

# O etil-2-cianoacrilato como selante após ressecção parcial de ceco em *rattus norvegicus albinus*

## *Ethyl-2-cyanoacrylate as a sealant after partial cecum resection in rattus norvegicus albinus*

ADILSON GOMES FAION, ACBC-MG<sup>1</sup>; AUGUSTO DIOGO FILHO, TCBC-MG<sup>2</sup>; TANIA MACHADO DE ALCANTARA<sup>3</sup>; TACIANA FERNANDES ARAUJO FERREIRA<sup>4</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar a utilização do etil-2-cianoacrilato no tratamento de uma lesão provocada em um segmento parcialmente excluído do intestino do rato: o ceco. **Métodos:** Utilizaram-se 45 ratos machos da linhagem *Wistar*, distribuídos em três grupos iguais, sendo que foi realizada a ressecção parcial do ceco. Os grupos foram denominados como: Grupo 1: a lesão foi tratada com aplicação de etil-2-cianoacrilato; Grupo 2: sutura e aplicação de etil-2-cianoacrilato; Grupo 3: sutura em bolsa. Os animais foram acompanhados no pós-operatório e metade de cada grupo foi necropsiada no 14º e restante no 28º pós-operatório. Dessa forma, foram submetidos à avaliação macroscópica, sendo coletadas amostras do ceco para avaliação histológica e, por fim, realizou-se a análise estatística. **Resultados:** O ganho de peso pós-experimento foi diferente nos grupos ( $p=0,028$ ). A presença de microabscessos foi maior no 28º dia de pós-operatório no grupo 2, em comparação com o grupo 3 ( $p=0,003$ ). A deposição de colágeno no 28º dia de pós-operatório foi maior no grupo 1 ( $p=0,036$ ) e a intensidade da inflamação no 14º dia de pós-operatório foi maior no grupo 1 ( $p=0,045$ ). Nos demais parâmetros avaliados, não ocorreu diferença estatística. **Conclusão:** A utilização do etil-2-cianoacrilato foi efetiva no tratamento do coto cecal excluído de ratos frente à avaliação macroscópica, microscópica e evolução pós-operatória.

**Descritores:** Cianoacrilato. Cicatrização de Feridas. Colon. Ratos. Adesivos.

### INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização e os meios utilizados para sua aceleração e obtenção de resultados mais eficientes são uma constante preocupação na área médica.

Entre os dispositivos estudados como processos alternativos aos meios comumente utilizados na medicina, a utilização de adesivos sintéticos é descrita e utilizada desde meados da década de cinquenta do século passado. Dentre estes, existem diversas formulações à base de cianoacrilato, como o etil-2-cianoacrilato, pois possuem características positivas, como facilidade de aplicação, polimerização rápida e baixa toxicidade, entre outras, sendo, então, um composto muito citado<sup>1</sup>.

Normalmente, esses compostos têm sido utilizados como complementos a processos de suturas, sendo o relato de seu uso isolado, muito pouco encontrado e, quando utilizado, os resultados são questionáveis<sup>1</sup>

Souza e Oliveira<sup>2</sup>, no fechamento de pele de ratos, concluíram que o etil-cianoacrilato foi mais bem tolerado, sem induzir necrose, reações alérgicas e infecção, apresentando diversas vantagens em relação ao octil-cianoacrilato.

Além de sua utilização como adesivo para coaptação de bordas de feridas cirúrgicas e de vísceras ocas, o cianoacrilato também tem sido descrito experimentalmente no tratamento de fístulas.

Os cianoacrilatos são citados em pesquisas mais recentes, no tratamento de fístulas do sistema digestório<sup>3</sup>.

A criação de um modelo experimental com a utilização do etil-2-cianoacrilato como tratamento para um segmento terminal, contaminado pelo tubo digestivo, como, por exemplo, o ceco do rato submetido à cecotomia, poderá trazer contribuições para o estabelecimento de alternativas no processo de cicatrização e controle de fístulas do sistema digestório.

Trabalho realizado no Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade Medicina da Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.

1. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil; 2. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil; 3. Professora Adjunta do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil; 4. Bolsista de Iniciação Científica do CNPQ, Uberlândia, MG, Brasil.

Este estudo tem por objetivo avaliar a utilização do etil-2-cianoacrilato no tratamento de uma lesão provocada em um segmento parcialmente excluído do intestino do rato: o ceco.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Trata-se de um estudo experimental, desenvolvido nas dependências do laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, e que seguiu os princípios éticos da experimentação animal, com aprovação pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais (CEUA) da UFU protocolo 088/08.

### Amostra

Para a realização do experimento foram utilizados 45 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, com idade média de 120 dias e peso entre 135g e 337g. Os animais permaneceram em gaiolas apropriadas, foram expostos à luz em ciclos regulares de 12 horas e receberam ração industrial específica e água *ad libidum* em todas as fases do experimento. Foram distribuídos igualmente e aleatoriamente para cada grupo experimental e, posteriormente, foi realizado um sorteio para a distribuição em três grupos com 15 animais cada um: Grupo 1: fechamento do coto cecal por aplicação exclusiva do etil-2-cianoacrilato; Grupo 2: fechamento do coto cecal com um ponto de sutura com fio agulhado de algodão 4-0 e aplicação de etil-2-cianoacrilato; Grupo 3: fechamento do coto cecal com sutura em bolsa e com fio agulhado de algodão 4-0.

### Procedimentos

A equipe cirúrgica foi composta por quatro cirurgiões, um técnico em laboratório experimental e uma acadêmica de iniciação científica. Contou ainda com orientações de um médico veterinário.

Os animais em jejum de 6 horas foram pesados e depois anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de ketamina a 10% ("Ketalar®", Agener União 100mg/ml), na dosagem de 30mg por quilo de peso, e cloridrato de xilasine a 2%, ("Calmium®", Agener União 20mg/ml) na dosagem de 10mg por quilo de peso. Em seguida, os animais foram encaminhados a uma das equipes. Os ratos estavam marcados em código de anéis de cores distintas em suas caudas, para sua correta identificação. Os dados foram anotados em fichas específicas para cada animal.

Os animais foram todos operados em um mesmo dia. Após a realização do procedimento cirúrgico, os animais foram colocados em gaiolas individuais para recuperação anestésica, durante o tempo de duas horas. Depois, foram transferidos para gai-

olas em grupos de três, com água e ração disponíveis à vontade.

### Técnica

Os animais foram preparados pelo técnico do laboratório, que os fixou com fita adesiva em anteparo próprio em decúbito dorsal, submetendo-os à tricotomia abdominal com lâmina. Posteriormente, foram distribuídos de forma aleatória para cada uma das equipes cirúrgicas.

Procedeu-se com anti-sepsia por meio de uma solução alcoólica de polivinilpirrolidona-iodo a 1% e posicionamento dos campos estéreis.

Os animais foram submetidos à laparotomia mediana, com extensão de 3 cm, identificação e exposição do ceco. Utilizando-se manobra digital procedeu-se o esvaziamento do conteúdo do cecal, em sentido distal. Após o procedimento de preparação do coto cecal, este foi clampeado a cerca de 1 cm de sua base com clipe metálico. Depois foi seccionado a 0,5 cm do clipe e sua parte proximal ressecada, sendo que foi respeitada a margem de 1 cm da implantação do íleo e cólon.

Posteriormente, foi passada a proteção da base do ceco com gazes e lavagem da área exposta, por meio de uma seringa munida de agulha sob pressão com solução salina a 0,9%. Por fim, houve escarificação da mucosa do coto cecal com lâmina de bisturi até sangramento ativo das bordas (Figuras 1 e 2).

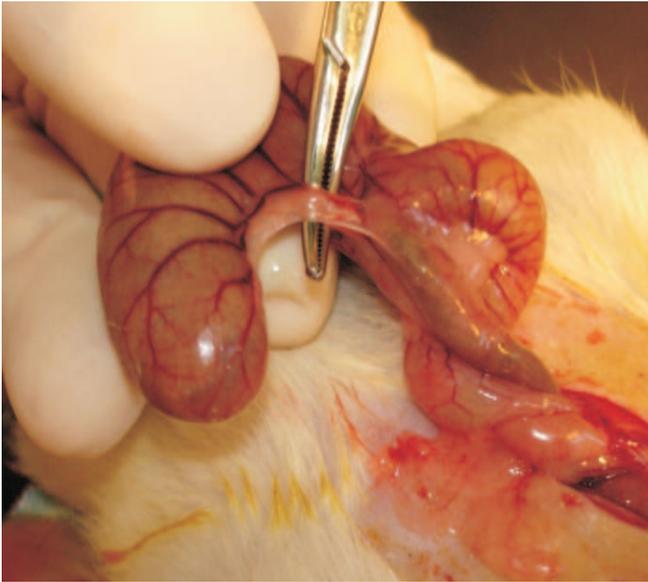
O tratamento do coto cecal foi realizado conforme o grupo: Grupo 1 – Aplicação do etil-2-cianoacrilato, utilizando o bico dosador da bisnaga em lâmina homogênea no coto cecal. O coto foi mantido tracionado por 3 minutos, seguido da liberação do clipe e reposicionamento na cavidade abdominal. (Figuras 3 e 4); Grupo 2 - Aproximação das bordas cecais com um ponto central extramucoso, com fio de algodão 4-0 e, em seguida, de etil-2-cianoacrilato. Manutenção do coto cecal tracionado por 3 minutos e liberação na cavidade abdominal; Grupo 3 - Confecção de sutura em bolsa na base do ceco com fio de algodão agulhado 4-0; extramucosa e o devido sepultamento do coto cecal. Manutenção do coto cecal tracionado por 3 minutos e liberação na cavidade abdominal.

Após revisão local, procedeu-se o fechamento da parede abdominal utilizando-se a mesma técnica em todos os grupos: pontos simples de fio categute cromado 4-0, em plano peritônio-aponeurótico e o da pele com pontos separados de mononylon 4-0.

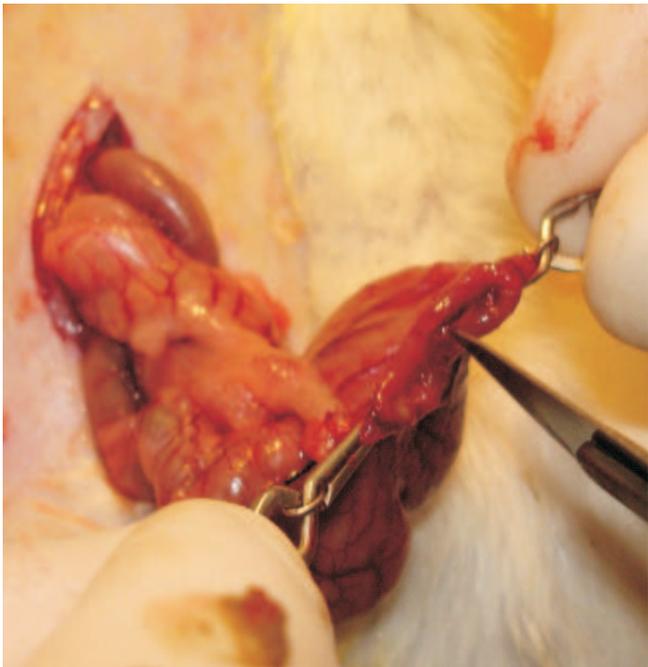
No pós-operatório imediato, os animais receberam uma injeção via intraperitoneal, que continha 0,1 mL/100g de dipirona e 0,1 mL/100g de diclofenaco de sódio.

### Necropsias

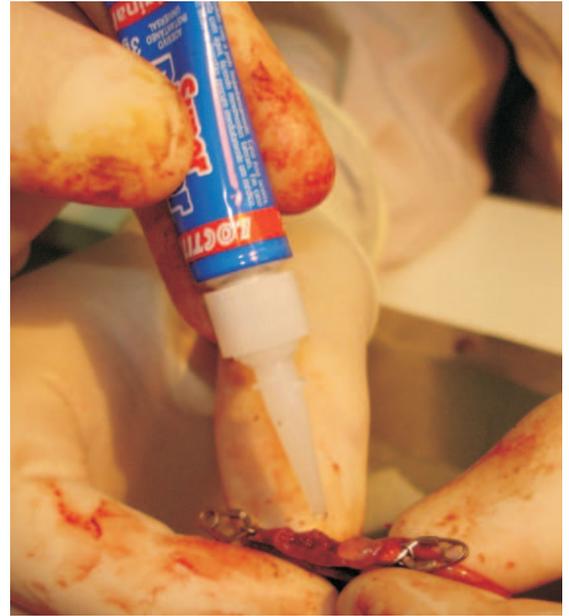
Os 45 animais foram submetidos à necropsia na seguinte ordem: 24 no 14º dia de pós-operatório, após a dose letal de anestésico, sendo oito animais de cada grupo. Os demais (21 animais, sete de cada grupo) no 28º dia de pós-operatório, também foram submetidos ao mesmo



**Figura 1** – Exposição do ceco e ligadura dos vasos do meso.



**Figura 2** – Escarificação das bordas cecais.



**Figura 3** – Aplicação do adesivo de etil-2-cianoacrilato no coto cecal.



**Figura 4** – Aspecto final do coto cecal tratado com o adesivo de etil-2-cianoacrilato, pronto para a retirada dos cliques.

procedimento. Essa dose foi calculada como sendo o equivalente ao dobro da dose terapêutica utilizada na anestesia.

Os animais foram pesados cerca de 30 minutos antes de serem submetidos à dose letal de anestésico. A necropsia foi realizada por um único pesquisador envolvido no experimento. Este não possuía informações sobre qual procedimento o animal havia sido submetido. Dessa forma, foi seguido um cronograma de avaliação, conforme será descrito a seguir.

Durante o procedimento de necropsia, foram avaliadas as características macroscópicas do sítio cirúrgico, do íleo terminal, do ceco, do cólon proximal e da cavidade abdominal. Os parâmetros macroscópicos avaliados

foram: presença e grau de formação de aderências, presença de nodulos, linfadenomalia, fístulas, abscessos, dentre outros. A classificação das aderências adotada foi a proposta e modificada por Diogo Filho<sup>4</sup>.

Em seguida, realizou-se a ressecção do coto cecal incluindo 0,5 cm do íleo terminal e 0,5 cm do cólon distal. Com isso, objetivou-se a inclusão do coto cecal tratado por uma das formas experimentais já descritas.

#### **Análise Histológica**

As peças anatômicas pós-cirúrgicas ressecadas foram fixadas em solução de formalina a 10% por pelo

menos 48 horas e enviadas ao laboratório de anatomia patológica do Hospital de Clínicas da UFU. Foram abertas em seu maior diâmetro, sendo identificado o local cirúrgico com auxílio da equipe de pesquisadores e realizados cortes longitudinais abrangendo esta área em número mínimo de cinco cortes. Foram então devidamente processadas, sendo desidratadas em soluções crescentes de etanol, diafanizadas em xilol e embocadas em parafina. Os blocos foram seccionados transversalmente, em micrótomo, objetivando-se fragmentos para a análise do coto cecal. Obteve-se cortes de 3mc de espessura, os quais foram montados em lâminas histológicas e corados em Hematoxilina-Eosina.

As lâminas foram examinadas por um patologista que desconhecia a que grupo cada animal pertencia. Utilizou-se microscópio de luz de marca Olympus BX60® equipado com microcâmara digital de marca Olympus DP71® conectada a um computador para mensurar: a espessura da parede intestinal na área de tratamento do coto cecal, objetivando o processo de cicatrização; a parede cecal livre de tratamento cirúrgico: essas medidas servirão de controle na comparação com o coto cecal manipulado cirurgicamente.

O estudo morfológico do coto cecal com o objetivo de estudar o processo de cicatrização, avaliará a presença ou ausência de: reepitelização, de abscessos, de granulomas do tipo corpo estranho(CE) ou tipo epitelióide(E). Serão observados também a deposição de colágeno, a proliferação fibroblástica, a neoformação vascular e inflamação. Para avaliação desses parâmetros, foi utilizado um sistema de escores de zero a três, proposto por Durmus *et al.*<sup>5</sup>.

### Análise estatística

Os resultados foram submetidos à análise estatística, pelo uso do programa BioEstat, versão 5.0. Para a comparação entre os grupos, foram utilizados testes de análise de variância (ANOVA). Utilizou-se também estatística descritiva para a comparação dos achados na análise macroscópica e dos achados nos pós-operatórios utilizando-se análise de variância, teste bimodal, teste de Kruskal-Wallis, teste de Mann Whitney, T-Student, Tukey e Qui-Quadrado. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a  $p < 0,05$ .

Os grupos foram comparados entre si (G1,G2 e G3), no 14° e 28° pós-operatório e também os resultados de cada grupo entre 14° e 28° pós-operatório.

## RESULTADOS

Os animais foram avaliados diariamente, com anotações de todas as intercorrências.

Cinco animais, três pertencentes ao grupo 2 e dois pertencentes ao grupo 3, morreram no segundo dia de pós-operatório. Pelo procedimento de necropsia, cons-

tatou-se hemorragia intrabdominal em todos os casos, sem outra causa provável para o óbito. Em um animal do grupo 3, falecido no terceiro dia de pós-operatório, foi identificada, na necropsia, peritonite por deiscência do coto cecal. Esses animais foram excluídos do estudo e repostos aleatoriamente aos grupos correspondentes.

### Peso pré-operatório

As médias de peso para os animais dos grupos 1, 2 e 3 no pré-operatório não apresentaram significância estatística.

### Peso pós-operatório e data da necropsia

Os animais foram pesados cerca de 30 minutos antes de serem submetidos à dose letal de anestésico. Não houve diferença estatística na comparação dos grupos (G1,G2 e G3) para 14° e 28° pós-operatório (PO). Também não houve diferença estatística (teste *t student*), na comparação entre os grupos correspondentes no 14° e 28° PO.

### Varição de peso pós-experimento

A comparação da variação de pesos dos animais entre os grupos G1, G2, e G3 no pré-operatório com os pesos no 14° PO, não demonstrou nenhuma diferença estatística ( $p=0,1544$ ). Em um dos animais do grupo 3, houve perda de peso de 32g. Observou-se na sua necropsia, várias aderências de alças no sítio cirúrgico dando um aspecto de semi-oclusão intestinal.

Já a comparação da variação de pesos dos animais entre os grupos G1, G2, e G3 no pré-operatório, com os pesos no 28° PO, demonstrou diferença significativa ( $p=0,028$ ). Utilizando o teste de Tukey, foram também detectadas diferenças entre G1 e G2, mas não entre G1 e G3 e entre G2 e G3. Baseando-se no teste *t student*, para a comparação dentro de um mesmo grupo no 14° e 28° PO, verificou-se que os animais do G1 ganharam peso nos dois momentos, porém, sem diferença estatística ( $p=0,0946$ ). No G2 os animais ganharam peso com diferença estatística ( $p<0,0001$ ), da mesma forma que no G3 ( $p=0,0018$ ). A análise dos ganhos de pesos dos animais, comparado o pré-operatório com o pós-operatório no 14° e 28° PO podem ser observados na tabela 1.

### Classificação das aderências

A avaliação macroscópica das aderências, por época das necropsias, foi representada por graus, conforme relatado nos métodos. A maioria dos animais apresentou grau de aderências 2 e 3. Um animal do G1 (14° PO) não apresentou aderências (grau 0), e um animal do G3 (28° PO) apresentou aderências grau 4. Nenhum animal, no presente estudo, apresentou aderência grau 5.

No 14° PO, e no 28° PO, não houve diferença estatística entre G1 e G2, entre G1 e G3 e entre G2 e G3. Na comparação entre o mesmo grupo no 14° e 28° PO, não foram verificadas diferenças estatísticas significantes. Foi realizada também a comparação global entre 14° e 28°

**Tabela 1** – Ganho de peso dos animais de cada grupo experimental.

Necropsia	Ganho de peso (g)					
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	14°PO	28°PO	14°PO	28°PO	14°PO	28°PO
VP	29g- 94g	19g- 115g	15g- 57g	96g-184g	(-)32g- 62g	73g-192g
Média	51g	78,71g	38g	133,43g	26g	128g
DP	22,52	30,15	14,37	34,64	29,69	35,58

VP: variação de pesos; DP: desvio padrão; PO: pós-operatório; (-): valor negativo.

PO entre os três grupos, não sendo observada nenhuma diferença estatística significativa.

### Presença de outras alterações macroscópicas

Outras alterações macroscópicas foram observadas apenas em seis animais, sendo um no G1, três no G2 e dois no G3. Eles apresentaram granulomas em região de peritônio parietal, e também linfadenomegalia mesentérica. Não foram verificados abscessos, fístulas ou outras alterações em nenhum dos animais (Tabela 2)

### Análise microscópica

Em um dos animais, pertencente ao G3, que teve sua necropsia realizada no 28° PO, não foi possível proceder à análise histológica, por dificuldades de identificação do local cirúrgico à microscopia.

### Espessura da parede cecal na área de manipulação cirúrgica

Para um animal do G1 (28° PO), bem como dois animais do G3 (um no 14° PO e o outro no 28° PO), essa análise não foi possível, devido à disposição das alças intestinais na lâmina, dificultando a mensuração de sua espessura.

Os resultados mostraram que na comparação entre os grupos no tempo do 14° PO, e no 28° PO não houve diferença significativa. Na comparação dos grupos dois a dois, e na avaliação entre os grupos no 14° e 28° PO, não ocorreu diferença estatística.

**Tabela 2** – Distribuição dos granulomas nos grupos 1, 2 e 3 no 14° e 28° PO.

Necropsia	Presença de nódulos	
	14° PO (n/%)	28° PO (n/%)
Grupo 1 (n=8)	0	1* 14,3
Grupo 2 (n=8)	2 25	1* 14,3
Grupo 3 (n=8)	2 25	0*

PO: pós-operatório

\* Pela distribuição dos animais por grupo no 28° PO cada grupo possui 7 animais

### Espessura da parede cecal livre de manipulação cirúrgica

Os resultados mostraram que na comparação entre os grupos no tempo do 14° PO, não houve diferença significativa. Na comparação dos grupos dois a dois, entre G1 e G2 e entre G1 e G3 não ocorreu diferença significativa, já entre G2 e G3 ( $p=0,0233$ ), ocorreu diferença estatística no 14° PO. Da mesma forma, na aplicação da análise de variância na comparação dos grupos do 28° PO, não houve diferença significativa ( $p=0,2801$ ). Na comparação dos grupos dois a dois, e na avaliação entre os grupos no 14° e 28° PO, não ocorreu diferença estatística.

### Reepitelização da área de manipulação cirúrgica

Todos os animais analisados apresentaram reepitelização parcial ou total no coto cecal. No 14° PO, houve reepitelização incompleta em 75% dos casos em cada grupo. No 28° PO, a reepitelização incompleta foi de 71,4%, 85,7% e 57,1%, para os grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Foi utilizado o teste da binomial para a comparação de duas proporções.

Ocorreu predomínio de reepitelização incompleta em todos os grupos, tanto no 14° quanto no 28° PO. Não ocorreu diferença estatística entre os grupos.

### Microabscessos no sítio de manipulação cirúrgica cecal

Em todos os grupos, a maioria dos animais necropsiados no 14° PO apresentou microabscessos na área de manipulação cirúrgica. Para aqueles animais necropsiados no 28° PO, apenas no G2 houve predominância de microabscessos, sendo que no G3 nenhum dos animais apresentou essa complicação. Foi feito o teste binomial, o qual apresentou diferença estatística entre G2 e G3 no 28° PO. Os demais grupos não apresentaram diferença significativa.

### Deposição de colágeno no sítio de manipulação cirúrgica cecal

Houve tendência à maior deposição de colágeno em todos os grupos. A maior parte dos animais apresentou classificação grau 2 de deposição de colágeno. Apenas um animal do grupo 3, no 28° PO, apresentou deposição

de colágeno grau 1 e nos animais do grupo 1, no 28° PO, houve discreta predominância de classificação grau 3 (Tabela 3). Na comparação entre os grupos não ocorreu diferença estatística no 14° PO. No 28° PO, também não ocorreu diferença estatística entre os grupos. Comparando os grupos no 14° PO e 28° PO, não ocorreu diferença estatística. Porém, utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis para 28° PO, ocorreu diferença estatisticamente significativa entre os grupos, e a diferença está entre G1 e G3 ( $p = 0.0368$ ), com maior deposição de colágeno em G1. Para 14° PO, utilizando-se esse mesmo teste, não houve diferença entre os grupos.

#### Proliferação fibroblástica no sítio de manipulação cirúrgica

Todos os animais apresentaram proliferação fibroblástica no sítio cirúrgico, sendo que, geralmente, em cada grupo, houve predominância da classificação grau 2, exceto no G2 no 14° PO e G3 no 28° PO, em que metade dos animais apresentou proliferação grau 2 e a outra metade proliferação grau 3 (Tabela 4). Utilizando o teste de Kruskal-Wallis, não houve diferença entre os grupos para os animais necropsiados no 14° PO e no 28° PO. Comparando os animais de um mesmo grupo no 14° e 28° PO, por meio do teste de Mann-Whitney, também não ocorreu diferença.

#### Neoformação vascular no sítio de manipulação cirúrgica cecal

Todos os grupos apresentaram neoformação vascular na região de manipulação cirúrgica cecal, predominando, em geral, aquelas classificadas como grau 3. Por meio do teste Kruskal-Wallis, não ocorreu diferença entre os grupos, tanto para os animais do 14° PO quanto para os do 28° PO. Da mesma forma, não ocorreu diferença entre os animais de um mesmo grupo necropsiados em tempos diferentes no 14° e 28° PO. Na comparação dos grupos dois a dois, temos no 14° PO e no 28° PO, não ocorreu significância estatística.

#### Intensidade da inflamação no sítio de manipulação cirúrgica cecal

A grande maioria dos animais apresentou tendência à inflamação grau 2 no sítio de manipulação cirúrgica, sendo que 100% dos animais do G1, sacrificados no 28° PO, encontravam-se nessa classificação e apenas nos animais do G3, sacrificados no 14° PO, houve predomínio de inflamação grau 3. Não houve diferença estatística entre os grupos comparados dois a dois no 14° e 28° PO. Comparando animais de um mesmo grupo, sacrificados em tempos diferentes, não houve diferença.

Porém, quando utilizado o teste de Kruskal-Wallis, comparando os animais necropsiados no 14° PO, ocorreu

**Tabela 3** – Classificação da deposição de colágeno no sítio de manipulação cirúrgica.

Grupos	Deposição de colágeno no sítio de manipulação cirúrgica					
	1		2		3	
	14°PO (n=8)/%	28°PO (n=7)/%	14°PO (n=8)%	28°PO (n=7)%	14°PO (n=8)%	28°PO (n=6)%
<b>Necropsia</b>						
<b>Grau 0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Grau 1</b>	0	0	0	0	0	1 / 16,66
<b>Grau 2</b>	7 / 87,5	3 / 42,85	6 / 75	6 / 85,7	8 / 100	5 / 83,33
<b>Grau 3</b>	1 / 12,5	4 / 57,15	2 / 25	1 / 14,3	0	0

PO: pós-operatório.

**Tabela 4** – Classificação da proliferação fibroblástica no sítio de manipulação cirúrgica.

Grupos	Proliferação fibroblástica no sítio de manipulação cirúrgica					
	1		2		3	
	14°PO (n=8)/%	28°PO (n=7)/%	14°PO (n=8)%	28°PO (n=7)%	14°PO (n=8)%	28°PO (n=6)%
<b>Necropsia</b>						
<b>Grau 0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Grau 1</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Grau 2</b>	5 / 62,5	6 / 85,7	4 / 50	4 / 57,15	5 / 62,5	3 / 50
<b>Grau 3</b>	3 / 37,5	1 / 14,3	4 / 50	3 / 42,85	3 / 37,5	3 / 50

PO: pós-operatório.

diferença estatística ( $p=0,0454$ ), sendo que esta está entre G1 e G3 com maior processo inflamatório em G3 e também entre G2 e G3 com maior processo inflamatório em G3 (Tabela 5).

### Presença e tipo de microgranuloma no sítio de manipulação cirúrgica cecal

Em um animal do grupo 3, sacrificado no 28º PO, não foi possível realizar essa análise, pois ocorreu prejuízo na visualização histológica do sítio de manipulação cirúrgica cecal.

Todos os demais apresentaram formação de granulomas no local anastomosado, sendo estes de ambos os tipos – epitelióide e de corpo estranho.

## DISCUSSÃO

Dentre os diversos tipos de cianoacrilatos disponíveis optamos pelo etil-2-cianoacrilato por se tratar de uma substância de fácil acesso, efetiva e relativamente menos tóxica que outras de mesma classe.<sup>6,7</sup> Corroborando com nossa escolha, temos o estudo de Souza *et al.*<sup>2</sup> constatando a superioridade desse composto sobre o octil-2-cianoacrilato e suturas com fios convencionais na síntese de pele de ratos. Os mesmos estudos relatam que o etil-2-cianoacrilato é mais bem tolerado, com menos infecção, necrose ou reações alérgicas nos animais tratados, além de custos mais baixos.

A espécie e o número de animais utilizados em cada grupo foi semelhante ou superior ao encontrado em alguns trabalhos<sup>2,8</sup>, além de ter sido determinada previamente por dados estatísticos.

O peso apresentado pelos animais, imediatamente antes da necropsia, não diferiu entre os grupos quando avaliou-se o ganho de peso pós-experimento dos animais no 14º PO. Verificou-se que os animais do G1 tiveram um ganho médio de peso superior ao G2 e G3, porém sem significância estatística ( $p=0,1544$ ). No 28º PO verificou-se que os animais do G1 tiveram um ganho de peso inferior ao G2 e G3, com diferença estatística ( $p=0,0128$  e  $p=0,0422$  respectivamente). Esse menor ganho de peso nos animais do G1 pode estar relacionado com a toxicidade

tecidual causada pelos diversos monômeros de cianoacrilato<sup>6,7</sup>. Isso posto, abre-se margem à outros estudos para analisar se realmente o etil-2-cianoacrilato é um produto com algum grau de toxicidade aos animais. Por outro lado, o processo de cicatrização prolongado poderia ser um fator agravante que prejudicaria o ganho de peso no G1. Porém, os parâmetros histológicos avaliados não mostraram diferenças significativas entre os grupos quando comparados no 14º e 28º PO. Isso pode significar que a associação do octil-2-cianoacrilato com pontos de sutura convencional em jejuno de coelhos foi similar ao grupo que utilizou apenas sutura convencional<sup>9</sup>. No presente estudo, nos parâmetros macroscópicos e microscópicos avaliados não foram encontradas evidências que possam explicar esse fato.

A análise do grau de aderência peritoneal nos diferentes grupos e momentos pós-operatórios revelou que não houve diferença estatisticamente significativa, o que pode indicar que, tanto o cianoacrilato quanto a técnica padrão-ouro de sepultamento do coto cecal apresentam reações teciduais semelhantes. Ademais, podemos afirmar que a reação tecidual foi mínima para todos os grupos, haja vista as mínimas alterações macroscópicas verificadas, as quais também se distribuíram homoganeamente nos grupos amostrais. Esses achados são controversos na literatura: Matera *et al.*<sup>10</sup>, em estudo comparativo entre o isobutil-2-cianoacrilato e o n-butil-2-cianoacrilato, verificaram que ambos os compostos provocaram aderência em grau semelhante.

Amaral *et al.*<sup>9</sup>, que avaliaram anastomose jejunal em coelhos por meio de adesivo sintético (octil-2-cianoacrilato) ou biológico (fibrina), associado à múltiplos pontos de sutura convencional, verificaram que o índice de aderências não diferiu nos dois grupos.

De acordo com Von Bahten *et al.*<sup>11</sup>, que estudaram rafia esplênica utilizando octil-2-cianoacrilato e fio de poliglecaprone, os animais tratados com adesivo apresentaram menores índices de aderência.

Souza *et al.*<sup>1</sup>, verificaram predominância de fibrose em enteroanastomoses de delgado e cólon com o uso de metil-2-cianoacrilato em relação ao fio de seda 6-0.

Dos sete parâmetros utilizados na análise microscópica, em quatro não foi detectada diferença estatística

Tabela 5

Grupos	Inflamação no local de manipulação cirúrgica					
	1		2		3	
	14ºPO (n=8)/%	28ºPO (n=7)/%	14ºPO (n=8)%	28ºPO (n=7)%	14ºPO (n=8)%	28ºPO (n=6)%
Necropsia						
Grau 0	0	0	0	0	0	0
Grau 1	0	0	0	0	0	0
Grau 2	7 87,5	7 100	7 87,5	6 85,7	3 37,5	5 83,33
Grau 3	1 12,5	0	1 12,5	1 14,3	5 62,5	1 16,66

(reepitelização da área de manipulação cecal, proliferação fibroblástica, neovascularização e presença e tipo de granuloma).

A espessura da parede intestinal na área de manipulação cirúrgica cecal apresentou-se maior do que a espessura em uma área livre de manipulação, fato esperado pela agressão cirúrgica provocada no local. Nos três grupos não ocorreram diferenças estatísticas na espessura da parede cecal no local de manipulação cirúrgica, independente do tempo de pós-operatório. Isso mostrou que esta é uma alteração precoce no processo de cicatrização e uma intensidade semelhante dos fatores agressores (fio de sutura, etil-2-cianoacrilato e a combinação dos dois.), ao contrário de Souza *et al.*<sup>1</sup>, que encontraram uma maior reação com espessamento e estenose com a utilização de adesivo sintético (metil-2-cianoacrilato) quando comparada com fio de seda 6 0.

Os animais do G3 apresentaram diferença em relação aos demais quanto à espessura da parede intestinal normal, fato que pode ser atribuído ao edema e ao preparo das lâminas durante o processamento histológico.

Em relação à presença de microabscessos, em longo prazo (animais necropsiados no 28º PO), verificou-se maior ocorrência nos animais do G2 e menor nos do G3. Os animais do G2 receberam um ponto com fio de sutura adicionalmente ao uso do cianoacrilato, sugerindo que talvez a presença de dois materiais para síntese, com mecanismo de ação diferentes, poderiam desencadear maior reação do que o uso de um material isoladamente. Pontos de sutura convencional, complementados por adesivo sintético ou biológico em enteroanastomoses de coelhos e não mostraram diferença na presença de abscessos<sup>9</sup>. Portanto, essa avaliação deve ser revista em estudos similares. Ainda dessa análise, depreendemos que o uso de fio de sutura (animais do G3), determinou menor reação inflamatória do que o do cianoacrilato, uma vez que os animais desse grupo apresentaram menor ocorrência de microabscessos em relação aos demais. No estudo de Duarte *et al.*<sup>12</sup>, foi verificado um abscesso no grupo tratado com cianoacrilato, e um no grupo tratado com poligalactina, o que determinou a ocorrência dessas reações a processos inerentes à característica do material ou ao procedimento, sem diferença entre os grupos. Há maior tendência à formação de abscesso em reparo de feridas esplênicas de animais tratados com fio de poliglecaprone, em relação ao cianoacrilato ou ao grupo controle, porém sem significado estatístico<sup>11</sup>.

Todos os animais apresentaram reação granulomatosa do tipo corpo estranho, independente da técnica utilizada ou do tempo de evolução. Essa análise apresenta resultados contraditórios na literatura, podendo haver maior reação com o uso do cianoacrilato<sup>13</sup>, ou menor formação de granuloma com esse tipo de material<sup>2,11,14</sup>, bem como padrão semelhante entre os diversos materiais de síntese utilizados<sup>9</sup>, concordantes com nossos resultados. Podem ser encontrados granulomas bem formados no in-

testino de animais tratados com cianoacrilato, sacrificados no 28º PO, mas não no 4º ou 14º PO<sup>10</sup>.

A deposição de colágeno foi uniforme nos animais dos diferentes grupos sacrificados no 14º PO. Uma vez que a proliferação fibroblástica também foi estatisticamente igual nesses animais, podemos afirmar que a qualidade da cicatriz formada nesse período foi semelhante para todos os grupos. No entanto, nos animais que foram necropsiados no 28º PO, no G1, a presença de fibras colágenas foi menor em relação aos demais. Esse fato sugeriu que o uso do cianoacrilato poderia provocar uma cicatriz menos fibrótica, com a remodelação dos feixes de colágeno ocorrendo mais precocemente, um efeito potencialmente benéfico, levando a uma cicatriz mais elástica e, conseqüentemente, mais fisiológica.

Souza *et al.*<sup>2</sup> verificaram que a fibrose foi mais intensa em ratos que receberam síntese de lesão cutânea com fio de sutura, em relação aos tratados com dois compostos derivados do cianoacrilato (etil-cianoacrilato e octil-cianoacrilato) e ainda que, em todos os grupos, a fibrose tenha sido mais intensa em períodos pós-operatórios mais tardios. Há uma tendência a maior formação de colágeno maduro (tipo III) em animais tratados com cianoacrilato, do que naqueles que receberam sutura com poliglecaprone, porém, sem significância estatística<sup>11</sup>. Comparando-se os adesivos sintéticos e biológicos, há relatos<sup>9,13</sup> que as colas de fibrina foram capazes de estimular melhor a formação de colágeno do tipo I e especialmente do tipo III, em relação ao cianoacrilato ou ao fio de sutura.

Neste trabalho, observou-se maior inflamação na área de manipulação cirúrgica cecal nos animais do G3 necropsiados no 14º PO. No entanto, no 28º PO, a distribuição entre os grupos foi estatisticamente igual. Isso pode indicar que, em período mais precoce, o cianoacrilato é capaz de desencadear menor reação local que a presença de fio de sutura isoladamente, sendo que essa tendência não se mantém com resultados semelhantes entre os grupos em período de seguimento posterior. Souza *et al.*<sup>2</sup> verificou que a reação inflamatória foi mais evidente nos períodos mais iniciais de pós-operatório, especialmente nos grupos tratados com cianoacrilato. Para Duarte *et al.*<sup>12</sup>, a avaliação quantitativa das células inflamatórias não demonstrou diferença estatística nos animais tratados com cianoacrilato ou poligalactina. Para Saito *et al.*<sup>15</sup> o alfa-cianoacrilato apresentou melhor reação tecidual que o fio de seda em suturas no subcutâneo de ratos. Podemos supor que o processo inflamatório inicial provocado pelo etil-2-cianoacrilato é mais intenso no período inicial igualando-se, porém, no transcorrer do tempo, com os outros materiais, levando até mesmo à uma deposição menor de colágeno tardiamente. Essa reação tecidual mais intensa pode estar relacionada com a toxicidade do composto químico. Saska *et al.*<sup>6</sup>, Stephen *et al.*<sup>7</sup> e Souza *et al.*<sup>2</sup>, relatam esses diferentes graus de toxicidade dos monômeros de cianoacrilato, concluindo que a toxicidade de compostos à base dessa substância podem alterar-se mediante as alterações de sua cadeia.

Ao mesmo tempo, a possibilidade de se utilizar o etil-2-cianoacrilato como método para a oclusão de fistulas colônicas tem de ser levado em consideração. Seguindo o modelo desse estudo, em que se tratou um segmento excluído de ceco altamente colonizado e contaminado, podemos considerar que o tratamento foi significativamente efetivo ao se promover o fechamento do trajeto mucoso sem complicações como deiscências ou fistulas, sem formação de abscessos e com resultado similar ao método convencional com desbridamento e rafia (G3).

Tanto nos achados de nosso estudo quanto na maioria das publicações avaliadas na literatura, a maior reação inflamatória inicial e a maior fibrose tardia após o uso de adesivos de etil-2-cianoacrilato, que a princípio poderia estar contra-indicado nas anastomoses intestinais, é favorável para que a oclusão do coto cecal excluído se torne uma maneira de tratamento para fistulas digestivas.

Concluindo, a utilização do etil-2-cianoacrilato foi efetiva no tratamento do coto cecal excluído de ratos frente à avaliação macroscópica, microscópica e evolução pós-operatória.

## A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the use of ethyl-2-cyanoacrylate in the treatment of an injury caused in a partially excluded segment of the mouse gut: the cecum. **Methods:** We used 45 male Wistar rats, divided into three equal groups; in all there was performed a partial resection of the cecum. The groups were designated as Group 1: the lesion was treated with application of ethyl-2-cyanoacrylate, Group 2: suture and application of ethyl-2-cyanoacrylate, Group 3: purse-string suture. The animals were monitored postoperatively and half of each group was necropsied 14 days after the procedure, the remaining on the 28<sup>th</sup>. They were subjected to macroscopic evaluation, had cecal samples collected for histological examination and the findings were submitted to statistical analysis. **Results:** Weight gain after the experiment was different among groups ( $p=0.028$ ). The presence of microabscesses was higher at 28 days postoperatively in group 2 when compared to group 3 ( $p=0.003$ ). The collagen deposition on the 28th postoperative day was greater in group 1 ( $p=0.036$ ) and intensity of inflammation at the 14th postoperative day was greater in group 1 ( $p=0.045$ ). In the other parameters there was no statistical difference. **Conclusion:** The use of ethyl-2-cyanoacrylate was effective in the treatment of cecal stump exclusion of rats as for macroscopic and microscopic findings and postoperative outcome.

**Key words:** Cyanoacrylate. Wound Healing. Colon. Rats. Adhesives.

## REFERÊNCIAS

- Souza TFC, Silva AL. Estudo experimental das enteroanastomoses com o 2-metil-cianoacrilato, em cobaias. *Acta Cir Bras* 1988;3(3):80-8.
- Souza SC, Oliveira WL, Soares DFOS, Briglia CH, Athanázio PR, Cerqueira MD, Guimaraes PH, Carrero MC. Comparative study of suture and cyanoacrylates in skin closure of rats. *Acta Cir Bras [online]* 2007;22(4):309-16.
- Sofuni A, Itoi T, Tsuchiya T, Itokawa F, Kurihara T, Moriyasu F, Kawai T. Endoscopy sealing of a pancreatic fistula using ethyl-2-cyanoacrylate. *Endoscopy* 2006;38 (Suppl. 2):E71-2.
- Diogo-Filho A, Lazarini BCM, Vieira-Junior F, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos à peritoniotomia com tela de polipropileno associada a nitrofurazona. *Arq Gastroenterol* 2004; 41(4):245-9.
- Durmus M, Karaaslan E, Ozturk E, Gulec M, Iraz M, Edali N, Erzoy MO. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. *Anesth Analg* 2003;97(5):1377-80.
- Saska S, Roslindo EB, Boloni PDA, Minarelli-Gaspar AM. Uso do adesivo à base de etil-cianoacrilato na reparação óssea. *Rev bras Ortop* 2004;39(8):461-7.
- Woodward SC, Herrmann JB, Cameron JL, Brandes G, Pulaski EJ, Leonard F. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg* 1965; 162: 113-22.
- Bhaskar SN, Cutright DE. Healing of skin wounds with butyl cyanoacrylate. *J Dent Res* 1969;48(2):294-7.
- Amaral AT, Taha MO, Fagundes DJ, Simoes MJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo morfológico das entero-anastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. *Acta cir Bras* 2004;19(4):344-53.
- Matera JM, Brass W, Messow C. Estudo experimental sobre o uso de cianoacrilatos para anastomose intestinal látero-lateral em cães. *Acta cir Bras* 1999;14(1):23-7.
- Bathten LCV, Noronha L, Silveira F, Nicoletti G, Longhi P, Pantanali CAR. Estudo da cicatrização nas lesões traumáticas esplênicas utilizando o etil-2-cianoacrilato e fio de poliglecaprone 25. *Rev Col Bras Cir* 2006;33(3):174-80.
- Duarte CA, Cattelan JW, Alessi AC, Valente PP, Aita AC, Rasera L. Enterorrafias em plano aposicional convencional e com adesivo à base de cianoacrilato no cólon descendente de equinos. *Ciênc rural* 2007;32(4):595-601.
- Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta cir Bras* 2004;19(1):37-42.
- Bigolin S, Fagundes DJ, Rivoire HC, Fagundes ATN, Simões R, Simões MJ. Hysteroscopic sterilization with occlusion of sheep uterine tube using n-butyl-2-cyanoacrylate adhesive. *Acta cir Bras* 2007;22(5): 401-6.
- Saito CTMH, Okamoto T, Aranega A. Implante de adesivo à base de cianoacrilato e fio de seda em tecido subcutâneo de ratos: estudo microscópico. *BCI* 2002;9(34):134-8.

Recebido em 15/11/2009

Aceito para publicação em 25/01/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

### Como citar este artigo:

Faion AG, Diogo Filho A, Alcântara TM, Ferreira TFA. O etil-2-cianoacrilato como selante em coto cecal de *rattus norvegicus albinus* submetidos à ressecção parcial. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2011; 38(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

### Endereço para correspondência:

Adilson Gomes Faion

E-mail: [faionadilson@yahoo.com.br](mailto:faionadilson@yahoo.com.br)