

Efeitos da bromoprida na cicatrização de anastomoses no cólon esquerdo de ratos

Effects of bromopride on the healing of left colon anastomoses of rats

SILVANA MARQUES E SILVA¹; VÂNIA MARIA MORAES FERREIRA²; FABIANA PIRANI CARNEIRO³; OMAR FERES⁴; PAULO GONÇALVES DE OLIVEIRA, TCBC-DF⁵; JOÃO BATISTA DE SOUSA, TCBC-DF⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os efeitos da bromoprida sobre a formação de aderências e a cicatrização de anastomoses de cólon esquerdo de ratos. **Métodos:** Foram incluídos 40 ratos, divididos em dois grupos contendo 20 animais, para administração de bromoprida (grupo de estudo- E) ou solução fisiológica (grupo controle- C). Cada grupo foi dividido em subgrupos contendo 10 animais cada, para eutanásia no terceiro (E3 e C3) ou no sétimo dia (E7 e C7) de pós-operatório. Os ratos foram submetidos à secção do cólon esquerdo e anastomose término-terminal. No dia da relaparotomia, foi avaliada a quantidade total de aderências e removido um segmento colônico contendo a anastomose para análise histopatológica, da força de ruptura e da concentração de hidroxiprolina. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação à evolução clínica. Dois animais do grupo de estudo apresentaram deiscência de anastomose bloqueada. Os animais que receberam bromoprida apresentaram número de aderências intracavitárias e aderências à anastomose semelhantes ao grupo controle. As anastomoses dos animais do grupo E3 apresentaram menor resistência de ruptura do que as do grupo C3 ($p=0,04$). Este efeito não ocorreu no sétimo dia de pós-operatório ($p=0,37$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à histopatologia ou concentração de hidroxiprolina das anastomoses. **Conclusão:** O uso da bromoprida está associado à diminuição da resistência tênsil de anastomoses do cólon esquerdo de ratos no terceiro dia de pós-operatório.

Descritores: Anastomose cirúrgica. Colo. Motilidade gastrointestinal. Aderências teciduais. Ratos.

INTRODUÇÃO

A deiscência de anastomose é uma complicação potencial da cirurgia colorretal e tem incidência variável, podendo ocorrer em até 1,8 a 12% dos casos¹. Está associada ao aumento da morbimortalidade, da estada hospitalar e dos custos totais do tratamento². Múltiplos fatores locais e sistêmicos alteram o processo de cicatrização de anastomoses em suas diversas fases³, dentre eles, podemos citar o suprimento sanguíneo, a oxigenação, a tensão na linha de anastomose, a técnica e o material cirúrgico, a magnitude da inflamação, a idade e o estado nutricional do paciente, a utilização de drogas e a infecção intraperitoneal³.

As aderências são consequência do processo normal de cicatrização⁴. Após qualquer trauma à superfície peritoneal, células mesoteliais cobrem o tecido conectivo contendo vasos sanguíneos, colágeno, linfócitos, fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas e mastócitos⁴. Quase todos os pacien-

tes desenvolvem aderências, após uma laparotomia, com penetração da cavidade peritoneal. Elas podem ser formadas entre quaisquer órgãos, porém as aderências entre o omento e a ferida operatória são as mais comuns.

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.

A formação de aderências mostrou efeito benéfico durante o período crítico de cicatrização das anastomoses. Este efeito talvez seja explicado pela capacidade destas aderências, principalmente as do omento, em suprir oxigênio e nutrientes para a área sob reparação por embebição ou como resultado do desenvolvimento de conexões vasculares microscópicas⁵. Foi descrito um aumento do risco de deiscência de anastomose com a prevenção de formação de aderências por derivados do ácido hialurônico⁶.

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Área de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB- DF-BR.

1. Aluna de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília-DF-BR; 2. Professora Adjunta do Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília- DF-BR; 3. Professora Adjunta da Área de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília- DF-BR; 4. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Cirurgia e Anatomia da FMRP-USP; 5. Professor Adjunto da Área de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - DF-BR.

Segundo alguns autores, o estímulo da motilidade gastrointestinal por meio da administração de procinéticos promove a redução do número e a modificação do tipo de aderências⁷. Estes agentes são frequentemente usados no período pós-operatório recente para auxiliar o esvaziamento gástrico e agilizar a resolução do íleo paralítico.

A bromoprida (4-amino-5-bromo-N-[2-(dietilamino)-etil]-2-metoxi benzamida) é um agente procinético que apresenta ação antiemética e estimulante à motilidade do trato gastrointestinal⁸, sendo utilizada no tratamento do íleo paralítico e no controle dos vômitos no período pós-operatório.

Não há relatos sobre o efeito da bromoprida sobre a cicatrização das anastomoses cólicas. A determinação de fatores prejudiciais à cicatrização assume grande relevância clínica, uma vez que pode contribuir para a diminuição dos riscos de deiscências e, por consequência, da morbimortalidade associada a estas operações.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos da bromoprida sobre o processo de formação de aderências e a cicatrização de anastomoses de cólon esquerdo de ratos.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Área de Clínica Cirúrgica da Faculda-

de de Medicina da Universidade de Brasília – UNB. O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília (UnBDOC nº 67336/2009), e seguiu as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram incluídos 40 ratos, *Rattus norvegicus*, linhagem Wistar, machos e sadios, com idade entre 90 e 120 dias de vida e peso corporal entre 371 e 592g. Durante o período pré-operatório, eles foram mantidos por duas semanas confinados em gaiolas com cinco animais cada, em regime de 12 horas de luz artificial e 12 horas de escuridão. Receberam dieta padrão e água à vontade. Não houve jejum pré-operatório.

Os ratos foram distribuídos por meio de randomização em blocos em dois grupos contendo 20 animais cada, para administração, no período pós-operatório, de bromoprida (grupo de estudo – E) ou solução fisiológica (grupo controle – C). Posteriormente, foi realizada nova randomização em blocos em subgrupos contendo 10 animais cada, para eutanásia no terceiro ou no sétimo dia de pós-operatório (Figura 1).

A anestesia geral foi realizada com cloridrato de xilazina 10mg/Kg e cloridrato de cetamina 75mg/Kg por via intramuscular. Todos os procedimentos operatórios foram realizados pelo mesmo cirurgião. A laparotomia mediana com 4cm de extensão foi iniciada a 1cm acima da genitália externa dos animais. Procedeu-se, então, à expo-

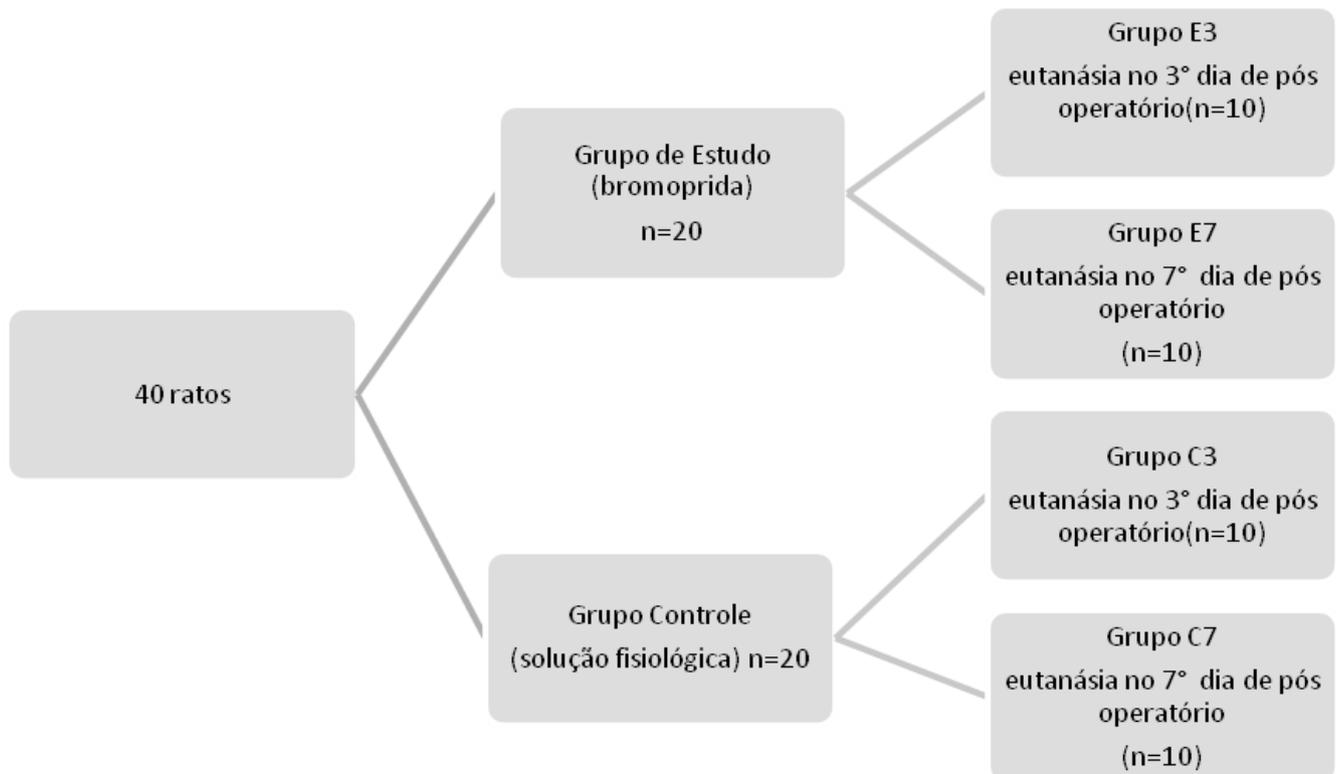


Figura 1 - Alocação dos animais em grupos.

sição do cólon distal, secção de um segmento de 0,5cm do cólon esquerdo, a cerca de 2,5 a 3,5cm acima da reflexão peritoneal e anastomose término-terminal do segmento, em plano único transmural, com pontos contínuos de fio de polipropileno 6.0 com agulha cilíndrica. A síntese da parede abdominal foi realizada em dois planos de pontos contínuos de seda 3.0.

Após o procedimento, a bromoprida foi administrada aos grupos correspondentes na dose diária de 1mg/100g de peso, por via subcutânea, de 12 em 12 horas, até o dia da eutanásia. Os animais do grupo controle receberam volumes idênticos de solução salina a 0,9%, também de 12 em 12 horas, pela mesma via de aplicação.

No período pós-operatório foram avaliados parâmetros clínicos de apatia, eriçamento de pelos, diarreia, distensão abdominal, e complicações da ferida operatória como hematomas e sinais de infecção do sítio cirúrgico.

A reoperação foi realizada no dia determinado pelo sorteio para cada subgrupo. Após a exposição da cavidade abdominal, foi pesquisada a presença de sinais de peritonite, abscesso ou deiscência de anastomose. A quantidade total de aderência intra-abdominais foi avaliada pelo Escore de Nair⁹: 0 - ausência de aderências; 1 - presença de única banda entre vísceras ou entre uma víscera e a parede abdominal; 2 - presença de duas bandas entre vísceras ou entre vísceras e a parede abdominal; 3 - presença de mais de duas bandas entre vísceras ou entre vísceras e a parede abdominal, ou todo o intestino formando uma massa não aderida à parede abdominal; 4 - presença de víscera diretamente aderida à parede abdominal, não importando o número ou extensão das bandas.

Um segmento colônico de 4cm de comprimento, contendo a anastomose na sua porção central, foi removido em conjunto com as estruturas a ele aderidas. Após este procedimento, foi avaliado o tipo de estrutura aderente à anastomose. A quantidade destas aderências foi graduada de acordo com a proporção da anastomose coberta por elas.

A peça foi aberta pela borda antimesentérica e dividida em três segmentos longitudinais. O segmento central foi encaminhado para análise da resistência tênsil por meio de um aparelho de ensaio digital denominado Versa Test (Mecmesin Versa Test, United Kingdom) acoplado a um dinamômetro digital AGF (Mecmesin Versa Test, United Kingdom). O fragmento retangular de tecido foi fixado nas suas duas extremidades pela pinça superior do dinamômetro e a pinça inferior do Versa Test, com a região anastomótica equidistante e paralela às pinças¹⁰. A velocidade utilizada durante o teste foi de 30mm/min. O valor de ruptura foi expresso em Newtons (N).

O segmento lateral direito foi encaminhado para análise histopatológica. As peças fixadas em formol foram processadas e coradas pelo método hematoxilina-eosina. Um patologista experiente e que desconhecia de que grupos de animais provinham as peças as analisou por microscopia ótica. Foram avaliados os seguintes parâmetros: congestão, edema, hemorragia, ulceração, necrose,

infiltrado mononuclear e polimorfonuclear, neoformação vascular, granulação, fibrose e fibroblastos (quantidade, disposição e maturação). Cada um destes parâmetros foi graduado em ausente (-), leve (+), moderado (++) , marcante (+++), intenso (++++).

O segmento lateral esquerdo foi utilizado para dosagem da concentração de hidroxiprolina de acordo com a técnica de Stegemann e Stalder, modificada por Medugorac^{11,12}.

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS®. O Teste T de *Student* foi utilizado para análise do peso pré e pós-operatório, resistência tênsil e concentração de hidroxiprolina. A avaliação dos parâmetros clínicos, da quantidade de aderências e da análise histológica foi realizada por meio do Teste Exato de Fisher. Foi considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso pré e pós-operatório. Os animais do grupo E3 apresentaram discreto aumento do peso no período pós-operatório quando comparado ao período pré-operatório. Os demais grupos (E7, C3 e C7) apresentaram diminuição do peso após procedimento cirúrgico (Figuras 2 e 3).

A evolução clínica dos animais foi semelhante nos dois grupos avaliados em relação aos parâmetros apatia, eriçamento de pelos e diarreia. Nenhum animal apresentou distensão abdominal, hematoma ou infecção de sítio cirúrgico. Não houve óbitos em nenhum dos grupos.

Nenhum animal apresentou sinais de peritonite à avaliação da cavidade abdominal realizada na reintervenção cirúrgica, porém um animal do grupo E3 apresentou abscesso intracavitário. Um animal do grupo E3 e um do grupo E7 apresentaram deiscência de anastomose bloqueada pelos órgãos adjacentes, notada somente após a abertura da peça

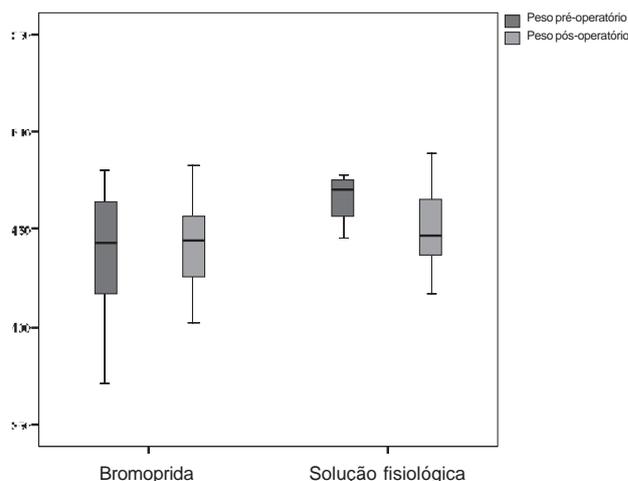


Figura 2 - Peso dos animais submetidos à eutanásia no terceiro dia de pós-operatório.

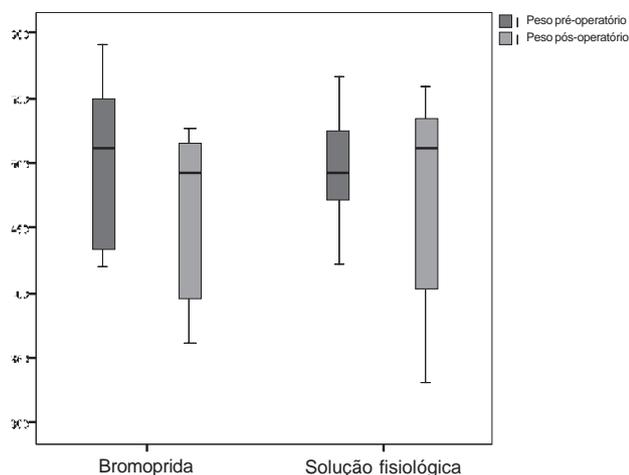


Figura 3 - Peso dos animais submetidos à eutanásia no sétimo dia de pós-operatório.

cirúrgica. Nenhum animal do grupo controle apresentou deiscência de anastomose.

Os animais que receberam bromoprida apresentaram valores de Escore de Nair semelhantes aos do grupo controle, tanto no terceiro dia quanto no sétimo dias de pós-operatório (Tabela 1).

A avaliação da porcentagem da anastomose coberta por aderências foi semelhante entre os grupos, tanto no terceiro dia quanto nos sétimo dias após a operação (Tabela 2).

As anastomoses dos animais do grupo E3 apresentaram menor resistência de ruptura quando comparados aos animais do grupo C3, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 3). Não houve diferença estatística quanto à força de ruptura das anastomoses no sétimo dia de pós-operatório (Tabela 3). Não houve, ainda, diferença estatística entre os grupos em relação à concentração de hidroxiprolina (Tabela 3) ou à avaliação histopatológica.

Tabela 1 - Aderências intra-abdominais encontradas durante a avaliação intra-operatória.

Escore de Nair(Aderências)	Número de animais			
	3 ° dia de pós-operatório (p = 0,628)		7° dia de pós-operatório (p= 0,243)	
	Bromoprida	Solução fisiológica	Bromoprida	Solução fisiológica
0 - Ausentes	6	8	2	6
1 - Uma banda	4	2	7	3
2 - Duas bandas	0	0	1	1
Total de animais	10	10	10	10

Tabela 2 - Porcentagem da anastomose coberta por aderências.

% da anatomose coberta por aderências	Número de animais			
	3 ° dia de pós-operatório (p = 0,141)		7° dia de pós-operatório (p= 0,359)	
	Bromoprida	Solução fisiológica	Bromoprida	Solução fisiológica
até 25%	0	0	0	2
entre 25 e 50%	0	0	0	1
entre 50 e 75%	1	1	1	0
mais de 75% porém menos de 100%	5	1	1	2
100%	4	8	8	5
Total de animais	10	10	10	10

Tabela 3 - Médias dos valores da força de ruptura e da concentração de hidroxiprolina.

	3° dia de pós-operatório			7° dia de pós-operatório		
	Bromoprida	Solução fisiológica	p	Bromoprida	Solução fisiológica	P
Força de ruptura (mmHg)	0,051	0,235	0,04	0,342	0,241	0,37
Concentração de hidroxiprolina (mg/g)	0,143	0,200	0,08	0,370	0,390	0,82

DISCUSSÃO

A bromoprida é um agente procinético utilizado no período pós-operatório para o tratamento do refluxo gastroesofágico, náuseas, vômitos e distúrbios da motilidade gastrointestinal; é uma benzamida substituída, assim como a metoclopramida. Sua principal ação está relacionada ao bloqueio dos receptores da dopamina-2 (D2) no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal.

Antagonistas dopaminérgicos diminuem a atividade do centro do vômito e a ativação de nervos viscerais¹³. Além disso, promovem inibição do trato gastrointestinal, com relaxamento ou inibição da contração da musculatura lisa do esôfago ao cólon¹⁴. Desta forma, a inibição de receptores dopaminérgicos resulta em um efeito procinético. Receptores dopaminérgicos específicos foram descritos no trato gastrointestinal (particularmente no estômago e pâncreas exócrino) e na vasculatura renal, mesentérica, coronariana e cerebral¹⁵. Os receptores D2 têm localização tanto pré como pós-juncional e exercem modulação negativa sobre a liberação de acetilcolina nos terminais de nervos colinérgicos intrínsecos¹⁶.

De forma semelhante a outros derivados benzamídicos, a estimulação do trato gastrointestinal pela bromoprida também parece ser mediada, pelo menos em parte, por sua atividade colinérgica indireta, parcialmente dependente de suas propriedades anticolinesterásicas.

García-Olmo *et al.*¹⁷ realizaram um estudo com objetivo de determinar os efeitos farmacológicos da manipulação da motilidade gastrointestinal na resistência de anastomoses cólicas. Setenta e dois ratos foram submetidos à anastomoses cólicas e randomizados em três grupos que receberam 1ml, por via subcutânea, de solução salina, metoclopramida (1,2mg/100g de peso corporal) ou hioscina (2mg/100g de peso corporal). Os animais foram mortos no quarto dia de pós-operatório. Os autores concluíram que o uso da metoclopramida no pós-operatório recente esteve associado ao aumento significativo do número de deiscências de anastomoses colônicas, e, nos animais sobreviventes, a uma diminuição significativa na resistência da anastomose. A hioscina, um inibidor da motilidade gastrointestinal, não melhorou a cicatrização.

No presente estudo, o uso da bromoprida esteve associado a uma diminuição estatisticamente significativa dos valores da força de ruptura das anastomoses avaliadas no terceiro dia de pós-operatório quando comparadas ao grupo controle. Estes resultados estão de acordo com os achados descritos no estudo citado anteriormente¹⁷. Entretanto, não houve diferença estatística na avaliação das anastomoses no sétimo dia de pós-operatório. Valores similares de resistência tênsil no sétimo dia de pós-operatório entre animais controles e ratos tratados por outro agente procinético, a cisaprida, também foram relatados⁷.

O estímulo da motilidade gastrointestinal por agentes procinéticos pode causar redução significativa das aderências peritoneais¹⁸. Este efeito poderia ser deletério ao interferir na cicatrização das anastomoses por ação mecânica direta ou pela redução na formação de aderências à anastomose⁵.

Em estudo prévio, foi encontrada uma forte relação entre a resistência da anastomose e a proporção desta coberta pelos órgãos adjacentes. Foi demonstrado que o grupo de animais submetido à administração de procinéticos apresentava maior quantidade de aderências intra-abdominais, porém menor quantidade de aderências realmente benéficas, aquelas entre órgãos adjacentes e a anastomose, no quarto dia de pós-operatório¹⁷. O presente estudo revelou resultados semelhantes. Apesar da falta de significância estatística, os animais que receberam bromoprida apresentaram maiores valores do Escore de Nair tanto no terceiro quanto no sétimo dia, porém, houve menor quantidade de aderências à anastomose no terceiro dia de pós-operatório, época em que houve redução dos valores de resistência tênsil. Este efeito foi revertido no sétimo dia.

Os achados poderiam ser explicados, pelo menos em parte, pela fisiologia da cicatrização. O processo de cicatrização começa com a hemostasia. Segue-se a resposta inflamatória, formação de tecido conjuntivo e remodelação da ferida^{10,19}. Durante este estágio essencial, os macrófagos e polimorfonucleares migram da circulação para o sítio da ferida em resposta ao aumento dos níveis de citocinas²⁰. Esta fase é seguida da proliferação de fibroblastos, síntese do colágeno, remodelamento do tecido conectivo e do seu componente parenquimatoso e a aquisição da resistência da ferida²¹. Dessa forma, a resistência anastomótica inicial depende da sutura, já que, até o quarto dia, a anastomose está preenchida por fibras de colágeno frouxas e desorganizadas. Talvez esta resistência possa ser dependente também do bloqueio realizado pelos órgãos adjacentes, que atuam como fator protetor para a anastomose.

Entre o quinto e o sétimo dias ocorre o pico de síntese de colágeno pelos fibroblastos e a resistência anastomótica passa a depender principalmente destas novas fibras organizadas²². No presente estudo, a formação do colágeno foi avaliada por meio da dosagem da concentração de hidroxiprolina. No sétimo dia de pós-operatório, os níveis foram maiores no grupo controle quando comparado ao grupo que recebeu bromoprida. Este fato foi acompanhado de maiores valores de resistência tênsil neste grupo, apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas.

É importante ressaltar que, apesar das diferenças existentes entre os grupos, não houve uma grande interferência nos seus parâmetros clínicos. Os animais tiveram evolução clínica pós-operatória similar e não houve casos de peritonite ou óbitos em nenhum dos grupos. Além disso, as deiscências de anastomose que aconteceram no

grupo de estudo estavam bloqueadas por órgãos adjacentes e foram evidenciadas apenas após a abertura da peça operatória. Dessa forma, estes animais não apresentaram repercussão clínica desta complicação.

Diante do exposto, conclui-se que o uso da bromoprida está associado à diminuição da resistência tênsil de anastomoses do cólon esquerdo de ratos no terceiro dia de pós-operatório.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the effects of bromopride on the formation of adhesions and anastomotic healing in the left colon of rats. **Methods:** We divided 40 rats into two groups of 20 animals, administration of bromopride (study group-E) or saline (control group-C). Each group was divided into subgroups containing 10 animals each for euthanasia in the third (C3 and E3) or the seventh (E7 and C7) postoperative days. The rats were submitted to section of the left colon and end-to-end anastomosis. On the day of reoperation, we evaluated the total amount of adhesions and removed a colonic segment containing the anastomosis for histopathological analysis, assessment of rupture strength and hydroxyproline concentration. **Results:** There was no difference between groups in relation to clinical outcome. Two animals in the study group had blocked anastomotic leakage. The animals that received bromopride had the number of intracavitary adhesions and adhesions to the anastomosis similar to the control group. The anastomoses from the group E3 animals showed lower resistance to rupture the one from the C3 group ($p = 0.04$). This effect did not occur on the seventh postoperative day ($p = 0.37$). There was no significant difference between groups in relation to histopathology and hydroxyproline concentration in the anastomoses. **Conclusion:** The use of bromopride was associated with decreased tensile strength of left colon anastomosis in rats in the third postoperative day.

Key words: Anastomosis, surgical. Colon. Gastrointestinal motility. Tissue adhesions. Rats.

REFERÊNCIAS

1. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980; 281(6237):411-4.
2. Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1970;57(2):109-18.
3. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77(3):549-73.
4. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18(4):260-73.
5. Garcia-Olmo D, Lucas FJ, Paya J. Relationship between peritoneal adhesion phenomena and the experimental resistance of colonic anastomoses: influence of omentoplasty. *Eur Surg Res* 1996; 28(4):315-22.
6. Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, Kaufman HS, van Goor H, Wolff BG: Adhesion Study Group Steering Committee. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Sefrapilim adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(10):1310-9.
7. Springall RG, Spitz L. The prevention of post-operative adhesions using a gastrointestinal prokinetic agent. *J Ped Surg* 1989; 24(6):530-3.
8. Longo WE, Vernava AM 3rd. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(7):696-708.
9. Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 1974; 108(6):849-53.
10. Lopes JV, Freitas LAM, Marques RD, Bocca AL, Sousa JB, Oliveira PG. Análise da força tênsil na cicatrização da parede abdominal de ratos tratados com infliximabe. *Acta Cir Bras* 2008; 23(5):441-6.
11. Stegemann H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clin Chim Acta* 1967; 18(2):267-73.
12. Medugorac I. Collagen content in different areas of normal and hypertrophied rat myocardium. *Cardiovasc Res* 1980; 14(9):551-4.
13. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1976; 12(2):81-131.
14. Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. *Pharmacol Rev* 1985; 37(2):165-216.
15. Thorner MO. Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. *Lancet* 1975;1(7908):662-5.
16. Tonini M. Recent advances in the pharmacology of gastrointestinal prokinetics. *Pharmacol Res* 1996; 33(4-5):217-26.
17. Garcia-Olmo D, Payá J, Lucas FJ, Garcia-Olmo DC. The effects of the pharmacological manipulation of postoperative intestinal motility on colonic anastomoses. An experimental study in a rat model. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(2):73-7.
18. Sparnon AL, Spitz L. Pharmacological manipulation of postoperative intestinal adhesions. *Aust N Z J Surg* 1989; 59(9):725-9.
19. Sousa JB, Oliveira PG. Cuidados com a ferida operatória - infecção. *Clin bras cir* 1999; 5(2):215-37.
20. Martin CW, Muir IF. The role of lymphocytes in wound healing. *Br J Plast Surg* 1990; 43(6):655-62.
21. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 2004; 17(1):24-35.
22. Hacıyanlı M, Fuzun M, Unek T, Tokgoz Z. Does the administration route of leucovorin have any influence on the impairment of colonic healing caused by intraperitoneal 5-fluorouracil treatment? *Eur Surg Res* 2001; 33(2):80-5.

Recebido em 16/02/2011

Aceito para publicação em 07/04/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Silva SM, Ferreira VMM, Carneiro FP, Feres O, Oliveira PG, Sousa JB. Efeitos da bromoprida na cicatrização de anastomoses no cólon esquerdo de ratos. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Silvana Marques e Silva

E-mail: silvismarques@yahoo.com.br