

Deflazacort e cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos

J.E. DE AGUILAR-NASCIMENTO, L.R.F. DA SILVA, R.L. TEIXEIRA, A.F. DE OLIVEIRA

Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT.

RESUMO - OBJETIVO. O deflazacort é um novo corticóide com os mesmos efeitos antiinflamatórios dos demais, porém com menos efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do deflazacort na cicatrização de anastomoses colônicas.

MATERIAL E MÉTODO. 75 ratos Wistar foram randomizados em três grupos para receberem os seguintes tratamentos por gavagem: grupo controle (N=24)= solução fisiológica; grupo deflazacort (N=25)= 0,1 mg/Kg/dia dessa droga e, grupo dexametasona (N=26)= 0,5 mg/Kg/dia substância. Após seis dias de tratamento, os animais foram submetidos à secção colônica, seguida de anastomose primária em um ponto situado a 2 cm acima da reflexão peritoneal. O tratamento com as soluções foi mantido até o sacrifício, que ocorreu no 3º ou no 6º dia de PO. Observou-se na necrópsia sinais de peritonite e deiscência de sutura. Realizou-se o teste de pressão de ruptura das anasto-

moses e dosou-se nessa região a concentração de hidroxiprolina e proteínas.

RESULTADOS. Não houve diferença em relação à ocorrência de deiscência e peritonite. A pressão de ruptura foi semelhante no 3º dia. No 6º dia, ela foi maior ($p < 0.05$) no grupo controle (180 [150-230] mmHg) que nos grupos deflazacort (150 [120-180] mmHg) e dexametasona (140 [100-180] mmHg). Não ocorreu diferença entre os grupos na dosagem de hidroxiprolina. A dosagem de proteínas foi maior no grupo dexametasona que nos controles no 3º PO.

CONCLUSÕES. O uso de corticóides determina queda na resistência da anastomose colônica. O deflazacort apresenta os mesmos efeitos deletérios da dexametasona na cicatrização de anastomoses intestinais.

UNITERMOS: Cólon. Anastomoses. Corticóides. Cicatrização de feridas. Deflazacort.

INTRODUÇÃO

Os efeitos da corticoterapia sobre a cicatrização de feridas cirúrgicas têm sido objeto de pouco estudo na literatura e os resultados, por vezes, são conflitantes. Porém, a grande maioria dos poucos trabalhos que se encontra na literatura afirma que a cicatrização de anastomoses intestinais é mais lenta e com mais riscos na vigência do uso de corticóides^{1,2}. Assim, o uso de corticóides tem sido associado a um retardo de cicatrização de anastomoses, tanto em trabalhos clínicos³ quanto em experimentais^{4,6}. Dessa maneira, os cirurgiões, normalmente, temem as realizações de suturas intestinais em pacientes que estão em uso de corticóides devido a um maior risco de fistulas e deiscências^{3,6}.

Diversos corticóides têm sido testados na literatura com resultados semelhantes quanto à piora da cicatrização. A betametasona foi utilizada por Rosenberg *et al.* (1976), mostrando um retardo do processo de fibroplasia da anastomose². Aszodi e Ponsky (1984) demonstraram a alta incidência de deiscência de feridas operatórias, fistulas anas-

tomóticas e de sepse intrabdominal com a utilização de acetato de hidrocortisona¹. Da mesma maneira, parece ocorrer retardo cicatricial e menor resistência tênsil das anastomoses em ratos tratados com metilprednisolona⁶ e a dexametasona apresentou um retardo no processo cicatricial anastomótico em um outro trabalho⁴.

O deflazacort, um derivado da prednisolona, recentemente lançado no mercado, tem sido associado a mesma eficácia dos corticóides habituais, porém com uma baixa incidência dos efeitos colaterais, comuns a essas drogas^{7,8}. No entanto, nenhum trabalho avaliou a influência desse novo corticóide na cicatrização de anastomoses intestinais. Assim, o presente trabalho tem como objetivo investigar experimentalmente, os efeitos do deflazacort sobre a cicatrização de anastomoses colônicas.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 75 ratos machos adultos variedade Novergicus, da linhagem Wistar (260-360 g), e sem sinais físicos de comprometimento de saúde, obtidos do biotério central da Universidade Fede-

ral de Mato Grosso. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Nutrição Experimental da Universidade Federal de Mato Grosso, onde os ratos ficaram, inicialmente, por três dias para aclimatação, em ciclos de 12 horas de claro/escuro, alimentando-se *ad libitum* com ração própria de laboratório (Ralston Purina, São Paulo, Brasil).

Seis dias antes do ato operatório até a data preconizada para o sacrifício, todos os animais foram tratados diariamente com a infusão de diferentes soluções por meio de gavagem, utilizando-se cânula metálica odontológica, de acordo com uma randomização prévia que os dividia em grupos distintos. Assim, os animais do grupo controle (N=24) receberam 1 ml de solução fisiológica 0,9 %; os do grupo deflazacort (N=25), 1 ml dessa droga diluída em água destilada na concentração de 0,15 mg/ml (Calcort[®], Merrell Lepetit, São Paulo) e os do grupo dexametasona (N=26), 1 ml dessa substância também diluída em água destilada na concentração de 0,03 mg/ml (Decadron[®], Prodome, Campinas). Dessa maneira, os animais dos grupos tratados com corticóides receberam respectivamente 0,5mg/kg/dia de deflazacort e 0,1 mg/kg/dia de dexametasona. As dosagens dos corticóides foram estabelecidas baseando-se em trabalhos anteriores e na equivalência de ação desses corticóides^{4,8}.

Os ratos, sob anestesia inalatória com éter sulfúrico, foram submetidos a uma tricotomia da face ventral do abdôme, seguida de anti-sepsia com solução degermante de PVPI (polivinilpirrolidona-iodo), colocação de campos cirúrgicos estéreis e incisão mediana de ± 2 cm de extensão.

Após inventário da cavidade, identificava-se o segmento do colon situado a 2 cm da reflexão peritoneal. Nesse ponto, efetuava-se uma total secção transversa de todas as camadas do intestino grosso e, a seguir, realizava-se imediatamente uma anastomose das bordas em plano único de sutura extramucosa, com fio mononylon número 5-0, com agulha cilíndrica atraumática, sempre com 8 pontos e com os nós voltados para fora do luz intestinal. Após a anastomose, o fechamento da parede abdominal era feito por planos com fio mononylon número 4-0 com sutura contínua.

Os animais eram, então, após a recuperação anestésica, recolocados em suas gaiolas. A alimentação com dieta padrão do laboratório *ad libitum* era reiniciada 24 horas após o ato operatório e, até a data do sacrifício, os ratos continuavam recebendo a solução pertinente a cada grupo e eram inspecionados diariamente.

Em todos os grupos, a metade dos animais foi sacrificada no terceiro e a outra metade no sexto

dia pós-operatório, com uma sobredose inalatória de éter sulfúrico. Na necropsia, a cavidade peritoneal era inspecionada após o abdome ser aberto com uma incisão xifo-púbica. Eram registrados a presença ou não de peritonite e de deiscência da anastomose. A seguir, o cólon era suavemente tracionado e totalmente dissecado. O segmento compreendido entre a reflexão peritoneal e 3 cm proximal a anastomose era ressecado. O espécime era, então, irrigado com solução fisiológica para remoção completa das fezes. Realizava-se, então, o estudo da resistência da anastomose à pressão, conforme método descrito anteriormente⁹. Basicamente, duas sondas de Nelaton número 6 eram introduzidas em cada uma das extremidades da peça e fixadas ao cólon com fio de linho 2-0. A sonda introduzida pelo lado proximal era conectada a uma seringa de 20 ml e a sonda distal a um manômetro de pressão (BD, São Paulo). A peça era colocada em cuba de plástico, sob selo de água, e insuflada com ar por meio de uma seringa na velocidade de 1ml/minuto. A subida crescente da pressão interna do sistema era documentada pela variação do ponteiro do manômetro. A ocorrência de ruptura determinava uma perda abrupta de pressão, facilmente reconhecível pela queda súbita da agulha do ponteiro e pelo aparecimento de bolhas de ar no meio líquido onde se encontrava a peça. A pressão máxima de ruptura, definida como a pressão máxima atingida imediatamente antes da observação da ruptura, era registrada em cada caso. O local de ruptura era anotado e se ocorria na anastomose ou fora dela.

A peça era aplainada em cortiça e aberta longitudinalmente pela borda anti-mesentérica. Os fios de sutura da anastomose eram retirados e uma biópsia, contendo todas as camadas do cólon, era coletada, obtendo-se segmento de 1 cm contendo a anastomose centralizada. Esse fragmento era pesado em balança de precisão digital (Marte A-500, São Paulo), embalado em papel alumínio com o registro em código do grupo e data de sacrifício de cada animal e armazenada em um freezer a -20°C , para posterior análise. A mensuração da hidroxiprolina foi realizada pelo método de Bergman & Loxley¹⁰ e a dosagem de proteínas pelo método de Lowry¹¹.

Para comparação entre os grupos, os dados foram tratados estatisticamente pelo teste de Fisher (variáveis de contingência) ou pelo teste de Kruskal-Wallis (variáveis contínuas). Para diferenciar grupos em caso de significância na análise das variáveis contínuas, utilizou-se o teste de Bonferroni. Na comparação entre o terceiro e sexto dia em cada grupo, utilizou-se o teste de Mann-

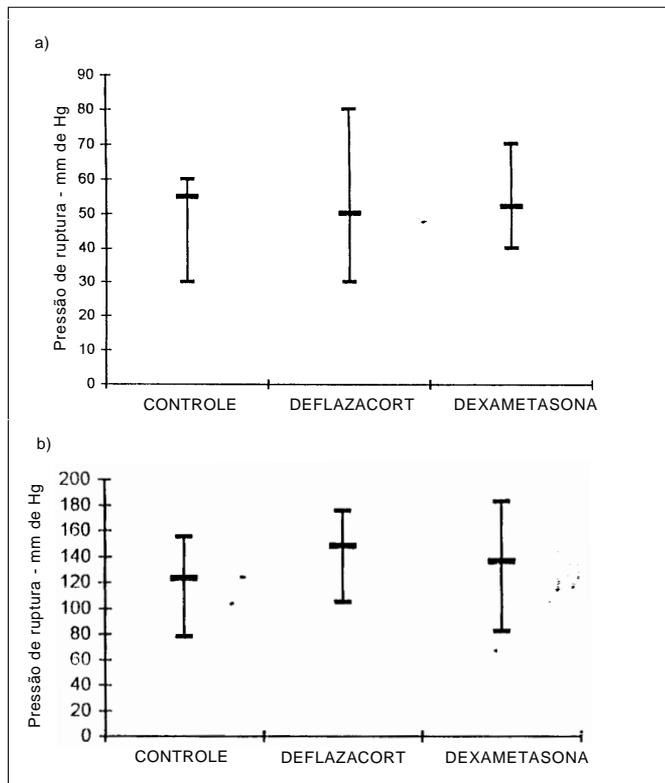


Fig. 1 - Mediana e variação da pressão máxima de ruptura segundo o grupo de tratamento no a) terceiro dia ($P>0.05$)* e b) sexto dia pós-operatório (*, $P<0.01$ vs. Deflazacort e Dexametasona).

Whitney. Estabeleceu-se um nível de significância de 0.05 ($p<0.05$) para rejeição da hipótese de nulidade. Os dados foram apresentados como mediana e variação mínima e máxima.

RESULTADOS

Dos 75 animais utilizados no experimento, 15 morreram antes da data do sacrifício, restando 60 animais para o resto do estudo. A necrópsia desses 15 animais revelou sinais macroscópicos de peritonite e fistulas no local da anastomose. Desses 15, quatro animais pertenciam ao grupo controle, cinco animais pertenciam ao grupo deflazacort e seis animais pertenciam ao grupo dexametazona ($p > 0.05$). Para o estudo da anastomose, restaram, então, 60 animais, sendo 20 de cada grupo.

Pressão de ruptura

Os resultados do teste da pressão de ruptura da anastomose podem ser vistos na figura 1. No terceiro dia pós-operatório, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos controle (55 [30-60] mm Hg), deflazacort (50 [30-80] mm Hg) e dexametazona (52 [40-70] mm Hg). Entretanto, no sexto dia pós-operatório, o grupo controle

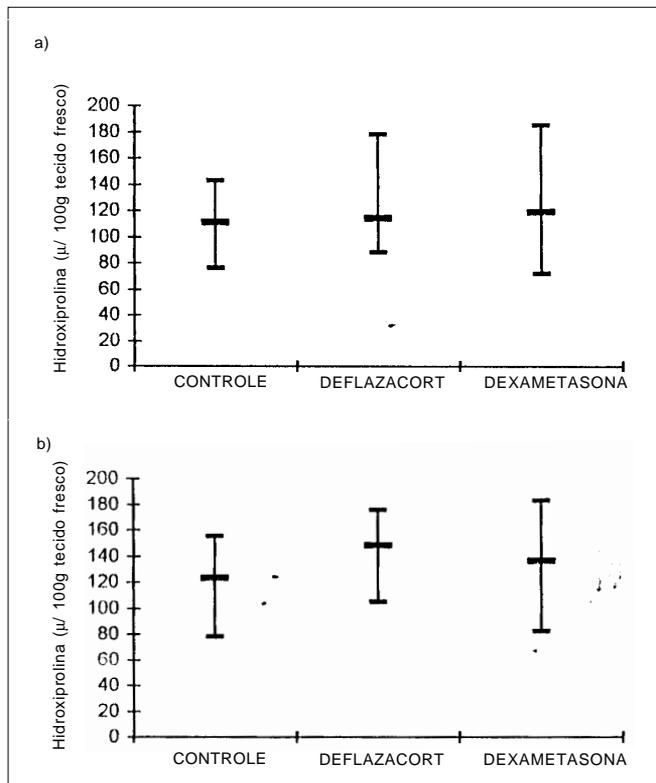


Fig. 2 - Mediana e variação da concentração de hidroxiprolina segundo o grupo no a) terceiro dia ($P>0.05$) e b) sexto dia pós-operatório ($P>0.05$).

(180 [150-230] mmHg) apresentou uma resistência significativamente maior que os grupos deflazacort (150 [120-180] mmHg) e dexametazona (140 [100-180] mmHg), que não diferiram entre si. Em todos os grupos ocorreu um ganho significativo de resistência entre os dois períodos estudados.

No terceiro dia pós-operatório as rupturas ocorreram sempre na anastomose e no sexto dia, em alguns animais, a ruptura ocorreu fora da anastomose, sem que houvesse diferença significativa entre os grupos (dados não apresentados).

Hidroxiprolina

Os achados da dosagem tecidual de hidroxiprolina ao nível da anastomose podem ser vistas na figura 2. Tanto no terceiro (grupo controle = 110,9 [76,1-142,9] µg/100 de tecido; grupo deflazacort = 114,4 [88,3-178,1] µg/100 g de tecido e grupo dexametazona = 118,9 [72,1-185,3] µg/100g de tecido; $p > 0.05$) quanto no sexto dia pós-operatório (grupo controle = 122,6 [77,7-155,2] µg/100 de tecido; grupo deflazacort = 148,3 [105,7-174,7] µg/100 g de tecido e grupo dexametazona = 136,2 [82,2-181,9] µg/100g de tecido; $p > 0.05$), a concentração de hidroxiprolina não se mostrou significativamente diferente na comparação entre os grup-

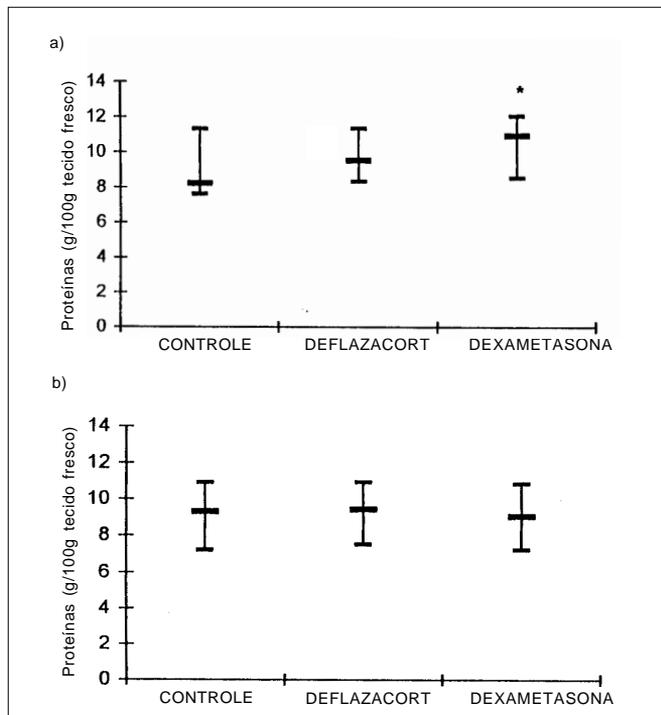


Fig. 3 - Mediana e variação da concentração de proteínas segundo o grupo no a) terceiro dia (*, $P < 0.01$ vs. grupo controle) e b) sexto dia pós-operatório ($P > 0.05$).

pos. Ocorreu em todos os grupos um aumento, não significativo ao estudo estatístico, da concentração de hidroxiprolina entre o terceiro e o sexto dia.

Proteínas

Os resultados da dosagem de proteínas na anastomose encontram-se na figura 3. No terceiro dia, a concentração de proteínas foi significativamente maior no grupo dexametasona (10,9 [8,5-12,0] g/100g de tecido) quanto comparado ao grupo controle (8,2 [7,6-11,3] g/100g de tecido). Os resultados observados no grupo deflazacort (9,5 [8,3-11,3] g/100g de tecido) e não foram diferentes estatisticamente dos outros dois grupos. No sexto dia, não houve diferença entre os três grupos (grupo controle = 9,3 [7,2-10,9] g/100g de tecido; grupo deflazacort = 9,4 [7,5-10,9] g/100g de tecido; e grupo dexametasona = 9,0 [7,2-10,8] g/100g de tecido; $p > 0.05$).

DISCUSSÃO

A ocorrência de fístulas em anastomoses coloretais tem sido a preocupação de todos os cirurgiões que manipulam o intestino grosso. Diversos trabalhos experimentais têm focado a cicatrização de anastomoses em situação de normalidade e anormalidade. Assim, uma anastomose realizada no cólon parece cicatrizar com mais dificuldade na

vigência de peritonite¹², isquemia¹³ e obstrução¹⁴.

Os corticóides são bastante utilizados na prática médica, especialmente pelo seu excelente efeito antiinflamatório. No entanto, alguns efeitos adversos na cicatrização de feridas tais como, retardo na formação do tecido de granulação, redução da formação de tecido colágeno e tardio aparecimento de fibrose, têm sido relatados¹⁵. Na experiência clínica, apesar de amplamente aceito que o uso de corticóides acarreta um retardo na cicatrização de anastomose³, alguns autores não encontraram diferenças na cicatrização de anastomoses colônicas em pacientes com ou sem uso de corticóides¹⁶. Experimentalmente, no entanto, apesar de poucos trabalhos terem focado o assunto, a maioria afirma que ocorre mal cicatrização⁴ e baixa resistência das anastomoses realizadas na vigência desses medicamentos^{6,17}. Entretanto, essa concordância não é geral e, aparentemente, o tempo de uso e a dose dos corticóides utilizados parece ser importante, pois por curto período não há queda na qualidade da cicatrização¹⁸.

Os resultados deste trabalho mostraram que o uso de corticóides, em doses próximas às usadas na prática clínica, não determinou complicações grosseiras, tais como peritonite, deiscência de anastomose ou abscessos quando comparado aos ratos operados em condições de normalidade. No entanto, a resistência das anastomoses foi significativamente pior nos animais tratados com corticóides no sexto dia pós-operatório. Isso sugere que os efeitos deletérios dos corticoterápicos são mais evidentes na segunda fase da cicatrização. Numa primeira fase, onde a anastomose depende da qualidade dos pontos e da sutura¹⁹, a resistência da linha de sutura não parece ser afetada pelo uso de ambos os corticóides testados.

O deflazacort é um glicocorticóide heterocíclico com atividade antiinflamatória mas com efeitos colaterais menores⁷. É um corticóide derivado da prednisona com características de glicocorticóide, similar à prednisolona em sua atividade antiinflamatória, porém com menor efeito diabetogênico, menor retenção de sódio e menor efeito no metabolismo do cálcio e, por isso, é um medicamento ideal para os tratamentos antiinflamatórios a longo prazo que requerem corticóides^{7,8}. Nossos achados mostraram que o deflazacort, nesse aspecto, não demonstrou superioridade à dexametasona na medida em que não houve diferença entre a resistência tensil das anastomoses. Isso implica, então, que as anastomoses realizadas na vigência do uso desse novo corticóide estão da mesma maneira que no uso de outros corticóides, sob maior risco de deiscência.

O colágeno é a proteína que confere resistência às anastomoses e, por isso, sua medida tem sido empregada no estudo de anastomoses intestinais¹⁹. Teoricamente, células inflamatórias, tais como os polimorfonucleares e macrófagos, cujo citoplasma contém enzimas colagenolíticas, podem afetar o metabolismo normal do colágeno e, por conseguinte, mudar o desenvolvimento do processo cicatricial²⁰. Assim, os corticóides pela sua ação antiinflamatória que impede a migração e função normal dessas células, podem alterar profundamente a degradação e síntese do colágeno. Isso, talvez, possa explicar o discreto, porém não significativo aumento da concentração de hidroxiprolina nos animais tratados com corticóides e a maior quantidade de proteínas observada no terceiro dia pós-operatório nos animais tratados com dexametasona. Entretanto, tanto o deflazacort quanto a dexametasona parecem determinar, experimentalmente, uma inibição na síntese de colágeno, pelo menos em células ósseas²¹.

No nosso estudo, apesar de não haver sido observado uma diferença na quantidade de hidroxiprolina nas anastomoses dos três grupos, a resistência das anastomoses no sexto dia dos animais controles foi superior aos outros dois grupos tratados com corticóides. Isso sugere que a dosagem da concentração de hidroxiprolina talvez não reflita a real quantidade de colágeno nas vizinhanças da linha de sutura e, por conseguinte, não informe muito bem a real capacidade de uma anastomose resistir à pressões. Essa discrepância entre a pressão de ruptura e dosagem de hidroxiprolina já foi observada em vários trabalhos experimentais anteriores ao nosso^{19,22}.

Apesar do deflazacort ter sido apresentado ao mercado como um novo corticoterápico com as mesmas ações dos outros corticóides, porém com menor efeito colateral, os nossos resultados indicam que em relação à cicatrização de anastomoses, seu efeito é semelhante aos demais, ou seja, determina uma piora na resistência das anastomoses na segunda fase da cicatrização. Até o momento não há relato de pesquisas relacionadas à ação antiinflamatória do deflazacort na cicatrização das anastomoses do intestino grosso. Com base nos resultados obtidos, e com os cuidados em se extrapolar os achados experimentais para a situação clínica, julgamos possível fazer as seguintes conclusões: 1) o uso de corticóides determina queda na resistência da anastomose colônica, especialmente na segunda fase da cicatrização; 2) o deflazacort apresenta os mesmos efeitos deletérios à cicatrização de anastomoses intestinais que a dexametasona.

SUMMARY

Deflazacort and colonic anastomotic healing. An experimental study in rats

BACKGROUND. Deflazacort, a new corticosteroid is claimed to induce less collateral effects than other corticoids. The aim of this study was to investigate the effect of this drug on the healing of colonic anastomosis.

MATERIAL AND METHOD. 75 Wistar rats were randomized to receive daily by gavage, one of the following treatments: control group (N=24) - 1 ml of saline; deflazacort (N=25) - 1 ml of this drug containing 0.15mg/ml (0,1 mg/kg/day), and dexamethasone (N=26) - 1 ml containing 0.03 mg/ml of this drug (0.5 mg/kg/day). After 6 days of treatment, the animals underwent laparotomy followed by section and immediate colonic anastomoses in a point 2 cm above peritoneal reflexion. Treatment in each group was carried out until the animals were killed on the third of a six postoperative day. At necroscopy, signs of peritonitis and anastomotic dehiscence were registered. Anastomotic site was tested for tensile rupture and biopsies containing all layers were sent for hydroxyproline and protein measurements.

RESULTS. There was no difference in the peritonitis and anastomotic dehiscence rates among the groups. Bowel rupture pressure was similar at day 3 but significantly higher in controls (180 [150-230] mmHg) than in deflazacort (150 [120-180] mmHg) and dexamethasone groups (140 [100-180] mmHg) at day 6. No difference occurred in the hydroxyproline concentration. Protein content was higher in dexamethasone group than in controls on the third postoperative day.

CONCLUSIONS. Corticosteroids may impair colonic anastomotic resistance and deflazacort may have similar deleterious effects of dexamethasone in anastomotic healing. [Rev Ass Med Bras 2000; 46(3): 218-23]

KEY WORDS: Colon. Steroids. Anastomoses. Wound healing. Deflazacort.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing of bowel anastomosis. *Am Surg* 1984; 50:546-8.
2. Rosenberg D, Nasser A, Behmer OA et al. Ação da betametasona nas anastomoses intestinais e dois planos de sutura com diferentes materiais. *Rev Paul Med* 1976; 87:98-106.
3. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973; 60:457-60.
4. Martins Jr A, Guimarães AS, Ferreira AL. Efeitos dos corticosteróides na cicatrização de anastomoses intestinais. *Acta Cir Bras* 1992; 7:28-30.

5. Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomosis. *Am. J Surg* 1992; 163:71-7.
6. Arantes VN, Okawa RY, Silva AA, Barbosa AJF, Petroianu A. Efeito da metilprednisolona sobre a tensão anastomótica jejunal. *Arq Gastroenterol.* 1994; 31:97-101.
7. Zwicker G, Eyster RC. Chronic effects of corticosteroid oral treatment in rats on blood glucose and serum insulin levels, pancreatic islet morphology and immunostaining characteristics. *Toxicol Pathol* 1993; 21:502-8.
8. Chapela R. Estudio comparativo de la eficacia de dos corticoides orales en el control de la crisis grave de asma bronquial : deflazacort y prednisona. *Rev Alerg Mex* 1995; 42:64-68.
9. Aguilar-Nascimento JE, Centeno-Neto A, Spiliotis J, Astré C, Joyeux H. Influência do preparo per-operatório do cólon com polivinilpirrolidona-iodo na cicatrização da anastomose primária do cólon esquerdo obstruído : estudo em ratos. *Rev Bras Colo-Proct* 1991; 11:61-6.
10. Bergman I, Loxley R. The determination of hydroxyproline in urine hydrolysates. *Clin Chim Acta* 1970; 27:347-9.
11. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265-75.
12. Leonardi LS, Mantovani M, Alcântara FG, Hadler WA. Estudo comparativo entre suturas em plano único e em dois planos no intestino delgado na vigência de peritonite: trabalho experimental no cão. *Rev Paul Med* 1977; 89:5-11.
13. Mantovani M, Leonardi LS, Alcântara FG, Hadler WA. Estudo comparativo entre suturas em plano único e em dois planos no intestino delgado na vigência de isquemia. Trabalho experimental no cão. *Rev Paul Med* 1976; 87:56-63.
14. Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Figueiredo PC *et al.* The influence of peroperative irrigation of the obstructed left colon in the healing of primary anastomosis: an experimental study in rats. *Arq Bras Cir Dig* 1990; 5:57-62.
15. Ehrlich HP, Hunt TK. Effects of cortisone and vitamin A on wound healing. *Ann Surg* 1968; 167:324-8.
16. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing to leakage of colonic anastomosis. *Ann Surg* 1973; 177:513-8.
17. Furst MB, Stromberg BV, blatchford GJ, Christensen MA, Thorson AG. Colonic anastomoses : Bursting strength after corticosteroid treatment. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:12-5.
18. Mastboom WJB, Hendriks T, de Man BM, de Boer HHM. Influence of methylprednisolone on the healing of intestinal anastomoses in rats. *Br J Surg* 1991; 78:54-6.
19. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses: parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:891-901.
20. Wahl SM, Wahl LM. Regulation of macrophage collagenase, prostaglandin, and fibroblast-activating-factor production by anti-inflammatory agents: different regulatory mechanisms for tissue injury and repair. *Cell Immunol* 1985; 92:302-12.
21. Guenther HL, Felix R, Fleisch H. Comparative study of deflazacort, a new synthetic corticosteroid, and dexamethasone on the synthesis of collagen in different rat bone populations and rabbit articular chondrocytes. *Calcif Tissue Int* 1984; 36:145-52.
22. Foster ME, Johnson CD, Billings PJ, Davies PW, Leaper DL. Intraoperative antegrade lavage and anastomotic healing in acute colonic obstruction. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:255-9.