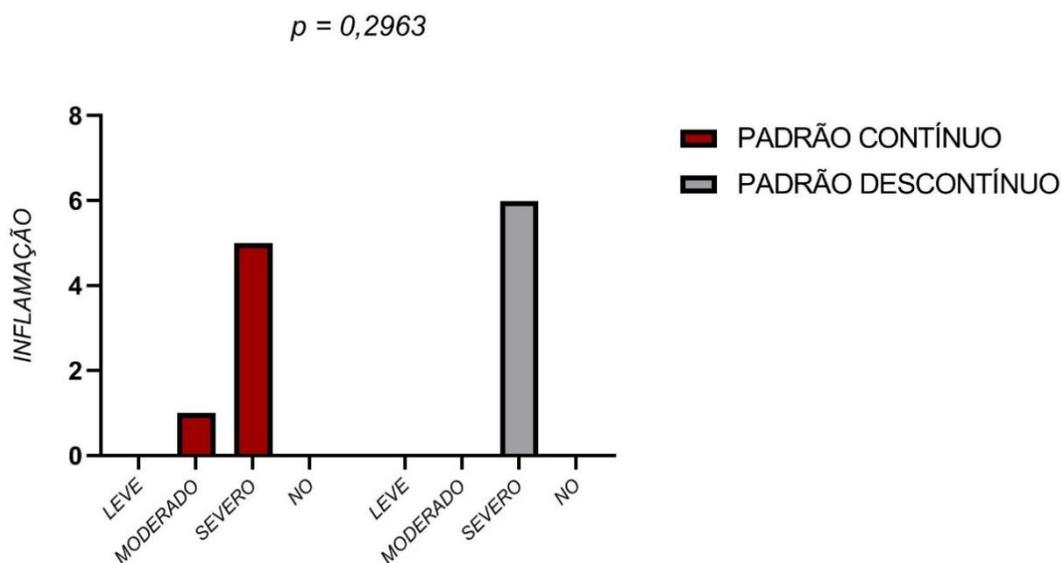


Figura 11. Inflamação tecidual. Os escores foram associados a inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). $N=6$ por grupo.

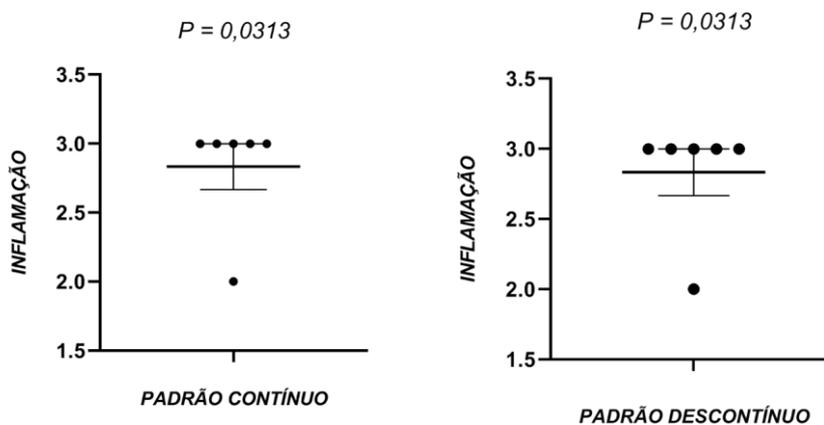


Figura 12. Processo inflamatório tecidual, nos grupos PSC e PSD. Os escores foram associados à inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). $N=6$ por grupo.

4.1.3 Necrose tecidual

De acordo com os resultados relativos à necrose tecidual, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de estudo. O escore severo de necrose foi o de maior ocorrência nas amostras estudadas (**Fig. 13**).

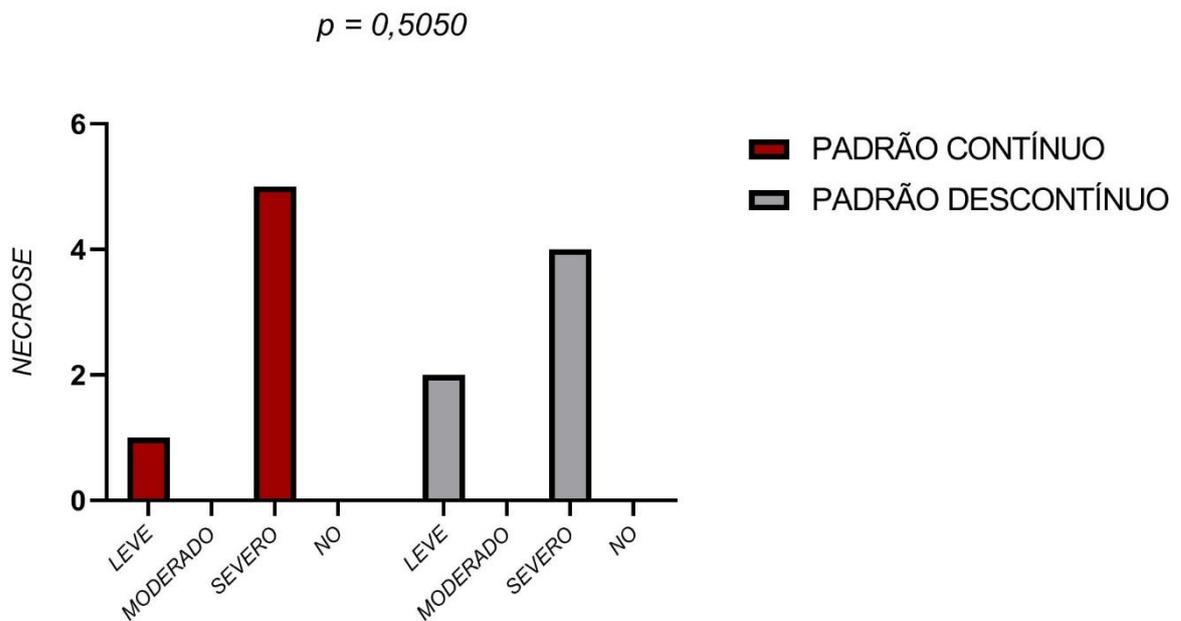


Figura 13. Necrose tecidual. Os escores foram associados a inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). $N=6$ por grupo

Analisados individualmente, os animais do grupo PSC e do grupo PSD evidenciaram diferença estatisticamente significativa quanto ao processo de necrose tecidual. O escore severo de necrose foi o de maior ocorrência nas amostras estudadas (**Fig. 14**).

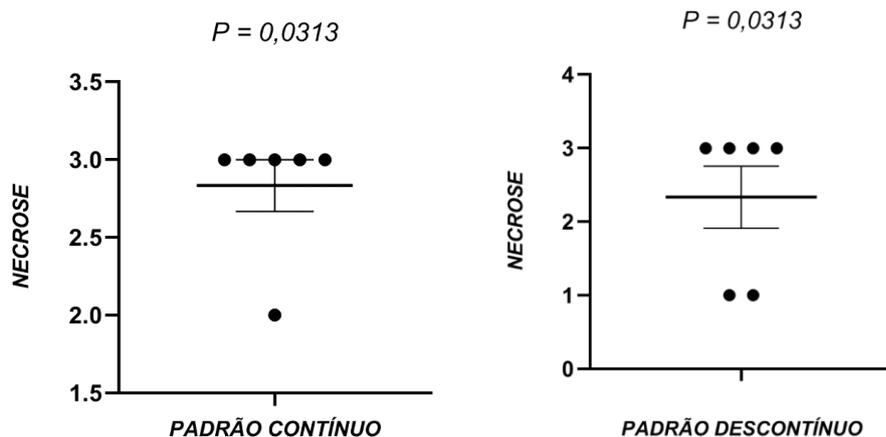


Figura 14. Processo necrose tecidual, nos grupos PSC e PSD. Os escores foram associados à inflamação leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). $N = 6$ por grupo.

4.1.4 Neovascularização

Não se encontrou diferença significativa relativa à neovascularização entre os grupos estudados, e o escore leve de neovascularização foi o que obteve maior porcentagem nas amostras estudadas (**Fig. 15**). Esse achado pode ser alusivo ao tempo de sobrevivência pós-operatório, pois o processo cicatricial e a neovascularização estão intrinsecamente relacionados.

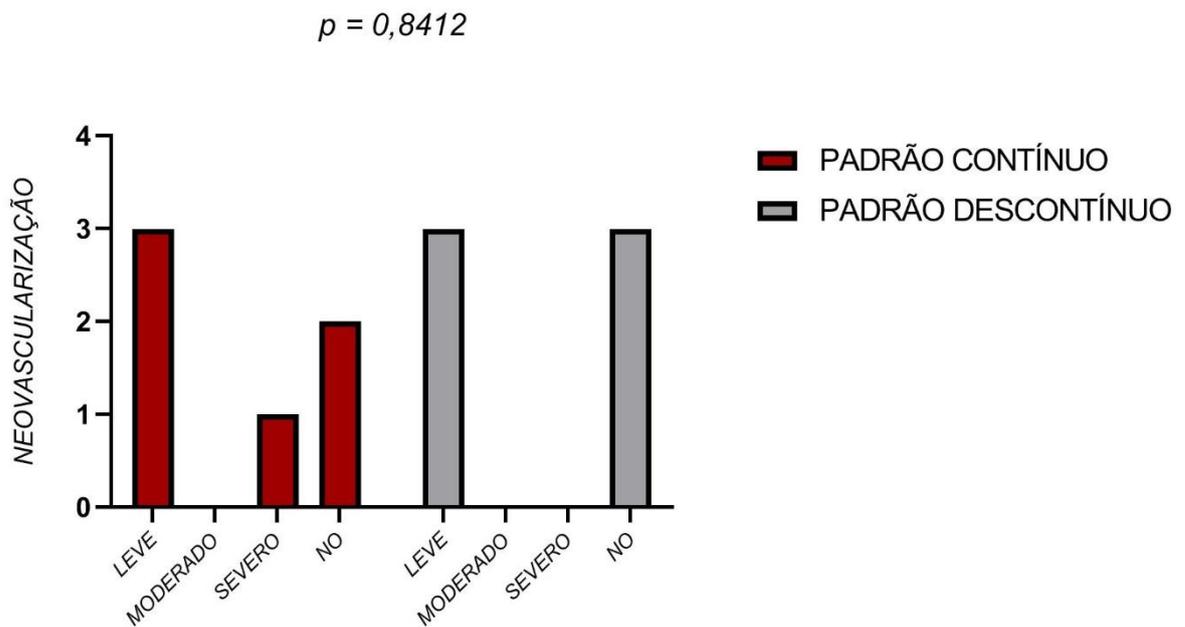


Figura 15. Neovascularização. Os escores foram associados à neoangiogênese leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). $N = 6$ por grupo.

Concernente à comparação entre os indivíduos do mesmo grupo, neovascularização *in loco* com suturas em padrão contínuo ou descontínuo não demonstraram diferença estatística significativa (**Fig. 16**).

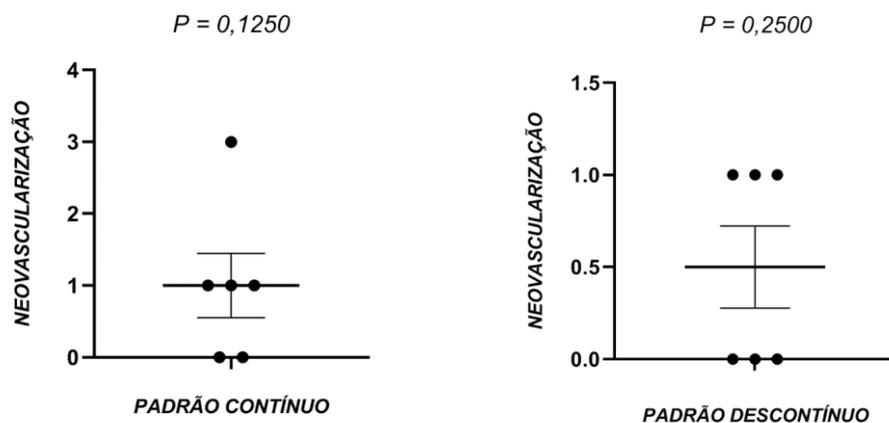


Figura 16. Neovascularização nos grupos PSC e PSD. Escores leve, moderado, severo ou não observado (NO), associados à formação de novos vasos. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença

estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). $N=6$ por grupo.

4.1.5 Tecido cicatricial

Diferença significativa foi observada entre os grupos no tangente a formação de tecido cicatricial (**Fig. 17**). No grupo de sutura padrão contínuo, o escore leve foi o de maior incidência, enquanto severo foi o mais presente nas amostras do grupo padrão de sutura descontínuo.

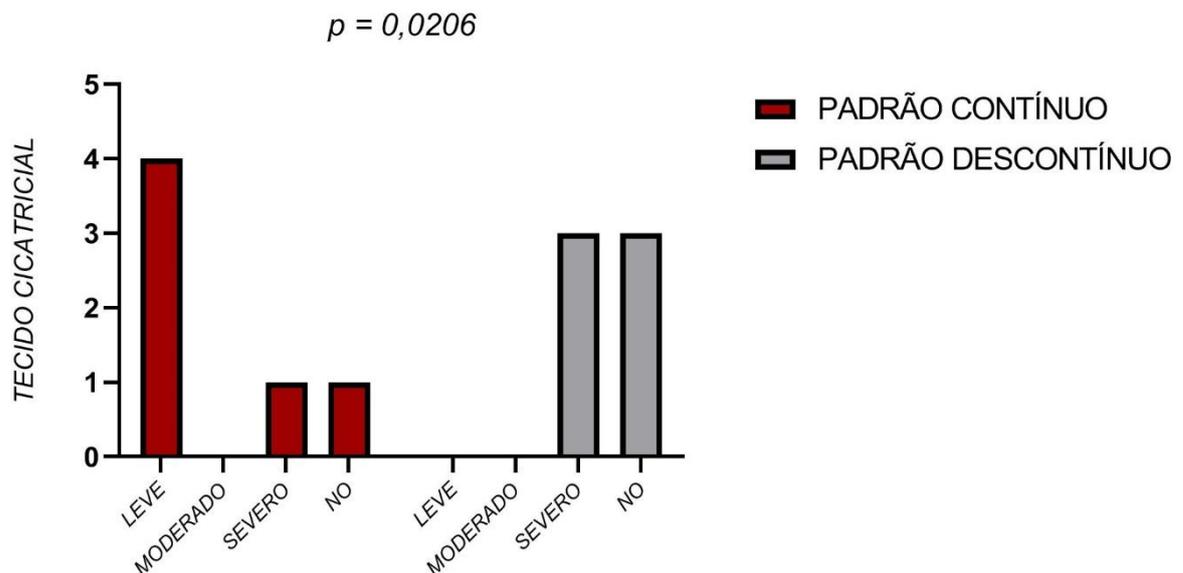


Figura 17. Cicatrização. Os escores foram associados à formação de tecido cicatricial leve, moderado, severo ou não observado (NO). A comparação dos resultados pelo teste de Fisher (Chi quadrado) não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). $N=6$ por grupo.

Também não se encontrou diferença estatisticamente significativa quando comparamos os resultados dos animais do mesmo grupo. (**Fig. 18**).

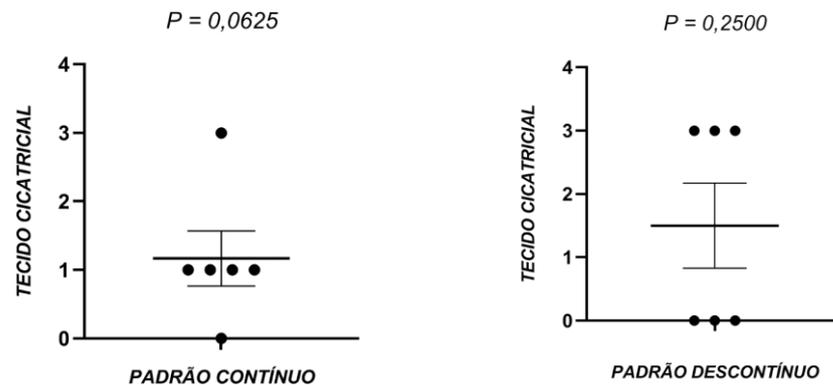


Figura 18. Cicatrização nos grupos PSC e PSD. Escores leve, moderado, severo ou não observado (NO), associados à formação de tecido cicatricial. A comparação dos resultados pelo teste de Wilcoxon não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos do mesmo grupo ($P < 0,05$). $N = 6$ por grupo.

4.2 Avaliação Macroscópica

Além da análise de sobrevivência, durante os dez dias de estudo os indivíduos foram submetidos ao método de estadiamento clínico e avaliados aspecto dos pelos, aspecto das fezes, atividade, comportamento, movimentos respiratórios, sons respiratórios e aspecto das pálpebras, de acordo com a tabela M Cass. Após eutanásia os animais foram avaliados quanto a presença ou ausência de impactação intestinal, aderência das alças intestinais e líquido livre na cavidade abdominal.

4.2.1 Análise da Sobrevida

Observamos que a sobrevida do grupo de sutura de padrão contínuo foi menor em relação ao de sutura descontínua, porém não houve diferença estatística entre os grupos (**Fig. 19**).

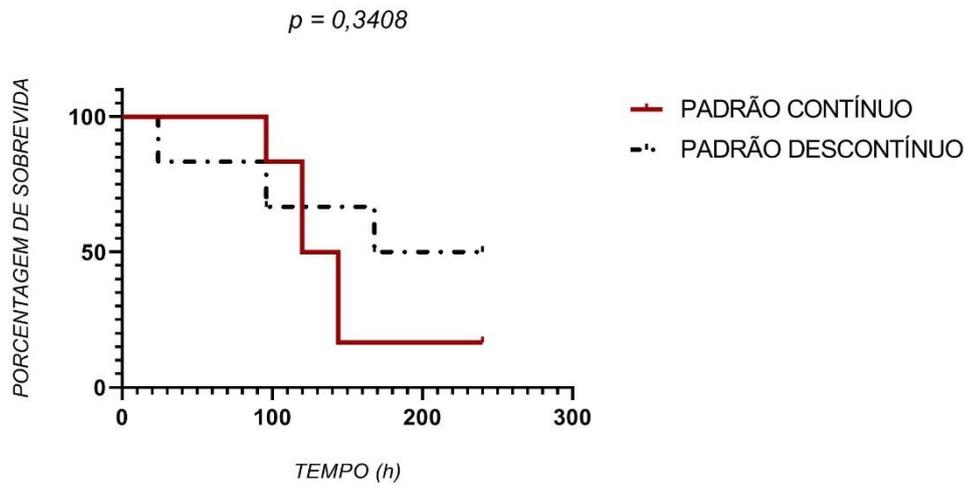


Figura 19. Curva de sobrevida. Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida em horas após anastomose asséptica em intestino murino. A análise pelo teste de Mantel-Cox mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. ($P > 0,05$). $N=6$ por grupo.

4.2.2 Escore Clínico

Os escores clínicos foram avaliados e registrados uma vez por dia por um avaliador cego. Ambos os grupos apresentaram padrões bem semelhantes e sem diferença estatística (**Fig. 20**).

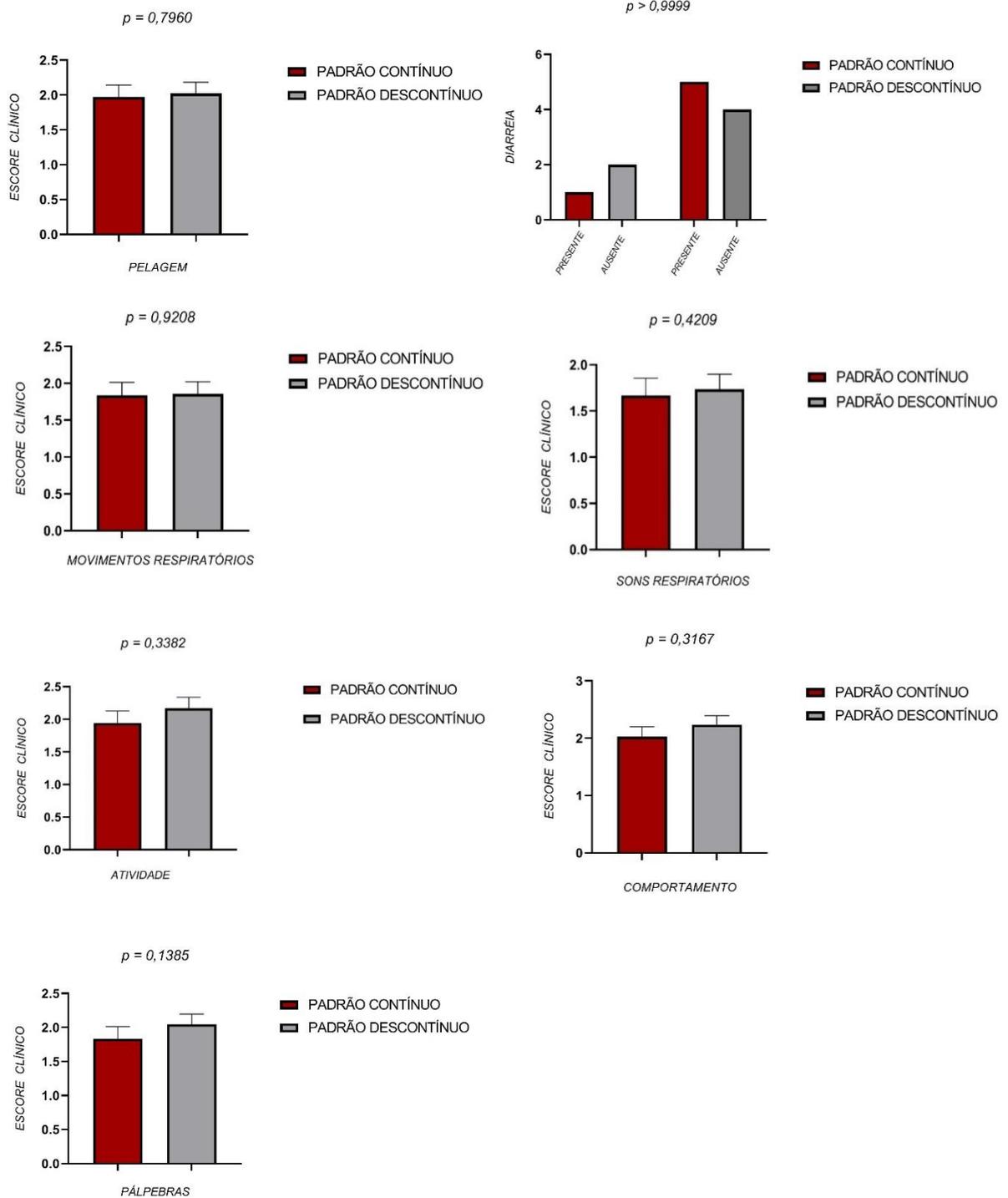


Figura 20. Escore clínico. As figuras demonstram os parâmetros clínicos obtidos diariamente nos animais submetidos à anastomose asséptica de intestino. O critério diarreia foi avaliado pelo teste de Fisher. A comparação entre os valores de cada dia pelos testes de Mann-Whitney e Fisher (diarreia) entre os dois grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). N=6 por grupo.

4.2.3 Impactação, aderências e líquido livre

Referente à análise qualitativa dos dados sobre impactação intestinal, aderência das alças intestinais e líquido livre na cavidade abdominal, não observamos diferença significativa quando comparamos os grupos experimentais.

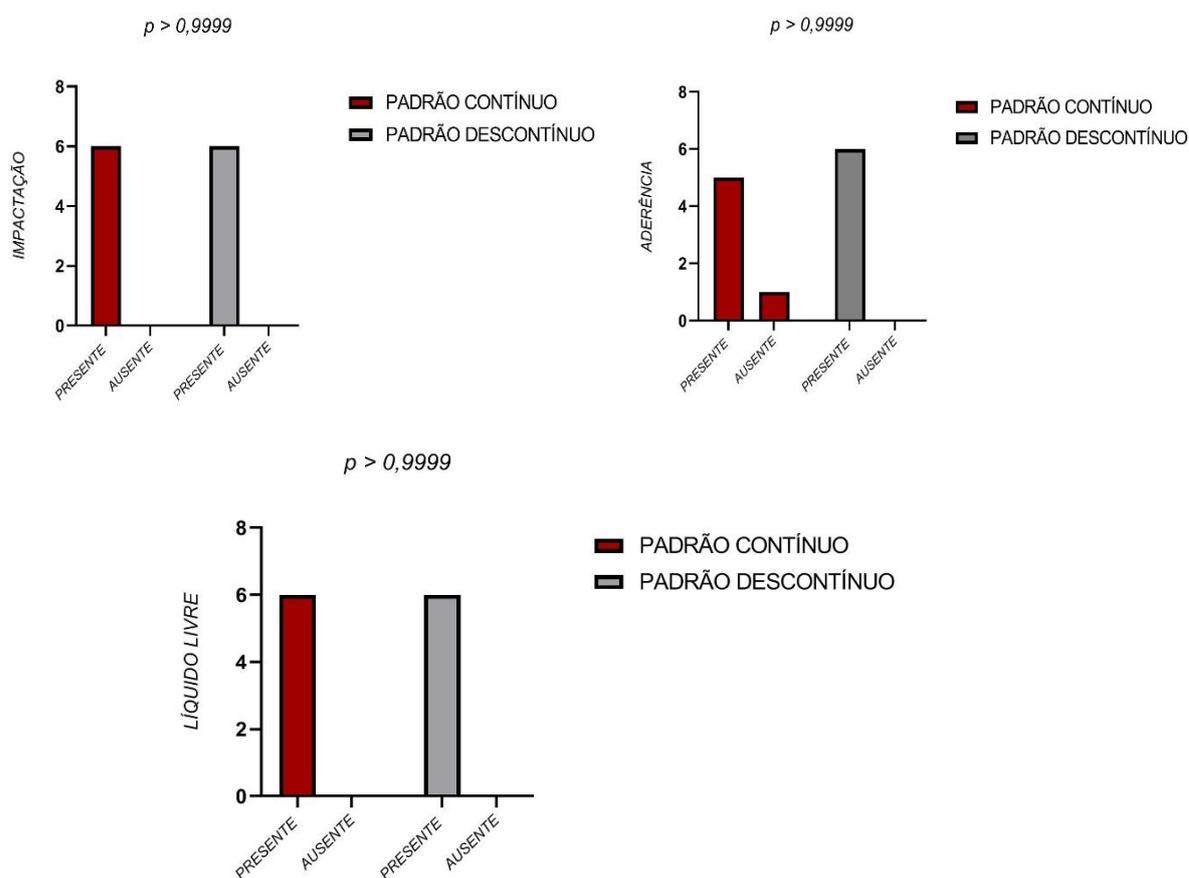


Figura 21. As figuras demonstram os parâmetros anatomopatológicos impactação, aderência de alças intestinais e líquido livre na cavidade abdominal, obtidos *post mortem*, dos animais submetidos à anastomose asséptica de intestino. A comparação entre os valores pelos testes de Fisher entre os dois grupos não mostrou diferenças estatisticamente significativas ($P>0,05$). N=6 por grupo.

5. DISCUSSÃO

Pesquisas experimentais sobre a cicatrização de anastomoses têm sido realizadas no rato, se, pois, acredita que o modelo básico de reparo tecidual e a composição da microflora fecal desse animal sejam similares ao humano (SIEMONSMA *et al.*, 2003; ÇAKMAK *et al.*, 2009; HERRMANN *et al.* 1964). O rato apresenta praticidade para experimentos com grande número de animais com similaridade genética e fisiológica (HERRMANN *et al.*, 1964). Outras vantagens na sua utilização consistem na fácil padronização quanto à raça, sexo e peso; na resistência a infecções; no baixo custo e na sua fácil manutenção em biotério (SIRIMARCO *et al.*, 2001).

Utilizaram-se para o desenvolvimento da técnica asséptica original, cães de no mínimo 15 quilos, com o objetivo de apresentarem lúmen intestinal factível para cirurgia. Em nosso experimento, utilizou-se o rato da linhagem Wistar, cujo tamanho intestinal é bem inferior ao do cão. A técnica inédita realizada em nosso experimento utilizou sutura em “barra grega” para manter o lúmen intestinal ocluído e fio monofilamentar absorvível de polidioxanona 5,0. A técnica original utilizou fio multifilamentar de algodão 0. Acreditamos que o fio monofilamentar absorvível gere menos complicações infecciosas e inflamatórias, em relação ao fio multifilamentar de algodão utilizado na técnica original.

O fio cirúrgico ideal é aquele que permanece no tecido tempo suficiente para que ele readquira tensão necessária, ocasionando menos resposta inflamatória, em duração e reação (BERNIS-FILHO *et al.*, 2013). Em cirurgias intestinais, os fios mais indicados são os monofilamentares absorvíveis como ácido poliglicólico, polidioxanona e poliglicaprone (FOSSUM, 2008; BERNIS-FILHO *et al.*, 2013.). O fio utilizado nesse experimento foi o monofilamentar absorvível PDS 5,0. Esse material de sutura retém 74% da força tênsil após duas semanas, 50% após 4 semanas e 25% após 6 semanas. A absorção mínima ocorre em 90 dias e não está completa até o período de 6-7 meses após a implantação. A retenção da força após a implantação é uma vantagem e muito útil quando a extensa aproximação dos tecidos (até seis semanas) sob tensão é requerida (DART, 2017). No estudo comparativo realizado por Santos e colaboradores (2017), os fios de sutura de polidioxanona e poliglactina foram

analisados em anastomoses intestinais; embora os autores não encontrassem diferença na resistência à tração entre os fios estudados, relataram maior reação inflamatória e fibrose com poliglactina, nos permitindo inferir que, durante um período, houve a presença de edema na linha de sutura. E., por eles foi discutido que o edema local pode levar ao aumento da dificuldade de trânsito digestivo, abdominal desconforto e cólicas. Esses resultados demonstram uma possível vantagem da polidioxanona em relação à, poligalactina em anastomoses intestinais. Uma limitação desse trabalho é que não há comparação com outros fios de sutura para que se possa avaliar com outros materiais essas variáveis.

Horine e Cyrus em 1922, após revisão de literatura, relataram 225 diferentes técnicas de anastomose intestinal, porém nenhuma sem contaminação. Afirmaram em seu trabalho que seria teoricamente impossível não haver contaminação durante uma anastomose. As técnicas de sutura continuam a evoluir na medicina com taxas variadas de complicações para os diferentes métodos (GURIEN, 2016) e são realizadas com dois propósitos: de manter a cooptação das bordas da ferida cirúrgica e de resistir às forças de tensão extrínsecas até que a cicatriz adquira sua própria força de tensão (SANTOS *et al*, 2017). Em um único estudo clínico não-randomizado comparando os padrões de sutura descontínuos e contínuos, não foi demonstrada vantagem com qualquer uma das técnicas (DEEN & SMART, 1995). Em um estudo realizado por Gurien e colaboradores (2016), foram comparados os padrões de sutura, e os resultados encontrados não foram estatisticamente significativos para os sítios anastomóticos intestinais, entretanto houve maior circunferência no grupo de suturas contínuas, e esse resultado foi estatisticamente significativo. Esse resultado encontrado pelos autores refuta o dogma de que a sutura contínua causaria o impedimento do crescimento intestinal no caso de um paciente jovem, e levaria a formação de estenose, permitindo uma maior taxa de sobrevivência dos pacientes. Os resultados obtidos em nosso trabalho não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre as técnicas de sutura estudadas.

Vários autores relaram tentativas de modificações na técnica de anastomose asséptica. Collins e Foster em 1922, relataram o desenvolvimento de uma agulha para

liberação do lúmen intestinal após a anastomose, Karl e Martzloff em 1931, além de propor uma variante da anastomose asséptica, manteve uma alça fechada suturada na parede abdominal para a medida da pressão intra-luminal intestinal. Hoje sabemos que a distensão abdominal no pós-operatório é decorrente muitas vezes do íleo metabólico.

No que se refere à curva de sobrevivência, não houve diferença estatística significativa, entretanto os números encontrados mostram que os animais do grupo de sutura descontínua apresentaram maior tempo de sobrevivência. A maioria dos óbitos foram decorrentes de impactação intestinal. Esse dado pode ser explicado pelo diâmetro da luz intestinal do rato, onde a sutura contínua causaria um maior grau de obstrução.

O processo cicatricial é de extrema importância para a anastomose intestinal e ocorre em três fases: inflamatória, proliferação e maturação (SANTOS *et al*, 2017). Durante os primeiros quatro dias, a força intrínseca é zero, crescendo progressivamente até que a reparação mantenha as bordas juntas independente dos pontos de sutura. O tempo em que esse processo ocorre é variado, dependendo do tecido a ser analisado, a espécie e os fatores relacionados à cirurgia como infecção e uso de fármacos (SANTOS *et al*, 2017). No intestino dos ratos, não é bem definido em quanto tempo essa cicatrização ocorreria, entretanto os resultados obtidos em nosso trabalho demonstram que, em 10 dias, o grupo de sutura descontínua apresentou escore 3 (severo) no tangente à presença de tecido cicatricial na amostra analisada, enquanto o grupo de sutura contínua apresentou em maior número o escore 1 (leve) de presença de tecido cicatricial.

Não foram encontradas diferenças significativas relativas à neovascularização entre os grupos estudados, e o escore leve de neovascularização foi o que obteve maior porcentagem nas amostras estudadas. Esse resultado pode ser alusivo ao tempo de sobrevivência pós-operatório, pois o processo cicatricial e a neovascularização estão intrinsecamente relacionados. De acordo com Wu e colaboradores (2003), a neovascularização, o tecido de cicatrização e a formação de aderências estão envolvidas em ações protetoras nas anastomoses atuando basicamente em duas áreas: biológica e mecânica. A primeira consiste na formação de neovascularização,

na melhora do processo de drenagem linfática e na capacitação fagocitária, enquanto a segunda se caracteriza pelo efeito selador nas falhas da anastomose.

No proposto trabalho, quando avaliamos os escores de inflamação, pôde-se observar que ambos os grupos (suturas contínuas e suturas descontínuas) apresentaram o escore considerado severo, entretanto não houve diferença estatística significativa para esta avaliação. Quando avaliados dentro do próprio grupo, houve diferença estatística significativa no grupo de suturas contínuas e demonstrou-se que o processo inflamatório tecidual foi considerado severo.

O colágeno é o principal componente da matriz extracelular dos tecidos; é estruturado em uma rede densa e dinâmica resultante da sua constante deposição e reabsorção. A quantidade de colágeno modifica-se no cólon durante o pós-operatório de anastomoses colônicas, principalmente na região peri-anastomótica (CAMPOS et al.,2007). Essa variação é resultado da interação entre sua síntese, fixação e degradação no tecido cicatricial. Witte e Barbul (1997), observaram a evolução da cicatrização, onde se observa a correlação entre o aparecimento do colágeno maduro e o aumento da resistência tênsil da ferida. Na avaliação da deposição de colágeno das amostras do presente estudo, não observamos diferença significativa entre os grupos. Quando comparamos o analito entre os animais do mesmo grupo, encontramos maior porcentagem de deposição de colágeno no grupo com sutura padrão descontínuo, não havendo diferença estatisticamente significativa na comparação interna entre os indivíduos do grupo padrão de sutura contínuo ou descontínuo. O escore leve de deposição de colágeno teve maior incidência nas amostras estudadas. Acreditamos que exista correlação entre o tempo para a deposição de colágeno e o período de realização desse experimento, não sendo ele suficiente para que quantidades expressivas de colágeno fossem detectadas no exame histopatológico. Existem estudos mais pormenorizados sobre o colágeno e a cicatrização das anastomoses, atribuindo uma maior importância ao colágeno tipo I e III para a qualidade tissular da parede intestinal (KAPLAN *et al.*,2005). No entanto, não realizamos tal diferenciação no presente estudo, o que poderemos realizar em futuros trabalhos.

Neste trabalho, avaliamos também a presença de necrose tecidual nas amostras coletadas. Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre

os dois grupos de estudo, relativo à necrose tecidual. O escore severo de necrose foi o de maior ocorrência nas amostras estudadas. Analisados individualmente, os animais do grupo de sutura contínua e do grupo de sutura descontínua, evidenciaram diferença estatisticamente significativa quanto ao processo de necrose tecidual. O escore severo de necrose foi o de maior ocorrência nas amostras estudadas. McCarthy e colaboradores em 2019, realizaram um experimento para a criação de uma anastomose colônica em camundongos com a técnica de aplicação de ponto simples descontínuos em duas camadas, entretanto seus primeiros resultados reportaram a morte de vários ratos no período pós-operatório. A taxa de mortalidade inicial, por eles descrita, foi de aproximadamente 30%, e essa taxa estava associada à estenose anastomótica que levou à obstrução e necrose intestinal, ruptura do reparo anastomótico ou parede intestinal e necrose do local da anastomose provavelmente ocorreu devido à isquemia após lesão mesentérica. Observaram também que esses fatores podem levar a infecção intra-abdominal, sepse e morte. Apesar de diferentes técnicas, o resultado encontrado por esses autores é semelhante ao discutido nesse trabalho em que os animais apresentaram necrose severa nos locais de sutura, e alguns apresentaram proliferação bacteriana ao redor, demonstrando que necrose foi a manifestação final de uma célula que sofreu lesões irreversíveis, caracterizando a morte celular (TORRES *et al.*, 2007).

Durante os dez dias de estudo, os indivíduos foram submetidos ao método de estadiamento clínico e avaliados: aspecto dos pelos, aspecto das fezes, atividade, comportamento, movimentos respiratórios, sons respiratórios e aspecto das pálpebras, de acordo com a tabela M Cass. Não foi identificado diferença significativa entre os escores clínicos dos grupos de sutura estudados. Após eutanásia, os animais foram avaliados quanto à presença ou à ausência de impactação intestinal, aderência das alças intestinais e líquido livre na cavidade abdominal. Referente a análise qualitativa dos dados sobre impactação intestinal, aderência das alças intestinais e líquido livre na cavidade abdominal, não observamos diferença significativa quando comparados os grupos experimentais.

As aderências intraperitoneais são definidas como quaisquer cicatrizes congênitas ou pós-traumáticas que ocorrem entre duas cicatrizes de superfícies peritoneais adjacentes, normalmente separadas. Após intervenções cirúrgicas que causam um trauma peritoneal, o tecido, a partir da cicatriz anormal pode se

desenvolver entre superfícies peritoneais livres, levando à formação de aderências (CORREA-ROVELO *et al.*, 2015) como resultado da resposta inflamatória à lesão na cavidade peritoneal (PEACOCK, 1984). O acúmulo de fibrina no local da injúria geralmente sofre lise pelo sistema fibrinolítico endógeno, porém em lesões mais graves, os fibroblastos migram até o tampão de fibrina e produzem colágeno que forma o processo cicatricial ou aderência. No caso de inflamação intensa, há menos fibrinólise e mais atividade fibroblástica, o que resulta em maior formação de aderência (BUCKMAN *et al.*, 1976). No nosso estudo, a aderência das alças intestinais esteve presente nos dois modelos de sutura estudados. Acreditamos que, associado aos escores severos de inflamação encontrados também nesse trabalho, a aderência das alças foi causada pela dispersão e deposição de fibrina e colágeno na superfície tecidual afetada devido à alta concentração de mediadores inflamatórios (BROCHHAUSEN *et al.*, 2011; YAMAGUCHI *et al.*, 2012).

A severidade da inflamação está diretamente relacionada ao grau de traumatismo tecidual local, isquemia e presença de corpo estranho, como material de sutura, pó de luva cirúrgica, restos de materiais cirúrgicos como gaze e conteúdo de extravasamento intestinal (PEACOCK, 1984). Especula-se que tais fatores, isolados ou associados podem intensificar a formação de aderência e representar a maior causa de obstrução intestinal mecânica.

A impactação intestinal pós-operatória pode ocorrer devido às aderências entre o local de sutura e peritônio (BARROS; MATERA, 2009). Suturas em duas camadas ou invaginantes podem ocasionar retardo na cicatrização, além de propiciar protrusão intraluminal que predispõe à obstrução (SLATTER, 2007). Em nossa avaliação macroscópica, todos os animais apresentaram impactação intestinal. Esse resultado pode ser decorrente do diâmetro reduzido do cólon em relação ao trabalho original que foi realizado em cães. Talvez a técnica asséptica seja melhor indicada para animais de médio e grande porte.

Observamos a presença de líquido livre em todos os indivíduos de ambos os grupos estudados em avaliação *post-mortem*. Vários estudos demonstraram uma correlação de fluido intraperitoneal livre com a necessidade de cirurgia intervenção e isquemia do intestino, corroborando nossos achados e correlacionando com nossa experiência clínica. As quantidades de fluido intraperitoneal livre (ou seja,

extravasamento na cavidade) podem ser associadas ao estrangulamento ou obstrução de alças intestinais (ZIELINSK et al.,2010). O estudo de Zielinksk e colaboradores (2010) indica uma associação entre o achado de fluido peritoneal livre e a presença de impactação intestinal. Um estudo recente foi capaz de mostrar um aumento de três vezes na necessidade de intervenção cirúrgica se houver fluido intraperitoneal livre no exame de tomografia computadorizada (O'DALY et al., 2009, ZIELINSK et al.,2010). Todavia, no presente trabalho, não foram realizados exames de imagem como a tomografia computadorizada. O vazamento anastomótico é a complicação mais temida após as cirurgias de cólon e reto, com taxas de vazamento variando entre 2 e 24% (HYMAN et al.,2007; KOMEN et al., 2009; MATTHIESSEN et al, 2007). Pode ser definido como vazamento de conteúdo intestinal na cavidade peritoneal através de um defeito anastomótico, bactérias colônicas, como *Escherichia coli* e como *Enterococcus faecalis* podem se espalhar por toda a cavidade peritoneal, possivelmente levando a peritonite. Isso, por sua vez, pode levar à sepse e ao óbito. Em nosso experimento, o fluido peritoneal não foi avaliado, não nos permitindo inferir qual a causa de tal reação, essa avaliação será recomendada para próximos estudos.

6. CONCLUSÃO

Concluiu-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas de sutura estudadas. O diâmetro da alça intestinal deve ser levado em conta na indicação da técnica, uma vez que a maioria dos ratos apresentaram impactação intestinal no pós-operatório. Animais de médio e grande porte podem se beneficiar mais da técnica asséptica de anastomose.

Das reações teciduais estudadas pela histopatologia, somente a deposição de tecido cicatricial na técnica contínua apresentou diferença estatística significativa, porém não alterou o desfecho da anastomose.

A técnica instituída tem aplicabilidade clínica possível, todavia, em vista da escassez de publicações sobre o assunto apesar da grande relevância, considerando que a anastomose realizada com fios e padrões de sutura ainda é praticada em grande escala, estudos devem ser realizados nesse sentido.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHRENDT, G.M.; GARDNER, K.; BARBUL, A. Loss of colonic structural collagen impairs healing during intra-abdominal sepsis. **Archive Surgery**, 1994; 129:1179–1183.

AHRENDT, G.M.; TANTRY, U.S.; BARBUL, A. Intra-abdominal sepsis impairs colonic reparative collagen synthesis. **American Journal of Surgery**, 1996; 171(1):102-107.

ALGHOUL M.S. GORDON C.R. YETMAN R. *et al.* From simple interrupted to complex spiral: a systematic review of various suture techniques for microvascular anastomoses. **Microsurgery**. 2011; 31: 72-80

AULETTA, L. *et al.* In vitro comparison of three suture techniques for anastomosis of the equine small intestine. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, n. SUPPL.40, p. 46–50, 2011.

AZEVEDO, J. L. M. C. *et al.* Comparative study of hand sewn single layer anastomosis of dog's bowel. **Arquivos de Gastreenterologia**, v. 4, p. 319–322, 2008.

BARROS, L. M. O.; MATERA, J. M. Estudo retrospectivo das intussuscepções em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 46, n. 5, p. 370– 377, 2009.

BECK, P. L. *et al.* Transforming Growth Factor-Mediates Intestinal Healing and Susceptibility to Injury in Vitro and in Vivo Through Epithelial Cells. **American Journal of Pathology**, v. 162, n. 2, p. 597–608, 2003.

BEDIRLI, A.; GOKAHMETOGLU, S.; SAKRAK, O.; ERSOZ, N.; AYANGIL, D.; ESIN, H. Prevention of intraperitoneal adhesion formation using beta-glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model. **American Journal of Surgery**, 2003;185 (4):339- 343.

BERNIS-FILHO, W. O. *et al.* Estudo Comparativo Entre Os Fios De Algodão, Poligalactina e Poliglecaprone Nas Anastomoses Intestinais De Cães. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, v. 26, n. 1, p. 18–26, 2013.

BOSCHUNG. Milestones in the History of Intestinal Suture Technique. **Swiss Surgery**, v. 9, n. 3, p. 99-104, 2003.

BRASKEN, P.; RENVALL, S. e SANDBERG, M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses. **British Journal of Surgery**, v.78, n.9, p.1048- 52, 1991.

BRENDAN, J. O.; PAUL, F.; RIDGWAY, N. K.; KARL, J.; SWEENEY, D. D. P.; BROPHY, A. D. K. H; DENIS EVOY, N. J. O.; ENDA, W.M. M. Detected peritoneal fluid in small bowel obstruction is associated with the need for surgical intervention. **Canadian Journal of Surgery**, v. 52 p. 201–206, 2009.

BROCHHAUSEN, C. *et al.* Review Intraoperative adhesions — An ongoing challenge between biomedical engineering and the life sciences. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 98A, n. 1, p. 143–156, 2011.

BROWN, D. C. Small Intestine. *In*: TOBIAS, K. M.; JOHNSTON, S. A. (Ed.). **Veterinary Surgery Small Animal**. 1st. ed. Saint Louis: Saunders, 2011. p. 1513–1541.

BUCHS, N. C.; GERVAZ, P.; SECIC, M.; MUGNIER-KONRAD, B.; MOREL, P. Incidence, consequences and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. **International Journal of Colorectal Disease**, 23(3): 265-270, 2008.

BUCKMAN, R. F. *et al.* A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. **Journal of Surgical Research**, v. 20, n. 1, p. 1–5, 1976.

CAHILL, R.A.; WANG, J.H.; REDMOND. H.P. Enteric bacteria and their antigens may stimulate postoperative peritoneal adhesion formation. **Surgery**, 2007; 141(3): 403-410.

CAHILL, R.A.; WANG, J.H.; SOOHKAI, S.; REDMOND. H.P. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. **Surgery**, 2006;140(1):108-112.

CAKMAK, G. K.; IRKORUCU, O.; UCAN, B.H.; TASCILAR, O.; EMRE, A.U.; KARAKAYA, K.; BAHADIR, B.; ACIKGOZ, S.; PASAOGLU, H.; ANKARALI, H.; UGURBAS, E.; DEMIRTAS, C.; COMERT, M. The effects of resveratrol on the healing of left colonic anastomosis. **Journal of Investigative Surgery**, 2009;22(5):353-361.

CAPAK, D. *et al.* Treatment of the foreign body induced occlusive ileus in dogs. **Veterinarski Arhiv**, v. 71, n. 6, p. 345–359, 2001.

CATHERINE A. PICUT, GARY D. COLEMAN, Chapter 5 - Gastrointestinal Tract, Editor(s): George A. Parker, Catherine A. Picut, **Atlas of Histology of the Juvenile Rat**, Academic Press, 2016, Pages 127-171, ISBN 9780128026823.

CHEN, H.; HONG, M. K.; DING, D. C. Acute small bowel obstruction caused by barbed suture on the second day after laparoscopic hysterectomy: A case report and literature review. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 2, p. 247–249, 2017.

CORREA-ROVELO, J. M.; CLEVA, V. L. G. MEDINA-SANTILLAN, R.; CARRILLO-ESPER, R; DÍAZ-GIRÓN-GIDI, A. Obstrucción intestinal secundaria a formación de adherencias postoperatorias en cirugía abdominal. Revisión de la literatura. **Cirugía Andaluza**, v. 30, n 1, 2019.

CRONIN, K.; JACKSON, D.S. e DUNPHY, J.E. Changing bursting strength and collagen content of the healing colon. **Surgery Gynecology Obstetrics**, v.126, n.4, p.747-53, 1968.

DE WERRA, Carlo *et al.* Comparison of five synthetic absorbable suture materials in intestinal anastomosis: experimental study in rats. **Chirurgia Italiana**, v. 55, n. 2, p. 227-233, 2003.

DEMYTTENAERE, S. V. *et al.* Barbed suture for gastrointestinal closure: **A randomized control trial. Surgical Innovation**, v. 16, n. 3, p. 237–242, 2009.

DINC, S.; OZASLAN, C.; KURU, B.; KARACA, S.; USTUN, H.; ALAGOL, H.; RENDA, N.; OZ, M. Methylene blue prevents surgery-induced peritoneal adhesions but impairs the early phase of anastomotic wound healing. **Canadian Journal of Surgery**, 2006;49(5):321- 328.

DUELL, J. R. *et al.* Frequency of Dehiscence in Hand-Sutured and Stapled Intestinal Anastomoses in Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 45, n. 1, p. 100–103, 2016.

DURDEY P, BUCKNALL T. Assessment of sutures for use in colonic surgery: an experimental study. **Journal of the Royal Society of Medicine**, 1984;77 (6):472–7

EDWARDS, G. B. Resection and anastomosis of small intestine: current methods applicable to the horse. **Equine veterinary journal**, v. 18, n. 4, p. 322–330, 1986.

FERNANDES, L. C. *et al.* Estudo comparativo entre anastomoses intestinais com sutura manual e com anel biofragmentável em cães sob a administração de corticosteróides. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 2, p. 113–120, 2000.

FERNANDEZ, Y. *et al.* Ileocolic junction resection in dogs and cats: 18 cases. **The Veterinary quarterly**, v. 37, n. 1, p. 175–181, 2017.

FIELDING, L. P.; STEWART-BROWN, S.; BLESOVSKY, L.; KEARNEY, G. Anastomotic integrity after operations of large-bowel cancer: a multicentric study. **British Journal of Surgery**, 281(6237): 411-414, 1980.

FINCK, C. *et al.* Radiographic diagnosis of mechanical obstruction in dogs based on relative small intestinal external diameters. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v. 55, n. 5, p. 472–479, 2014.

FOSSUM, T. W.; HEDLUM, C. S. Gastric and intestinal surgery. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 33, n. 5, p. 1117–1145, 2003.

FRESNO, L. *et al.* Effects of platelet-rich plasma on intestinal wound healing in pigs. **27 The Veterinary Journal**, v. 185, n. 3, p. 322–327, 2010.

GENZINI, T. *et al.* Intestinal anastomosis. **Revista Paulista de Medicina**, v. 100, n. 4, p. 183–92, 1992.

GIEREK, M. *et al.* Absorbable sutures in general surgery – review, available materials and optimum choices. **Polish Journal of Surgery**. 2–5, 2018.

GIUSTO, G. *et al.* Comparison of two different barbed suture materials for end - to - end jejuno - jejunal anastomosis in pigs. **Acta Veterinária Scandinavica**, v. 61, n. 3, p. 1–8, 2019.

GOES, A. C. A. M.; RODRIGUES, L. V.; MENEZES, D. B.; GRANGEIRO, M. P. F.; CAVALCANTE, A. R. M. S. Análise histológica da cicatrização da anastomose colônica, em ratos, sob ação de enema de Aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* fr. All.) A 10%. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Mar-Abr, 2005.

GOLIGHER, J. C.; GRAHAM, N. G.; DEDOMBAL, F. T. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. **British Journal of Surgery**, 1970; 57(2): 109-118.

GYS, B. *et al.* Laparoscopic Linear Stapled Running Enterotomy Closure in Roux-en-Y Gastric Bypass Using Absorbable Unidirectional Barbed Suture (Stratafix® 2/0). **Obesity Surgery**, v. 27, n. 10, p. 2740–2741, 2017.

Ha, H. K; Kim, J. S.; Lee, M. S.; Lee, H. J.; Jeong; Y. K.; Kim, P. N.; Lee, M.G.; Kim, K. W.; Kim, M. Y.; Auh, Y. H. Differentiation of simple and strangulated small-bowel obstructions: usefulness of known CT criteria. **Radiology**, 204(2):507-12. doi: 10.1148/radiology.204.2.9240545. PMID: 9240545, 1997.

HEDLUND, C. S.; FOSSUM, T. W. Cirurgia do Intestino Delgado - Princípios e Técnicas Gerais. In: FOSSUM, T. W. *et al.* (Ed.). **Cirurgia de Pequenos Animais**. 3. ed. ed. São Paulo: Elsevier, 2008. p. 443–62.

HENDRIKS, T.; MASTBOOM, W.J.B. Healing of experimental intestinal anastomosis. Parameters for repair. **Diseases of the Colon & Rectum**, 1990; 33(10):891-901.

HERRMANN, J. B.; WOODWARD, S. C.; PULASKI, J. Healing of colonic anastomoses in the rat. **Surgery Gynecology Obstetrics**, 1964; 119:269-75.

HERRMANN, J.B.; WOODWARD, S.C. e PULASKI, E.J. Healing of Colonic Anastomoses in the Rat. **Surgery Gynecology Obstetrics**, v.119, p.269-75, 1964.

HOGSTROM, H. L.; BONDESON, L. HAGLUNC, U. Neutrophil-induced decrease in wound margin strength after intestinal anastomosis – influence on collagen and mechanisms of granulocyte action. **European Surgical Research**, 1988; 20(4): 260-266.

HYMAN, N., MANCHESTER, T.L., OSLER, T., BURNS, B., CATALDO, P.A. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. **Annals of Surgery**. 245, 254–258. 2007.

IUVONE, T. DEN BOSSCHE, R. V.; D'ACQUISITO, F.; CARNUCCIO, R.; HERMAN, A. G. Evidence that mast cell degranulation, histamine and tumor necrosis factor alpha release occur in LPS-induced plasma leakage in rat skin. **British Journal of Pharmacology**, 1999; 128(3): 700-704.

JIBORN H, AHONEN J, ZEDERFELDT B. Healing of experimental colonic anastomoses: iv. Effect of suture technique on collagen metabolism in the colonic wall. **American Journal of Surgery**, 1980;139 (3):406–13.

JIŘÍ PÁCHA Development of Intestinal Transport Function in Mammals. 2000. **Physiological Reviews**. 1633-1667. 80. 4.

KAPLAN, M.; MENTES, B.B.; TATLICIOGLU, E.; KAYHAN, B.; AYBAY, C. Effect of mucosal immunomodulation with fed cholera toxin on healing of experimental colonic anastomosis. **Diseases of the Colon & Rectum**. 2002;45:819-25.

KARARLY, T. T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 16, p. 351–380, 1995.

KIEVES, N. R.; KREBS, A. I.; ZELLNER, E. M. A Comparison of Ex Vivo Leak Pressures for Four Enterotomy Closures in a Canine Model. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 54, n. 2, p. 71–76, 2018.

KOMEN, N.; DE BRUIN, R.W.; KLEINRENSINK, G.J.; JEEKEL, J.; LANGE, J.F. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. **The journal of surgical research**. 10, 109–115 discussion 115–107. 2008.

KOMEN, N.; DIJK, J.W.; LALMAHOMED, Z.; KLOP, K.; HOP, W.; KLEINRENSINK, G.J.; JEEKEL, H.; RUUD SCHOUTEN, W.; LANGE, J.F. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. **International Journal of Colorectal Disease**. 24, 789–795, 2009.

LAW I.C. AHCHONG A.K. CHIU K.M.*et al.* Single-layer continuous anastomosis in gastrointestinal surgery: a prospective audit. **The Australian and New Zealand Journal Surgery**, 1996; 66: 34-36

LIAKAKOS, T.; THOMAKOS, N.; FINE, P. M.; DERVENIS, C.; YOUNG, R. L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology and clinical significance. Recent advances in prevention and management. **Digestive Surgery**, 2001; 18(4): 260-273.

MARTZLOFF, Karl H.; BURGET, George E. The Closed Intestinal Loop: III. Aseptic End-to-End Intestinal Anastomosis and a Method for Making a Closed Intestinal Loop Suitable for Physiologic Studies. *Archives of Surgery*, v. 23, n. 1, p. 26-37, 1931.

MARTENS, M.F. e HENDRIKS, T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. **Gut**, v.32, n.12, p.1482-7, 1991.

MASTBOOM, W.J.; HENDRIKS, T.; VAN ELTEREN, P.; DE BOER, H.H. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. **Diseases of the Colon & Rectum**1991;34(3):236-243.

- MATTHIESSEN, P.; HALLBOOK, O.; RUTEGARD, J.; SIMERT, G.; SJODAHL, R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. **Annals of Surgery**. 246, 207–214, 2007.
- MCCARTHY, C.K., MCGAHA, P.K., ROZICH, N.S., YOKELL, N.A., LEES, J.S., BERRY, W.L. Creation of Colonic Anastomosis in Mice. **Journal of Visualized Experiments**, (143), e58742, 2019.
- MISIAKOS, E. P. *et al.* Small bowel perforation with multiple intestinal metastases from lung carcinoma: A case report. **Oncology Letters**, v. 17, p. 3862–3866, 2019.
- MOLEA, G. *et al.* Anatomical features of perforator blood vessels in the deep inferior epigastric perforator flap. **British Journal of Plastic Surgery**, v. 53, p. 137–41, 2000.
- MORTENSEN, Neil J.; ASHRAF, Shazad. Intestinal anastomosis. **Scientific American Surgery** 2008.
- NURSAL, T. Z.; ANARAT, R.; BIRCAN, S.; YILDIRIM, S.; TARIM, A.; HABERAL, M. The effect of tissue adhesive octyl-cyanoacrylate on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. **American Journal of Surgery**, 2004; 187(1): 28-32.
- PEACOCK, E. E. Healing and Repair of Viscera. *In*: PEACOCK, E. E. (Ed.). **Wound Repair**. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1984. p. 476–82.
- PIPER M. TREUTING, SUZANNE M. DINTZIS. Lower Gastrointestinal Tract, Editor(s): Piper M. Treuting, Suzanne M. Dintzis, **Comparative Anatomy and Histology**, **Academic Press**, 2012, Pages 177-192, ISBN 9780123813619.
- PLATELL, C.; BARWOOD, N.; DORFMANN, G.; MAKIN, G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. **Colorectal Disease** 2007; 9(1): 71-79.
- ROSENBERG, D., NASSER, A., REGEN, J. B., & BEHMER, O. A. (. Estudo comparativo entre o fio de algodão e um novo fio absorvível, sintético, o ácido poliglicólico, em suturas intestinais num só plano extra mucoso [Comparative study between cotton thread and a new absorbable synthetic thread, polyglycolic acid, in intestinal sutures in 1 extramucous plane]. **Revista paulista de medicina**. V. 81, n. 4, p. 201–214. 1973.
- ROSS, A. R. *et al.* The extramucosal interrupted end-to-end intestinal anastomosis in infants and children; a single surgeon 21 year experience. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 51, n. 7, p. 1131–1134, 2016.
- RYAN, G. B.; GROBETY, J. Mesothelial injury and recovery. **American Journal of Surgery Pathology**, 1973; 71(1): 93-112

SANTOS, C. H. M.; SANTOS FILHO, K. G.; CASSINO, P. C.; CHIQUETTI, C. V.; MELLO, A. P.; DOURADO, D. M. Differences between polydioxanone and poliglactin in intestinal anastomoses – a comparative study of intestinal anastomoses. Diferenças entre polidioxanona e poliglactina em anastomoses intestinais – estudo comparativo de anastomoses intestinais. **Journal of Coloproctology**. 2017, 37. 04. 263-267.

SCHWARTZ, Z.; COOLMAN, B. R. Disposable skin staplers for closure of linear gastrointestinal incisions in dogs. **Veterinary Surgery**, v. 47, n. 2, p. 285–292, 2018.

SHALES, C. J. *et al.* Complications following full-thickness small intestinal biopsy in 66 dogs: a retrospective study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 46, n. 7, p. 317–321, 2005.

SHANDAL, A. A.; WILLIAMS, G. T.; HALLETT, M. B.; YOUNG, H. L. Colonic healing: a role for polymorphonuclear leucocytes and oxygen radical production. **British Journal of Surgery**, 1986; 73(3): 225-228.

SIEMONSMA, M. A. *et al.* Doxycycline improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. **Surgery**, v. 133, n. 3, p. 268–276, 2003.

SIRIMARCO, M.T.; ZUCOLOTO, S.; APRILLE, F. Estudo comparativo dos efeitos de dois corticosteróides sintéticos, Deflazacort e Prednisona, na cicatrização de anastomoses colônicas de ratos. **Revista Brasileira de Colo-proctologia**, 2001; 21(3): 167-195.

SLATTER, D. H. Manual de Cirurgia de Pequenos Animais. 3. ed. Barueri, São 31 Paulo.: Manole, 2007.

THOMPSON, J. N.; WHAWELL, S. A. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. **British Journal of Surgery**, 1995; 82(1) 3-5.

TORRES NETO, J. R.; FAKHOURI, R.; MENEZES, M. V. A.; SANTOS, J. S.; PRUDENTE, A. C. L.; MONTEIRO, J. T. S.; FEITOSA, V. L. C. Estudo Histomorfométrico de Anastomoses Primárias de Cólon em Coelhos, Com e Sem Preparo Intestinal. **Revista Brasileira de Colo-proctologia**, 2007;27(4): 384-390.

TOUBANAKIS, G. *et al.* Replacement of the Pyloric Sphincter with the Ileocecal Valve: An Experimental Study. **The Mount Sinai journal of medicine**, New York, v. 67, n. 2, p. 152–158, 2000.

VIPOND, M. N.; WHAWELL, S. A.; THOMPSON, J. N.; DUDLEY, H. A. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesion. **Lancet** ,1990; 335(8698): 1120-1122.

WEBSTER, J. P. Aseptic end-to-end intestinal anastomosis. **Annals of Surgery**. v. 81, n. 3, p. 646, 1925.

WHITTE, M.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **The Surgical Clinics of North American**, 1997;77(3): 509-528.

WORMSER, C.; RUNGE, J. J. Advances in laparoscopic surgery. **Veterinary Clinics of 32 North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 1, p. 63–84, 2016.

YAMAGUCHI, R. *et al.* Effects of Platelet-Rich Plasma on Intestinal Anastomotic Healing in Rats: PRP Concentration is a Key Factor. **Journal of Surgical Research**, v. 173, n. 2, p. 258–266, 2012.

ZIELINSKI, M. D.; EIKEN, P. W.; BANNON, M. P.; HELLER, S. F.; LOHSE, C. M.; HUEBNER, M.; SARR, M. G. Small Bowel Obstruction—Who Needs an Operation? A Multivariate Prediction Model. **World Journal of Surgery**, 34(5), 910–919. doi:10.1007/s00268-010-0479-3, 2010.