

EFEITO DO DEXTRAN SOBRE A INTENSIDADE DAS ADERÊNCIAS PERITONEAIS INTRA-ABDOMINAIS PÓS-OPERATÓRIAS: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

EFFECT OF DEXTRAN ON POSTOPERATIVE PERITONEAL ADHESIONS: EXPERIMENTAL STUDY IN RATS

Ernani Luís Rhoden, ACBC-RS¹
Ubirajara de Lima e Silva²
Olavo Machado Torres³
Emerson Blankenburg⁴
Marcelo Antônio Almeida de Castro⁴
Luiz Pereira-Lima, TCBC-RS⁵

RESUMO: Os autores pesquisam o efeito do Dextran 40 sobre a formação de aderências pós-operatórias em um modelo experimental em ratos. Vinte ratos Wistar foram divididos de forma aleatória em dois grupos. Ambos os grupos foram submetidos a laparotomia mediana e realizada escarificação serosa do peritônio visceral do intestino grosso e peritônio parietal adjacente. O grupo 1 (controle), formado por dez animais que não receberam tratamento complementar, e o grupo 2, formado por dez animais nos quais administrou-se Dextran 40 na cavidade peritoneal. No vigésimo dia de pós-operatório, os animais foram mortos e submetidos a nova laparotomia mediana e retirada dos segmentos intestinais previamente escarificados. A análise histológica das peças operatórias demonstrou menor formação de fibrose no gupo de animais nos quais foi utilizado Dextran 40 (grupo 2), quando comparados ao grupo controle ($p < 0,05$). Os autores concluem que o Dextran 40 interfere no processo de fibrinogênese reduzindo as aderências intra-abdominais pós-operatórias.

Unitermos: Aderências; Peritônio; Dextran.

INTRODUÇÃO

A violação cirúrgica e os processos inflamatórios da cavidade peritoneal podem levar à formação de aderências intraperitoneais. Embora, na maioria das vezes, as mesmas não estejam associadas com uma morbidade clínica importante, podem, entretanto, levar a situações de gravidade considerável, como, por exemplo, a dor e a obstrução intestinal, muitas vezes de difíceis tratamentos.^{1,2}

A gravidade da agressão à superfície peritoneal parece estar diretamente relacionada com o grau de formação de bridas. Assim, a isquemia, o sangramento cavitário, a desvitalização tecidual e a infecção são alguns dos fatores mais importantes relacionados com a intensidade da atividade

fibrogênica e, por conseguinte, da formação das aderências intraperitoneais.³⁻⁶

É objetivo dos autores, no presente estudo, avaliar o efeito da substância Dextran sobre a intensidade da formação das aderências intraperitoneais, em um modelo experimental com ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados vinte ratos machos Wistar, pesando entre 200 e 300 gramas, criados no biotério da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), colocados seis animais por gaiola, em condições controladas de luz, ciclo claro 7-19 horas e temperatura entre

1. Médico Urologista. Mestre em Clínica Cirúrgica FFFCMPA e ISCMPA.
2. Doutorando da FFFCMPA.
3. Acadêmico da 5ª série de Medicina da FFFCMPA.
4. Médico Residente em Cirurgia Geral da FFFCMPA e ISCMPA.
5. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Geral da FFFCMPA.

Recebido em 14/1/99

Aceito para publicação em 25/10/99

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

22 ± 4 °C, recebendo ração padronizada e água "ad libitum". Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em dois grupos de dez animais cada. Os do grupo 1 (controle) foram anestesiados com injeção intraperitoneal de tiopental sódico 50 mg/kg e submetidos a tricotomia no local da incisão e, a seguir, a uma laparotomia mediana com aproximadamente 4 cm de extensão. Foi isolada uma porção do intestino grosso com 10 cm de extensão, na superfície da qual se realizou, com auxílio de um bisturi, uma abrasão da serosa (peritônio visceral) na face anterior, posterior e antimesentérica. Imediatamente a seguir, efetuou-se uma abrasão no peritônio adjacente à incisão, com auxílio de uma gaze. O fechamento da cavidade abdominal foi realizado em camada única (peritônio-aponeurótico-cutâneo) com fio monofilamentar (Mononylon 3.0) com sutura contínua. O tempo médio cirúrgico foi de 19,24 (±2,16) minutos.

Os animais do grupo 2 (Dextran) foram submetidos aos mesmos procedimentos já descritos acima (grupo 1), porém imediatamente antes do fechamento da cavidade abdominal foram administrados 1,5 ml de solução de Dextran (Dextran 40 com Cloreto de Sódio) na superfície peritoneal.

Ambos os grupos foram acompanhados por um período de 21 dias, ao final dos quais os mesmos foram anestesiados, da mesma forma já descrita, e submetidos a laparotomia e remoção em bloco dos segmentos envolvidos no processo aderencial. A seguir, os animais foram mortos por inalação com monóxido de carbono em câmpula de vidro fechada. O material removido foi colocado em um recipiente contendo formol a 10%. Para o processamento final, este material foi colocado em álcool etílico a 100% por 12 horas, em seguida no xilol e depois preparado para inclusão em parafina. Posteriormente, os blocos de parafina foram cortados em micrótomo e corados pelo corante de Van Glisson e hematoxilina-cosina.

O material foi analisado e estabelecido, como critério para quantificar a intensidade das alterações, um escore expresso em cruzes (0 a 4+) para os aspectos referentes a infiltração inflamatória, neoformação vascular e fibrose presente entre as alças intestinais aderidas (0: sem alterações; 4+: grau máximo de modificações histológicas). As alterações foram baseadas em análise microscópica e macroscópica, pelo aspecto apresentado no transoperatório da segunda intervenção.

Os resultados obtidos foram expressos em mediana, analisados estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste da Diferença Mínima Significativa (DMS), considerando para fins de significância um $p < 0.05$. Para a análise estatística, foram utilizados os programas operacionais "Epi-info" versão 6.0 e "SPSS" versão 6.1.4.

RESULTADOS

Em relação aos aspectos relacionados à intensidade do processo inflamatório e da neoformação vascular, não se

observou uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos de animais ($p > 0,05$).

Entretanto, quanto à intensidade da fibrose observou-se uma redução significativa da presença da mesma entre as alças intestinais daqueles animais nos quais o Dextran (grupo 2) foi administrado sobre o campo operatório, imediatamente após o procedimento cirúrgico de abrasão, quando comparados ao grupo de animais nos quais esta substância não foi utilizada (grupo controle) ($p < 0,05$). Os resultados estão expressos na tabela 1.

Tabela 1
Infiltrado inflamatório, neoformação vascular e fibrose interalças intestinais em um modelo experimental de produção de aderências intraperitoneais em ratos submetidos ou não à administração de Dextran 40

	Infiltrado Inflamatório	Neoformação Vascular	Fibrose
Grupo 1 (controle)	1	1	1
Grupo 2 (Dextran 40)	1	1	0

Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Diferenças Mínimas Significativas (DMS), considerando-se um nível de significância de 95% ($p < 0,05$). Resultados expressos em mediana

DISCUSSÃO

As bridas e aderências intraperitoneais ocorrem em aproximadamente 90% dos pacientes submetidos a algum procedimento cirúrgico que leve à violação da cavidade peritoneal, embora, na maioria dos casos, não representem uma morbidade significativa.¹ Entretanto, as obstruções intestinais têm como principal fator etiológico as bridas aderenciais decorrentes de procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal.^{1,2,8} Além disso, em algumas situações, a dor abdominal, decorrente de aderências intra-abdominais pode ser uma afecção de difícil tratamento.^{1,2}

O trauma intraperitoneal decorrente da ação cirúrgica leva à liberação de uma série de mediadores pró-inflamatórios (histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos) gerando um exsudato de fibrina que, quando não completamente removido pelo mecanismo de auto-limpeza endógeno peritoneal, mediado pela plasmina, permite a invasão fibroblástica (fibrogênese) com a conseqüente formação de fibrose (tecido conjuntivo) e, por conseguinte, à formação de bridas aderenciais.^{7,8}

A minimização da resposta inflamatória, a dissolução do exsudato fibrinoso, o retardo na organização fibroblástica e formação do colágeno são considerados as principais maneiras de interferir no processo de formação das aderências pós-operatórias.^{8,9,10,11}

Diversas substâncias farmacológicas têm sido testadas com o intuito de reduzir a formação e a intensidade das bridas aderenciais; entretanto, resultados não muito alentadores têm sido obtidos. A heparina, pela sua ação fibrinolítica, tem

demonstrado potencial em interferir no processo de formação das aderências peritoneais; entretanto, pelos seus efeitos na coagulação sangüínea, não tem recebido uma aceitação plena.^{1, 2, 8, 12}

Os antiinflamatórios, como o diclofenaco de sódio e a prednisona, pelas suas propriedades de inibirem a ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, respectivamente, e, portanto, reduzir a formação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas e leucotrienos, respectivamente, têm sido testados em estudos experimentais com resultados controversos.⁷ Em um estudo experimental com ratos, em nosso meio, Pereira-Lima et al⁷ observaram que a prednisona foi capaz de reduzir significativamente o processo inflamatório, a neoformação vascular e a fibrose interalças intestinais. Por outro lado, neste mesmo estudo, o uso de um antiinflamatório não-esteróide (diclofenaco de sódio) não foi capaz de demonstrar resultados benéficos. Talvez, o fato das drogas terem sido administradas no pré-operatório e, provavelmente, a interferência na agregação plaquetária possam ter modificado as condições cirúrgicas no campo operatório (maior exsudato sangüíneo-seroso).¹³

Recentemente, o Dextran 40, polímero da glicose utilizado como expansor plasmático com ação antitrombótica "in vivo", através da inibição da agregação plaquetária e da polimerização da fibrina, decorrente, provavelmente, da hemodiluição e do revestimento da membrana celular dos elementos figurados do sangue,¹⁴ tem sido referido como tendo a propriedade de reduzir a formação de processos aderenciais após violação cirúrgica experimental da cavidade peritoneal de ratos.¹⁵

No presente estudo, o Dextran 40 demonstrou um potencial em reduzir significativamente a formação de fibrose, resultado final do processo de fibrinogênese, na cavidade peritoneal de ratos que tiveram os seus ventres submetidos a violação cirúrgica assim como à superfície peritoneal visceral e parietal.

Resultados significativamente inferiores foram observados naqueles animais-controle, ou seja, que não receberam nenhum tratamento complementar ao trauma imposto à superfície do peritônio. Entretanto, não se observou uma distinção significativa nas características referentes ao infiltrado inflamatório e de neoformação vascular entre os dois grupos, o que certamente é decorrente de variados fatores envolvidos

no fenômeno que leva ao estágio final da formação e deposição do colágeno e da formação da fibrose. Entretanto, Singer et al,¹⁵ estudando o efeito de substâncias como o Dextran 70, a carboximetilcelulose sódica a 1%, o trimetropin-sulfadiazina e a meglumina flumixina, em um modelo experimental com coelhos, nos quais escarificaram as alças intestinais dos mesmos além do uso das substâncias acima referidas, não conseguiram demonstrar uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos-controle e quaisquer dos grupos tratados, assim como entre os grupos nos quais distintas soluções foram utilizadas.

Celebioglu et al, administrando tenoxicam intraperitoneal no pré-operatório em ratos e mensurando níveis de aderência intra-abdominal e de prostaglandina E2, concluíram que essa substância reduziu a formação de aderências assim como de prostaglandina E2 tissular, não evidenciando nenhuma reação peritoneal, em ratos.¹⁶ Nagler et al demonstraram que a regulação da síntese do colágeno tem um papel importante na fisiopatologia dessas comorbidades, observando que, com a administração de halofuginona, a intensidade de aderências diminuiu, em ratos, possivelmente pela inibição da expressão gênica do colágeno-alfa-1, sem alterar os níveis de colágeno tipo III.¹⁷ O azul de metileno foi estudado juntamente com o óxido nítrico, e seu envolvimento efetivo na redução das aderências se deu, provavelmente, pelo seu efeito sobre a inibição da geração de radicais livres e não sobre a ação do óxido nítrico.¹⁸

Recentemente foram realizados vários estudos nesta área, destacando-se aquele de Ellis et al, onde foram estudados pacientes submetidos a cirurgia abdominal ou pélvica aberta e acompanhados por dez anos. Nesta série, ficou comprovada a importância da pesquisa nesta área, visto que 22,1% dos pacientes submetidos à cirurgia aberta foram readmitidos por problemas diretamente ou possivelmente ligados às aderências apenas no primeiro ano de pós-operatório, aumentando esse número nos anos subsequentes à cirurgia.¹⁹

Embora os resultados do presente estudo sejam significativamente alentadores, são necessários estudos complementares que envolvam o Dextran 40, com o objetivo de elucidar e trazer novas contribuições para a definição de mecanismos ainda não completamente compreendidos da referida substância, assim como do processo envolvido na fibrogênese e formação de bridas e aderências.

ABSTRACT

The authors analyze the effect of Dextran 40 on postoperative peritoneal adhesions in an experimental study in rats. Twenty rats were divided in two groups: Group 1 (Control): ten animals were submitted to a median laparotomy and scarification of the visceral and adjacent parietal peritoneum; Group 2 (Dextran 40): ten animals submitted to the same described procedures except for the placement of 1.5 ml of a Dextran 40 solution into the peritoneal cavity, just before closing the abdominal incision. In the twentieth day postoperative, the animals were sacrificed and submitted to a new laparotomy to remove the intestinal segments involved in the first procedure. The histological analysis showed a lower intensity of fibrosis

formation in the group of rats in which Dextran 40 was administered (group 2) when compared with the control group (group 1) ($p < 0.05$). We concluded that Dextran 40 interfere in the fibrotic process reducing the formation of intraperitoneal adhesions.

Key Words: Adhesions; Peritoneum; Dextran.

REFERÊNCIAS

1. Buckman R, Woods M, Sargent L, et al – A unifying pathogenetic mechanism in the ethiology of intraperitoneal adhesions. *J Surg Res* 1976;20:15.
2. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE – The effect of fibrinolysin and heparin on formation of peritoneal adhesions. *Surgery* 1962;52: 250-8.
3. Campana TJ, Au FC, Badellino MM, et al – Does antibiotic peritoneal lavage cause peritoneal adhesion formation? *Curr Surg* 1989;21: 118-9.
4. Ellis H – The ethiology of post-operative abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg* 1962; 50:10-16.
5. Luciano AA, Maier DB, Koch EI, et al – A comparative study of post-operative adhesions following laser surgery by laparoscopic versus laparotomy in rabbit model. *Obstet Gynecol Surg* 1989;74:220-4.
6. O'Leary JP, Wickbom G, Cha S, Wickbom A – The role of feces in necrotic tissue and various blocking agents in the prevention of adhesions. *Ann Surg* 1988;297:693-8.
7. Pereira-Lima L, Kalil AN, Rhoden EL, et al – Efeito de drogas anti-inflamatórias e antifibrosantes sobre aderências intra-abdominais pós-operatórias, em um modelo animal. *Acta Cirur Bras* 1992;7 (1):31-4.
8. Jackson BB – Observations on intraperitoneal adhesions: an experimental study. *Surgery* 1958; 44:507-14.
9. Opie EL – Inflammation in serous cavities. *Arch Pathol* 1964; 78:1-10.
10. Repogle RL, Johnson R, Gross RE – Prevention of post-operative intestinal adhesions with combined promethazine and dexamethasone therapy: experimental and clinical studies. *Ann Surg* 1986; 163:580-8.
11. Uitto J – Biochemistry of collagen diseases. *Ann Int Med* 1986; 105: 740-56.
12. Lehman E, Boys F – The prevention of peritoneal adhesions with heparin: an experimental study. *Ann Surg* 1940;111:427-35.
13. Flower RJ, Moncada S, Vane JR – Substâncias antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas: drogas usadas no tratamento da gota. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A – *As bases farmacológicas da terapêutica*, 7ª ed., pag:443-70, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987.
14. Fucks FD, Wannmacher L – *Farmacologia Clínica, Fundamentos da Terapêutica Racional*. Ed. Guanabara Koogan S.A., 1992. Rio de Janeiro, RJ.
15. Singer ER, Livesey MA, Barker IK, et al – Utilization of the serosal scarification model of postoperative intestinal adhesion formation to investigate potential adhesion-preventing substances in the rabbit. *Cun J Vet Res* 1996; 60(4):305-11.
16. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, et al – The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesia & Analgesia* 1999;88(4):939-42.
17. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, et al – Halofuginone-an inhibitor of collagen type I synthesis-prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Lippincott-Raven Publishers*, 1998.
18. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, et al – Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175: 30-32.
19. Ellis H; Moran BJ; Thompson, JN, et al – Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1476-80.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Ernani Luis Rhoden
Av. Alberto Bins, 456/73
90030-140 – Porto Alegre – RS