

INFLUÊNCIA DE BLOQUEADORES H2 NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO GÁSTRICA

INFLUENCE OF H2-BLOCKERS IN THE GASTRIC HEALING PROCESS

Sandra Pedroso de Moraes, TCBC-SP¹

Ana Paula Campos Melro²

Alexandra Longo²

Paulo Roberto Gun²

Miralva Aparecida de Jesus Silva³

José Alfredo dos Reis Neto, TCBC-SP⁴

RESUMO: Com o objetivo de avaliar a influência de bloqueadores H2 no processo de cicatrização de lesões gástricas suturadas foram estudadas vinte cobaias machos. Após anestesia geral, laparotomia, gastrotomia de 0,5cm de extensão na parede anterior do corpo gástrico e gastrorrafia, os animais foram separados em dois grupos (GI e GII) com dez cobaias cada. As do GI receberam injeções de 0,1ml de água destilada e as do GII 0,75mg de ranitidina, por via intramuscular, de 12/12 horas, iniciadas imediatamente após a operação e mantidas até as datas de sacrifício, realizado em número igual de cobaias, no segundo e no décimo dias de pós-operatório (PO). As peças operatórias ressecadas foram avaliadas detalhadamente. À macroscopia observou-se deiscência de sutura gástrica em um animal do GI no décimo dia de PO. A face mucosa de todas as peças apresentava enantema na linha de sutura no segundo dia de PO, porém, no décimo dia de PO o aspecto era normal, com pequena cicatriz branca no local. À microscopia, no segundo dia de PO, observou-se processo inflamatório agudo grave em ambos os grupos. No décimo dia de PO evidenciou-se inflamação moderada no GI e leve no GII. À morfometria não houve diferença significativa entre os grupos, em relação ao número de células inflamatórias, mas a densidade volumétrica de fibroblastos e de fibras colágenas foi significativamente maior no GII no décimo dia de PO. Concluiu-se que o tratamento de cobaias com bloqueadores H2 não provocou retardo da cicatrização de feridas gástricas suturadas.

Unitermos: Bloqueadores dos receptores de histamina H2; Cicatrização de feridas; Antiulcerosos.

INTRODUÇÃO

Bloqueadores H2 frequentemente têm sido empregados em pacientes hospitalizados, na prevenção de hemorragias digestivas decorrentes de lesões agudas da mucosa gástrica. A hiperacidez é rara no contexto dessas lesões, mas esse fármaco atua minimizando os efeitos deletérios da falência dos mecanismos de defesa da mucosa gástrica.^{1,2}

Sua ação, no entanto, elevando o pH gástrico, resulta em aumento da população bacteriana local.^{3,4,5} Poderia, também, diminuir a resistência e o tempo de absorção de fios de sutura gástrica, como foi observado em estudo "in vitro".⁶ Essas alterações comprometeriam a integridade gástrica após procedimentos operatórios nesse órgão. O objetivo deste

trabalho é avaliar a influência dos bloqueadores H2 no processo de cicatrização de lesões gástricas suturadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados vinte cobaias machos, com noventa dias de vida, peso médio de 300g, adquiridos no biotério da Universidade Federal de São Paulo. Após período de adaptação, foram anestesiados com atropina, cloridrato de quetamina e xilazina e preparados para operação asséptica. Através de laparotomia mediana de 3cm, o estômago foi exteriorizado e foi realizada incisão linear de 0,5cm na parede anterior do corpo gástrico com bisturi de lâmina fria. Em seguida, a incisão foi suturada com pontos seromusculares separados de

1. Doutora e Professora Titular do Departamento de Cirurgia da PUCAMP.

2. Residente do Departamento de Cirurgia.

3. Mestre e Professora Assistente do Departamento de Histologia da PUCAMP.

4. Livre-Docente e Professor Titular do Departamento de Cirurgia da PUCAMP.

Recebido em 17/6/98

Aceito para publicação em 19/4/99

Trabalho realizado no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

poliglactina 910, cinco zeros. Os animais foram separados em dois grupos de igual número, denominados GI, que recebeu injeções de 0,1ml de água destilada e, GII, que recebeu 0,75mg de ranitidina, por via intramuscular de 12/12 horas, iniciadas imediatamente após a operação e mantidas até as datas do sacrifício dos animais, realizadas em número igual de cobaias, no segundo e no décimo dias de pós-operatório (PO).

Após o sacrifício, os estômagos das cobaias foram ressecados para exames macro e microscópico, incluindo-se morfometria. À macroscopia avaliou-se a integridade da linha de sutura e, após abertura da peça na face mucosa, a presença de edema, enantema e úlceras.

A seguir, retirou-se de cada peça um fragmento de 2cm², contendo a linha de sutura no centro, para fixação em solução de formalina a 2% e processamento histológico rotineiro, com coloração pela hematoxilina-eosina. O estudo histológico constou de descrição e morfometria, segundo técnica de Weibel,⁷ determinando-se a densidade volumétrica de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas. Os valores encontrados foram submetidos à análise estatística pelo teste de Mann-Whitney,⁸ para duas amostras independentes, quando se compararam os GI e GII nas datas de avaliação. Fixou-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Ao exame macroscópico, observou-se deiscência da sutura gástrica em um animal do GI no décimo dia de PO. A face mucosa de todas as peças apresentava enantema na linha de sutura no segundo dia de pós-operatório (segundo PO), porém, no décimo dia de PO o aspecto era normal, com pequena cicatriz branca no local.

Ao exame microscópico, no segundo dia de PO havia processo inflamatório grave com predominância de polimorfonucleares neutrófilos em ambos os grupos. No décimo dia de PO evidenciou-se, no GI, processo inflamatório linfo-histioplasmocitário moderado nas regiões circundantes ao fio de sutura e pequeno número de fibroblastos e fibras colágenas. Nos animais do GII, observou-se leve processo inflamatório linfo-histioplasmocitário e grande número de fibroblastos e fibras colágenas. Os valores encontrados à aferição morfológica estão relacionados nas tabelas I a IV. Não houve diferença significativa entre os dois grupos no segundo dia de PO. No décimo dia de PO, a densidade de células inflamatórias foi maior no GI, mas também sem diferença significanté. A densidade volumétrica de fibroblastos (U calculado=3; P=0,028) e de fibras colágenas (U calculado=0; P=0,004) foi significativamente maior no GII no décimo dia de PO.

DISCUSSÃO

A população bacteriana do estômago está aumentada em pacientes submetidos a cirurgias gástricas prévias^{3,5} e no período pós-prandial.³ Neste período, se o indivíduo sofrer

Tabela 1

Cobaias do GI, segundo o número médio de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas, por pontos, da mucosa gástrica suturada, no segundo dia de PO

Neutrófilos	Linfócitos	Plasmócitos	Fibroblastos	Fibras colágenas
177	26	9	50	74
181	18	7	49	57
183	16	6	56	57
185	16	7	66	68
186	18	6	69	69
Média				
182,4	18,8	7,0	58,0	65,0

Tabela 2

Cobaias do GI, segundo o número médio de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas, por pontos, da mucosa gástrica suturada, no décimo dia de PO

Neutrófilos	Linfócitos	Plasmócitos	Fibroblastos	Fibras colágenas
7	60	34	95	142
5	108	38	123	158
7	103	50	93	140
7	81	38	93	141
6	48	32	50	118
Média				
6,4	38,4	38,4	90,8	139,8

Tabela 3

Cobaias do GII, segundo o número médio de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas, por pontos, da mucosa gástrica suturada, no segundo dia de PO

Neutrófilos	Linfócitos	Plasmócitos	Fibroblastos	Fibras colágenas
187	16	11	70	73
177	16	6	63	69
184	20	7	60	69
189	18	7	67	74
188	23	9	80	74
Média				
185,0	18,6	8,0	68,0	71,8

Tabela 4

Cobaias do GII, segundo o número médio de células inflamatórias, fibroblastos e fibras colágenas, por pontos, da mucosa gástrica suturada, no décimo dia de PO

Neutrófilos	Linfócitos	Plasmócitos	Fibroblastos	Fibras colágenas
1	50	18	115	193
4	50	32	120	185
8	55	17	114	191
12	76	38	130	191
4	61	35	137	195
Média				
5,8	56,4	28,4	123,2	191,0

trauma com perfuração gástrica, apresentará maior morbidade e mortalidade operatórias.^{9,10}

A elevação do pH gástrico e, conseqüentemente, da população bacteriana do estômago também tem sido associada à presença de infecções hospitalares graves. A eficácia da descontaminação do trato gastrintestinal na tentativa de diminuir a incidência dessa complicação foi avaliada na litera-

tura,^{11,12} sem sucesso. Os possíveis efeitos adversos do uso freqüente de bloqueadores H2 em pacientes hospitalizados, após procedimentos operatórios gástricos, estimulou-nos a realizar este estudo experimental.

As alterações macroscópicas observadas no segundo dia de PO foram compatíveis com a primeira fase da cicatrização, ocorreram de forma semelhante nos dois grupos e desapareceram no décimo dia de PO. Houve deiscência de sutura gástrica em apenas um animal, sem relação com o pH gástrico, pois ocorreu no grupo não tratado com bloqueadores H2.

A diminuição da resistência do fio de poliglactina 910, detectada "in vitro",⁶ provavelmente só ocorre em pH fortemente alcalino. Neste trabalho, esse fio foi identificado, à microscopia, no décimo dia de PO. "In vivo", o pH gástrico provavelmente não atingiu valores tão altos que pudessem acelerar a absorção desse e prejudicar a integridade da sutura.

O exame microscópico sugeria que a ferida operatória dos animais do GII, no décimo dia de PO, apresentava menor inflamação, porém a análise morfométrica não mostrou diferença significativa entre a densidade de células inflamatórias nas duas datas de avaliação. Mas quando se comparou o número de fibroblastos e de fibras colágenas, verificou-se que no décimo dia de PO, o GII apresentava densidade volumétrica significativamente maior, o que sugeriu serem os bloqueadores H2 agentes favorecedores da cicatrização.

Não encontramos estudo semelhante na literatura. Dentre os trabalhos que investigam os efeitos adversos do uso de bloqueadores H2, não se observou aumento da incidência de pneumopatias em pacientes com intubação orotraqueal que utilizaram essa droga.^{1,2} Concluiu-se que o tratamento de cobaias com bloqueadores H2 não provocou retardo da cicatrização de feridas gástricas suturadas.

ABSTRACT

In order to evaluate the influence of H2-blockers in the healing process of sutured gastric wounds, twenty male guinea pigs were studied. After general anesthesia, followed by a laparotomy, a 0.5 cm-long gastrostomy in the anterior wall of the gastric body and final suturing. The guinea pigs were separated into two groups (GI and GII), with ten animals each. Group I received injections of 0.1 ml of distilled water and GII received 0.75 mg of ranitidine by a intramuscular injection every 12 hours, starting immediately after surgery and maintained until sacrifice, which was conducted in equal numbers of animals on the 2nd and 10th postoperative day (PO). Operative specimens were evaluated in detail. In macroscopic evaluation, dehiscence of gastric suture was observed in one GI animal on the 10th PO day. The mucosal membrane of all specimens presented erythema on the suture on the 2nd PO day; however, on the 10th PO day the aspect was normal, with a small white scar on the site. In microscopic evaluation, there was a severe acute inflammatory process in both groups on the 2nd PO day. In the morphological evaluation and cellular counting, there were no significant differences between groups regarding the number of polymorphis neutrophils, lymphocytes and plasma cells, but the volumetric density of fibroblasts and collagen fibers was significantly larger in GII on the 10th PO day. Therefore, we conclude that H2-blockers caused no delay in healing of sutured gastric wounds in guinea pigs.

Key Words: Histamine H2-receptors blockers; Wound healing; Anti-ulcer agents.

REFERÊNCIAS

- Faintuch J – Prevenção da hemorragia digestiva alta em pacientes graves. *Rev Hosp Clín Fac Med S. Paulo* 1990;45:91-94.
- Peterson WL – The role of acid in upper gastrointestinal haemorrhage due to ulcer and stress-related mucosal damage. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 (Suppl. 1):43-46.
- Gray JDA, Shiner M – Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut* 1967;8:574-581.
- Hill M – Normal and pathological microbial flora of the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1985;111:1-5.
- Stockbrugger RW – Bacterial overgrowth as a consequence of reduced gastric acidity. *Scand J Gastroenterol* 1985;111:7-16.
- Chu CC, Moncrief G – An in vitro evaluation of the stability of mechanical properties of surgical suture materials in various pH conditions. *Ann Surg* 1983;198(2):223-228.
- Weibel ER – Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol* 1969;26:235-302.
- Siegel S – *Estatística no paramétrica*. 2. Ed., México:Trillas, 1975, 346 p.
- Brunsting LA, Morton JH – Gastric rupture from blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1987;27(8):887-891.
- Durham RM, Olson S, Weigelt JA – Penetrating injuries to the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:298-302.
- Hammond JMJ, Potgieter PD, Saunders GL – Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients - Is there a role? Results of a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1994;22(1):33-39.
- Lode H, Schaberg T, Stahlmann R – Selective decontamination of the digestive tract - Indications and problems. *Infection* 1995;23(3):129-132.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Sandra Pedroso de Moraes
Rua Boaventura do Amaral, 684/131
13015-191 – Campinas – SP
e-mail: grasas@nutecnet.com.br