

IRIO GONÇALVES JUNIOR

**AÇÃO DO PARACOXIBE E/ OU IMIPENEM NA CICA-
TRIZAÇÃO DAS ANASTOMOSES DO INTESTINO
DELGADO E COLON DE RATOS. ESTUDO BIO-
MECÂNICO E ANATOMOPATOLÓGICO.**

Tese de Doutorado apresentada Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu (Área de Concentração: Bases gerais de Cirurgia e Cirurgia Experimental).

Orientador : Prof. Livre Docente Alexandre Bakonyi Neto

Co-Orientador: Prof. Livre Docente Luiz Eduardo Naresse

Botucatu- SP

2011

Tese de doutorado

Gonçalves Junior, Irio.

Ação do paracoxibe e/ou imipenem na cicatrização das anastomoses do intestino delgado e colon de ratos : estudo biomecânico e anatomopatológico

Tese (doutorado) -Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Alexandre Bakony Neto

Co-orientador: Luis Eduardo Naresse

Capes: 40102068

1. Intestinos - Efeito das drogas 2. Cicatrização intestinal

Palavras-chave: Anastomose intestinal; Cicatrização; Paracoxibe; Imipenem; Força de ruptura.

DEDICATÓRIA

MÃE,

Muito obrigado por tudo.

Te amo!

A Silvana, Bruna e Amanda,

Vocês preencheram minha
vida de alegria e amor.

Agradecimentos

Ao Prof. Livre Docente Alexandre Bakonyi Neto

Orientador que com imensa objetividade, competência, paciência e amizade esteve presente em todas as etapas dessa pesquisa.

Ao Prof. Livre Docente Luiz Eduardo Naresse

Co- Orientador alegre, otimista, prestativo, mas antes
de tudo um grande amigo.

Ao Prof. Dr. Elson Felix Mendes (in memoriam)

Estará sempre nas minhas lembranças.

Ao Prof. Titular Shoiti Kobayasi

Sempre está presente em todas as minhas realizações.

Às pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho.

À Professora titular Maria Aparecida Marchesan Rodrigues pela realização e documentação histopatológica.

À Maria Cecília Mercadante, Luiz Carlos Bardella, Luzia Ferrari Gouveia, Florian José Fontana, Marta Regina Russo Sarzi, Vitor Marcos de Souza, pelo auxílio técnico na fase experimental.

À Henrique Pedroso de Camargo, Simone Barroso Corvino Camargo, Marineide Ribeiro Jorge, Douglas de Jesus Jacinto Pinto, Tiago Cruz dos Santos, sempre prontos a ajudar.

A Prof. Dra. Lidia Raquel de Carvalho, pela análise estatística.

Aos colegas da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica: Maria Aparecida Coelho de Arruda Henry, Renê Gamberini Prado, Celso Vieira de Souza Leite, Jose Guilherme Minossi, Cesar Tadeu Spadella, Paulo Antonio Rodrigues, Mauro Masson Lerco, Rogério Saad Hossne, Walmar Kerche. De Oliveira, Juan Carlos Ilanos, Rodrigo Severo, pelo apoio durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Henrique Cury Saad, como um irmão há 32 anos.

Resumo

Resumo

Introdução e Objetivos: O uso de diferentes inibidores selectivos da COX-2 em vários estudos mostraram resultados conflitantes, relacionados principalmente a uma elevada taxa de deiscências nas suturas intestinal. Basedo na hipótese de que o uso de um antibiótico de largo espectro pode reduzir a carga bacteriana no sítio de lesão e, inversamente, reduzir a migração celular de PMNLs, o objetivo deste estudo foi determinar os efeitos do Paracoxibe, uma droga inibidora da COX-2, disponível comercialmente, associada ou não ao Imipenem na cicatrização de anastomoses no íleo e cólon de ratos.

Métodos: Trezentos e sessenta e oito ratos brancos Wistar foram submetidos a laparotomia, a transecção do cólon esquerdo e do íleo terminal e anastomose randomizados para receber paracoxibe (0,66 mg / Kg), imipenem (30mg/Kg) ou solução salina (controles) por via intramuscular por 4 dias. Os ratos foram distribuídos em quatro grupos de 92 ratos: Grupo 1 (controle), grupo 2 (Paracoxib), grupo 3 (Imipenem) e grupo 4 (paracoxib / imipenem). Os animais em cada grupo foram sacrificados após 4, 7, 14 e 21 dias, sendo as anastomoses avaliadas por meio de medidas de força de ruptura e pelo exame histológico do processo de cicatrização.

Resultados: Doze animais do grupo paracoxibe (13%) e oito do grupo paracoxibe / Imipenem (8,7%) foram a óbito no 5º e 7º dia de pós-operatório por deiscências da anastomose ileal. A força de ruptura nos ratos tratados com paracoxibe foi significativamente menor do que no grupo controle no 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório das anastomoses do íleo (87,6 g, 184,3 g e 212,5 g < 127,8 g, 243,6 g e 251G, $P = 0,026$) e no 4º, 7º, 14º e 21º dias de pós-operatório as anastomoses de cólon (139,3 g, 170,4 g, 202,9 g e 299,9 g < 203,3 g, 254,3 g, 364,2 g e 401g, $p = 0,026$). Não houve diferenças significativas entre os grupos paracoxibe, imipenem e paracoxib / imipenem. A tendência de aumento da força de ruptura foi observada nos grupos paracoxibe / imipenem quando comparado aos grupos imipenem e paracoxibe. O aumento da resistência à ruptura foi progressiva do 4º ao dia 21º dia de pós-operatório, ($p < 0,05$). O padrão histológico da cicatrização em todos os momentos foram semelhantes entre os grupos, sem diferenças em relação à infiltração celular, formação de vasos sanguíneos ou deposição de colágeno.

Conclusão: Paracoxibe influenciou negativamente a cicatrização das anastomoses ileais, e sua associação com Imipenem não reduziu a taxa de deiscências, mas aumentou a força de ruptura nas anastomoses do íleo e do cólon.

Abstract

Background & aims: The use of different selective COX-2 inhibitors in several studies showed conflicting results, related mostly from a high rate of dehiscence's on intestinal sutures. Based on the hypothesis that the use of a broad spectrum antibiotic can decrease the bacterial load at the injured site and conversely reduce PMNLs cell migration, the aim of this study was to determine the effects of a new commercially available COX-2 inhibitor Paracoxib, associated or not to Imipenem on the healing of ileal and colonic anastomosis in rats.

Methods: Three hundred and sixty eight white Wistar rats underwent laparotomy, ileal and left colon transection and reanastomosis and randomized to receive paracoxib (0,66 mg/Kg), imipenem (30mg/Kg) or saline solution (controls) by intramuscular injections for 4 days. The rats were distributed in four groups of 92 rats: group1 (control); group 2 (Paracoxib); group 3 (Imipenem) and group 4 (paracoxib/imipenem). Animals in each group were killed after 4,7,14 and 21 days, and the anastomosis evaluated by means of breaking strength measures and by histological examination of the healing process.

Results: Twelve animals in paracoxibe group (13%) and eight on paracoxib/Imipenem group (8,7%) died on on days 5 and 7 related to ileal anastomotic dehiscences. Breaking strength in rats treated with paracoxib was significantly lower than in the control group in post-operative day 7, 14 and 21 in ileal anastomoses (87,6g, 184,3g and 212,5g < 127,8g, 243,6g and 251g, $p=0.026$) and on days 4,7,14 and 21 in colonic anastomoses (139,3g, 170,4g, 202,9g and 299,9g < 203,3g, 254,3g, 364,2g and 401g, $p=0.026$). There were no significant differences between imipenem, paracoxib and paracoxib/imipenem treated animals. A tendency of increased breaking strength were observed in paracoxib/imipenem group when compared to imipenem and paracoxib groups. The breaking strength increased progressively from day 4 to day 21, ($p<0.05$). The histological pattern of the healing during all points were similar between groups, without differences related to cell infiltration, blood vessel formation or collagen deposition.

Conclusion: Paracoxib adversely affect ileal anastomotic healing, and the association with Imipenem did not decreased the dehiscence rate but increased the breaking strength on ileal and colonic anastomoses.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Mediadores da resposta inflamatória.....	05
Figura 2 - Biotério do Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental.....	12
Figura 3 – Anestésico utilizado.....	15
Figura 4 – Animal anestesiado.....	15
Figura 5 – Tricotomia do abdome e assepsia com álcool iodado.....	16
Figura 6 – Abertura a cavidade abdominal.....	16
Figura 7 – Exposição da cavidade abdominal e localização das alças intestinais.....	17
Figura 8 – Exposição do íleo terminal.....	17
Figura 9- Secção transversal do íleo terminal.....	18
Figura 10-Aproximação das extremidades do íleo seccionado.....	18
Figura 11 – Íleo terminal anastomosado.....	19
Figura 12 – Exposição do cólon esquerdo.....	19
Figura 13 – Secção transversal do cólon esquerdo.....	20
Figura 14 – Cólon esquerdo anastomosado.....	20
Figura 15 – Alças de cólon e íleo suturadas.....	21
Figura 16 – Fechamento da cavidade abdominal por planos.....	21
Figura 17 – Fechamento da pele com pontos separados.....	22
Figura 18 – Recuperação do animal.....	22
Figura 19 - Máquina universal de ensaios biomecânicos – EMIC.....	28
Figura 20 - Máquina universal de ensaios biomecânicos – EMIC.....	28

Figura 21 – Garra com segmento intestinal posicionado para tração.....	29
Figura 22 – Bloqueio entre alças intestinais.....	36
Figura 23 – Bloqueio e aderências sobre a anastomose.....	36
Figura 24 – Visão da anastomose pela face mucosa no 4º dia de pós-operatório.....	37
Figura 25 – Visão da anastomose pela face mucosa no 7º dia de pós-operatório.....	37
Figura 26 – Visão da anastomose pela face mucosa no 14º dia de pós-operatório.....	38
Figura 27 – Visão da anastomose pela face mucosa no 21º dia de pós-operatório.....	38
Figura 28 - Cólon 4º PO – Crosta de fibrina e leucócitos na incisão cirúrgica. Bloqueio do epiploon na base da lesão. Masson 20X. (I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem).....	41
Figura 29 - Cólon 7º PO – Área da anastomose preenchida por tecido de granulação e fibras colágenas. Masson 20X.(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem).....	42
Figura 30 - Cólon 14º PO– Área da anastomose menor, com fibras colágenas mais densas. Regeneração nas bordas da lesão. Masson 20X.(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem).....	43

Figura 31 - Cólon 21º PO – Regeneração quase completa da mucosa. Bordas da incisão mais próximas. Colágeno denso na lesão. Masson 20X(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem).....	44
Figura 32 - Íleo 4º PO – Incisão cirúrgica com crosta de fibrina e leucócitos na. Base da lesão com bloqueio do epiploon. Masson 20X(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem).....	45
Figura 33 - Íleo 7º PO –Base da lesão com tecido de granulação e fibras colágenas que unem as bordas da anastomose. Masson 20X.(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)	46
Figura 34 - Íleo 14º PO– Área da anastomose menor, com fibras colágenas mais densas. Regeneração nas bordas da lesão. Masson 20X(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)	47
Figura 35 - Íleo 21º PO –Colágeno denso na área da anastomose. Regeneração quase completa da mucosa. Masson 20X.(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe +Imipenem).....	48
Figura 36– Média das forças de ruptura no cólon nos quatro grupos experimentais de acordo com o 4º, 7º, 14º, 21º dia de pós-operatório.....	51
Figura 37 – Média das forças de ruptura no íleo nos quatro grupos experimentais de acordo com o 4º, 7º, 14º, 21º dia de pós-operatório.....	55
Figura 38 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 4 º dia de pós-operatório.....	99

FIGURA 39 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 7^o dia de pós-operatório.....99

Figura 40 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 14^o dia de pós-operatório.....100

Figura 41 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 21^o dia de pós-operatório.....100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Média e desvio-padrão referentes ao peso, segundo momento (dias) e grupo.....	33
Tabela 2. Média e desvio-padrão referentes à força de ruptura no cólon, segundo momento (dias) e grupo.....	50
Tabela 3- Média e desvio-padrão referentes à força de ruptura no íleo, segundo momento (dias) e grupo.....	52
Tabela 4 – Força de ruptura do grupo controle no 4º dia de pós operatório.....	83
Tabela 5 – Força de ruptura do grupo controle no 7º dia de pós operatório.....	84
Tabela 6 – Força de ruptura do grupo controle no 14º dia de pós operatório.....	85
Tabela 7 – Força de ruptura do grupo controle no 21º dia de pós operatório.....	86
Tabela 8 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 4º dia de pós operatório.....	87
Tabela 9 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 7º dia de pós operatório.....	88
Tabela 10 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 14º dia de pós operatório.....	89
Tabela 11 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 21º dia de pós operatório.....	90
Tabela 12 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 4º dia de pós operatório.....	91
Tabela 13 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 7º dia de pós operatório.....	92

Tabela 14 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 14º dia de pós operatório.....	93
Tabela 15 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 21º dia de pós operatório.....	94
Tabela 16– Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 4º dia de pós operatório.....	95
Tabela 17 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 7º dia de pós operatório.....	96
Tabela 18 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 14º dia de pós operatório.....	97
Tabela 19 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 21º dia de pós operatório.....	98

SUMARIO

1. Introdução.....	01
2. Objetivo.....	10
3. Material e método.....	11
3.1. Amostra do material.....	11
3.2. Ambiente de Experimentação.....	11
3.3. Drogas utilizadas.....	12
3.4. Preparo das drogas.....	13
3.5. Procedimentos cirúrgicos.....	13
3.6. Delineamento experimental.....	23
3.7. Parâmetros avaliados.....	25
3.7.1.1. Exame macroscópico da cavidade abdominal..	25
3.7.1.2. Coleta e processamento do material.....	26
3.7.1.3. Sacrifício dos animais.....	26
3.7.2. Estudo da força de ruptura.....	26
3.7.3. Estudo anatomopatológico.....	30
3.7.4. Análise estatística.....	31
4. Resultados.....	32
4.1. Evolução clínica.....	32
4.2. Exame anatomopatológico.....	34
4.2.1. Exame macroscópico.....	34
4.2.2. Exame microscópico.....	39
4.3. Medida da força de ruptura.....	49
5. Discussão.....	56
6. Conclusão.....	68
7. Referências bibliográficas.....	69
8. Anexos.....	82

1. Introdução

PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO:

O processo de cicatrização se caracteriza por uma série de eventos consecutivos regulados a fim de se restabelecer a barreira imune e reparo de tecidos lesados. Este processo ocorre em 3 etapas distintas e sobrepostas: a inflamatória, a proliferativa e a de remodelação (THOMPSON e col, 2006). A falência ou atraso em uma ou mais destas etapas pode levar a deiscência de uma anastomose.

A fase inflamatória é essencial ao processo de reparação tecidual e é caracterizada pelo aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia celular e liberação local de citocinas e fatores de crescimento (WITTE & BARBUL, 1997). O sangramento causado pelo trauma leva formação de um coágulo, seguido por um influxo de células inflamatórias.

A fase proliferativa tem início com a migração dos fibroblastos, sendo a célula predominante no tecido a ser reparado após o quarto dia. Os fibroblastos migram para o sítio da lesão a partir dos tecidos adjacentes. Essas células, junto com as células musculares lisas, são responsáveis pela produção do colágeno, que é a estrutura fundamental para o processo de cicatrização.

Na fase de remodelação ocorre à reestruturação desses novos tecidos, com redução no número de macrófagos e fibroblastos, aumento da espessura das fibras colágenas, além da redução do colágeno tipo III.

Diversos fatores podem retardar a cicatrização de uma sutura intestinal, tais como: técnica cirúrgica inadequada, fios de sutura utilizados, desnutrição, anemia, diabetes, irradiação, choque hipovolêmico, imunossupressão, infecção e transfusões sanguíneas. A deiscência de uma anastomose aumenta os custos hospitalares e a morbimortalidade pós-operatório.

A proteção do intestino ocorre pelo efeito físico – químico do fluxo sanguíneo intestinal, revestimento epitelial e sistema imunológico, tendo como finalidade evitar a translocação bacteriana. A presença destas barreiras impede, em condições normais, a translocação bacteriana (REUTER e col, 1997).

MEDIADORES DA RESPOSTA INFLAMATORIA:

A inflamação aguda é uma reação orgânica representada por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular às proteínas plasmáticas e dor. Esses são o resultado de vários mediadores primários, entre eles a histamina e a bradicinina. As prostaglandinas contribuem para a modulação da ação desses mediadores pri-

mários, ativação de adenilciclase e regulação extracelular da função celular (LEWIS, 1977).

As prostaglandinas foram descritas e caracterizadas por Von Euler em 1935. Bergströme colaboradores, em 1947, descreveram sua molécula e sua relação na formação da estrutura da membrana celular (FERREIRA e col, 1971).

Após uma agressão ou distorção da membrana celular o ácido araquidônico é liberado dos fosfolípidos pela ação da enzima acetil hidrolase fosfolipase A₂, iniciando assim, a produção das prostaglandinas. Esse processo é catalisado pela ciclooxigenase (COX), resultando na produção das prostaglandinas PGG₂ e PGH₂, e subsequentes prostaglandinas PGE₂, PGF₂ α e PGD₂, tromboxanos TXA₂ e TXB₂ e prostaciclina PGX e metabólito keto F₁ α . Por outra via, por meio da lipoxigenase, o ácido araquidônico se transforma em hiperóxidos, que são metabolizados em leucotrienos. (LEWIS, 1977; VANE, 1987; VAUCKER, 1995; VANE, 1996; MARNETT e col, 1999; CROFFORD e col, 2000; SOUZA e col, 2000; FTZGERALD & PATRONO, 2001). – Figura 1

As prostaglandinas são produzidas em processos fisiológicos do organismo, como também em ações patológicas produzindo elementos pró inflamatórios (VAINIO & MORGAN, 1997; BEEHRIE & EVAN, 1999).

A cicloxigenase é constituída por duas isoformas com características químicas e funções diferentes e bem definida (SIROIS & RICHARDS, 1992; DAVIES & SKJODT, 2000; GRAHAM, 2002).

A cicloxigenase um (COX1), considerada constitutiva, está presente na maioria dos tecidos e é responsável por importantes atividades fisiológicas como proteção gástrica, homeostase renal e prevenção de hemorragia com ações junto às plaquetas (FERREIRA e col, 1971; WHITTLE e col, 1980; FUNK e col, 1991; WALLACE, 1997; FTZGERALD & PATRONO, 2001).

A cicloxigenase dois (COX2) é uma enzima induzida por estímulos como sinoviócitos, macrófagos, monócitos, fibroblastos, células endoteliais e outras. Está ligada à produção de elementos pró – inflamatórios como interleucina um (IL-1), fator de necrose tumoral (FNT- α) e outros (Lipsky e col, 2000; Simon, 2001). Experimentalmente, a COX-2 é também expressa em resposta a um estímulo mitogênico e postula-se a existência da COX-3 como variante da COX-1 (CONSTANTINO, 2005)

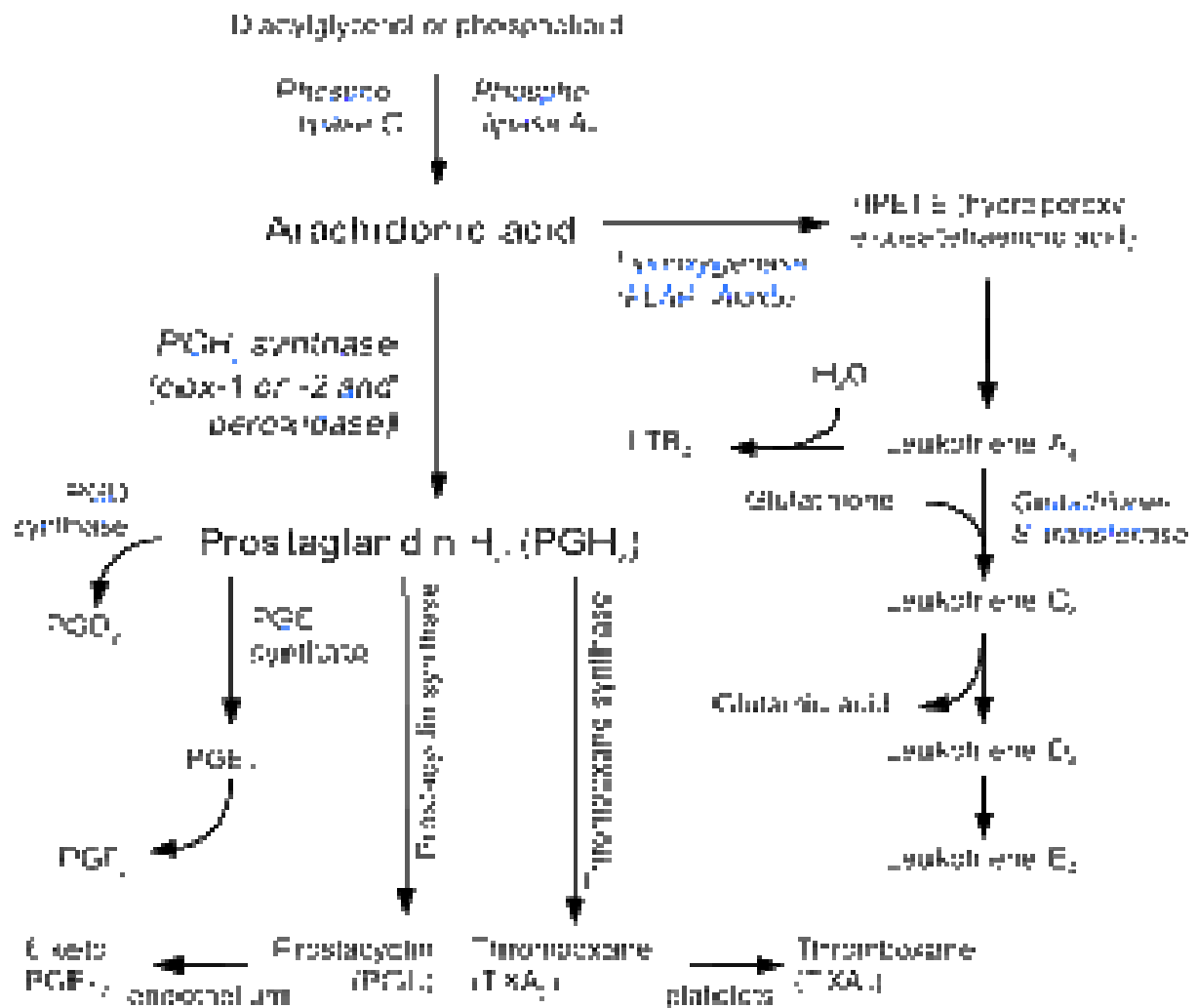


Figura 1-Mediadores da resposta inflamatória

DROGAS ANTIINFLAMATORIAS:

A salicilina, em sua forma pura, foi isolada em 1829 por Leroux. As atividades antiinflamatórias, antitérmicas e analgésicas desse princípio ativo foram descobertas por Vane em 1971, tendo se iniciado assim o emprego da aspirina.

Posteriormente surgiram vários outros fármacos, não corticoides, denominados antiinflamatórios não esteroides (AINEs). A indometacina foi introduzida no mercado em 1966 e o diclofenaco de sódio na década de 70, tendo sido o antiinflamatório não esteroidal mais prescrito. Os AINEs são em geral, os medicamentos mais frequentemente prescritos para o tratamento de dores agudas e crônicas e inflamação em todo o mundo.

O principal mecanismo de ação dos AINEs consiste na inibição das prostaglandinas ao bloquear o sítio ativo da cicloxigenase (VANE 1971). Esse bloqueio inibe principalmente a prostaglandina PGE₂ que é o importante mediador da doença inflamatória. Os outros produtos da ação da cicloxigenase como as outras prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, estão presentes em quantidade menor que 25% da concentração de PGE₂ (VANE, 1987).

Os AINEs são fármacos largamente empregados em todo mundo e, muitas vezes, sem a devida prescrição médica. Observaram-se elevados índices de efeitos adversos por provável bloqueio da COX-1 (MYSLER, 2004).

Em pacientes cirúrgicos têm sido usados com finalidade analgésica. Como o processo inflamatório é um fenômeno integrante da cicatrização da ferida cirúrgica, os AINEs poderiam constituir-se em moduladores positivos da resposta biológica, diminuindo a fase inflamatória e acelerando o processo de cicatrização.

Vários trabalhos experimentais, inclusive em nosso meio, foram desenvolvidos com o objetivo de avaliar o processo cicatricial na vigência do diclofenaco de sódio, tendo em vista a grande atividade antiinflamatória desse fármaco além de também ser um dos mais utilizados em investigações clínicas e experimentais (Verderese, 1995; Minossi, 1996, 1998; Gonçalves Jr. 2000).

Nos trabalhos anteriormente citados, foi observado um número maior de deiscências de suturas intestinais, com peritonite e óbitos de animais. Ocorreu redução significativa da força de ruptura dos segmentos intestinais nos animais previamente tratados quando comparado com os que não receberam o diclofenaco. Na alça íntegra, a força de ruptura se mostrou reduzida em relação à amostra controle.

Outros estudos também demonstraram correlação positiva entre a diminuição da força de ruptura nos segmentos intestinais íntegros dos animais tratados, com o aumento do número de deiscências intestinais (Naressee col., 1993; Leite e col., 1993; Minossi, 1994).

Os inibidores seletivos da COX-2 surgiram como droga ideal, uma vez que possuem a mesma capacidade em controlar a dor e a inflamação observados com as demais drogas de ação não seletiva, sem os efeitos adversos gastrointestinais destas.

Entretanto, estudos recentes de Cahlile col., 2004, demonstraram efeitos negativos do Rofecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2, na cicatrização precoce de anastomoses colônicas em ratos bem como Batista, em 2006, na diminuição da força de ruptura de segmentos de cólon íntegro com o uso de paracoxibe.

Como já referido, na fase inflamatória ocorre a quimiotaxia de células polimorfonucleares para o sítio da lesão, fato este considerado essencial, tendo em vista o grande conteúdo bacteriano presente na luz intestinal.

A migração e a ativação destas células é responsável pela degradação posterior do tecido colágeno (Hendriks, 1985), tendo sido implicadas no aumento da quebra do tecido colágeno e retardo do processo de cicatrização das anastomoses. (Sibel, 2008)

A flora intestinal normal contém uma população estável de mais de 500 espécies de bactérias. Essa população propicia um equilíbrio dinâmico entre a fisiologia e a atividade nutricional do hospedeiro, participando ativamente na prevenção da translocação bacteriana (WELLS e col, 1987).

Por outro lado, a manutenção da flora intestinal normal também é responsável pela manutenção do equilíbrio dinâmico normal entre a barreira mucosa e as bactérias intestinais. Esse fato justifica a importância da manutenção tanto da quantidade quanto da qualidade da flora intestinal, bem como do adequado funcionamento da barreira intestinal (SALMAN e col., 1992; SOMASUNDARA e col., 1997).

Desta forma, o uso racional de antibióticos de largo espectro poderiam diminuir a concentração bacteriana no sítio das anastomoses e conseqüentemente reduzir a migração de PMNLs.

Goncalves Junior, 2000 demonstrou um efeito protetivo do Imipenem quando associado ao uso de antiinflamatório de ação seletiva (Diclofenaco sódico) na mucosa ileal quando comparado aos animais tratados exclusivamente com Diclofenaco.

Baseado nestes resultados, avaliou-se um possível efeito do imipenem associado ao uso do paracoxibe, um inibidor seletivo da COX 2, sobre a cicatrização de anastomoses realizadas no íleo terminal e cólon de ratos.

2. OBJETIVO:

Avaliar a ação do paracoxibe e do paracoxibe associado ao imipenem sobre a cicatrização de anastomoses no íleo terminal e cólon distal de ratos.

.

3. MATERIAL E METODO:

3.1. AMOSTRA:

Foram utilizados 368 ratos da linhagem Wistar, adultos, com peso aproximado entre 180 e 220 gramas, provenientes do Biotério Central da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP - Universidade Estadual Paulista.

3.2. AMBIENTE DE EXPERIMENTAÇÃO:

Os animais foram mantidos no Biotério do Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental por um período de 7 dias para adaptação, antes da cirurgia, em sala fechada, com temperatura de 22⁰ C controlada por ar condicionado e luz artificial por períodos de 12 horas. Os animais foram alojados em gaiolas de poliuretano, com 5 ratos em cada, recebendo ração comercial (Ração Comercial (Labina[®]) – Purina) e livre acesso a água (Figuras 2). A alimentação foi suspensa 12 horas antes do procedimento cirúrgico.



Figura 2 - Biotério do Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental

3.3. DROGAS UTILIZADAS

- a- **Paracoxibe sódico (Paracoxibe sódico (Bextra[®])** – Pharmacia Pfizer. Identificado quimicamente como um sal sódico (N-[[4-95-metil-3fenil-4isoxasolil]slfonil]propanamida) com fórmula empírica de $C_{19}H_{17}N_2NaO_4S_1$.
- b- **Imipenem** – Imipenem/Cilastatina sódica - Tienan[®] - Merck Sharp Dome.

3.4. PREPARO DAS DROGAS

- a- **Paracoxibe** – O frasco ampola de paracoxibe possui 40 MG da droga e foi diluída em 150 ml de água destilada, do qual se aplicou 0,66 MG/kg de peso, via intramuscular, dose única diária, na região da coxa posterior direita após prévia limpeza com álcool iodado 2%, por quatro dias consecutivos.
- b- **Imipenem** – Após diluição obteve-se uma solução (1 ml = 5mg de antibiótico) que foi aplicada na dose de 30 MG/kg de peso, via intramuscular, na região das coxas traseiras, em duas doses diárias, com intervalo de 12 horas entre elas, por quatro dias consecutivos.

3.5. PROCEDIMENTOS CIRURGICOS

1. **Anestesia** – Utilizou-se o pentobarbital sódico na dose de 30 MG/kg de peso, aplicado por via intraperitoneal. Os animais foram considerados anestesiados quando apresentaram respiração regular e superficial e flacidez da musculatura esquelética, com desaparecimento dos reflexos (Figuras 3 e 4).
2. **Laparotomia** -foi realizada tricotomia na região abdominal e antissepsia com álcool iodado 2 %. Colocado campo oftálmico estéril e

realizado laparotomia mediana, de 5 cm, com abertura da cavidade abdominal por planos. Realizado secção transversal total do íleo terminal, a 5 cm da válvula íleo- cecal edo cólon, 5 cm acima da de- flexão peritoneal, seguidas de anastomose término-terminal em pla- no único, pontos separados totais, com fio de Polipropileno 6-0. Se- cagem da cavidade abdominal e fechamento da parede, em plano ú- nico, pontos separados, englobando-se peritônio, musculatura e apo- neurose com Nylon 4-0. A pele foi suturada com fio de Nylon 4-0, pontos separados.

As figuras de 5 a 18 mostram a sequencia dos procedimentos reali- zados.



Figura 3 – Anestésico utilizado



Figura 4 – Animal anestesiado



Figura 5 – Tricotomia do abdome e assepsia com álcool iodado



Figura 6 – Abertura a cavidade abdominal

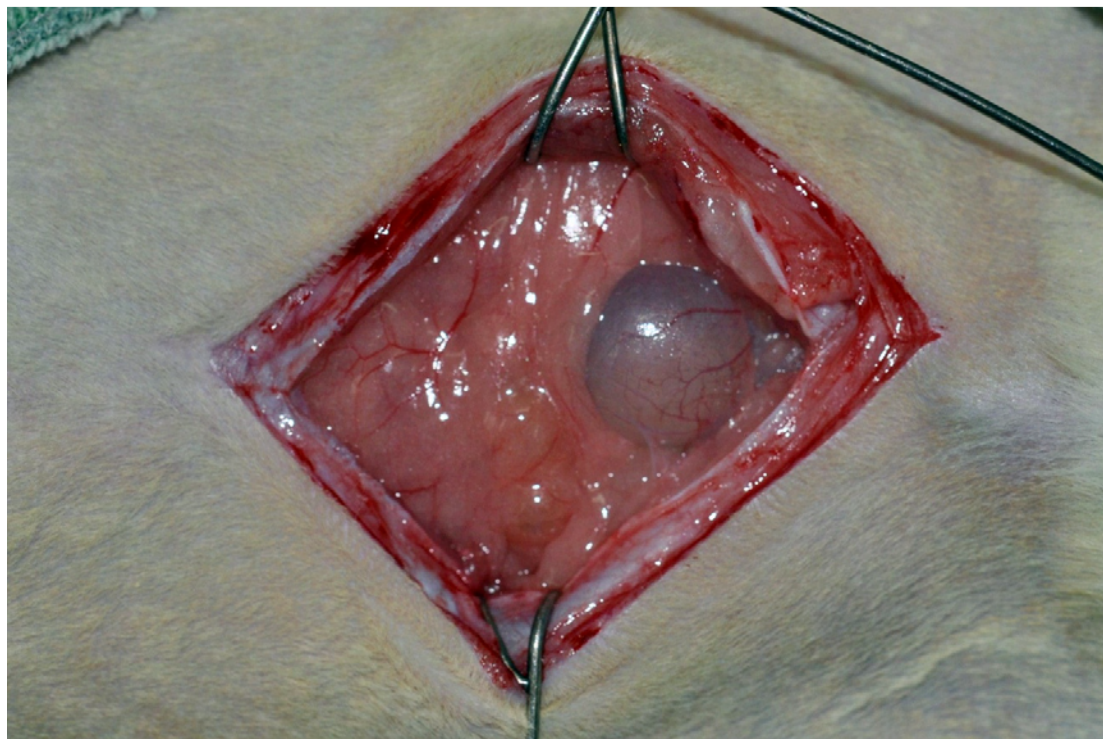


Figura 7 – Exposição da cavidade abdominal e localização das alças intestinais.

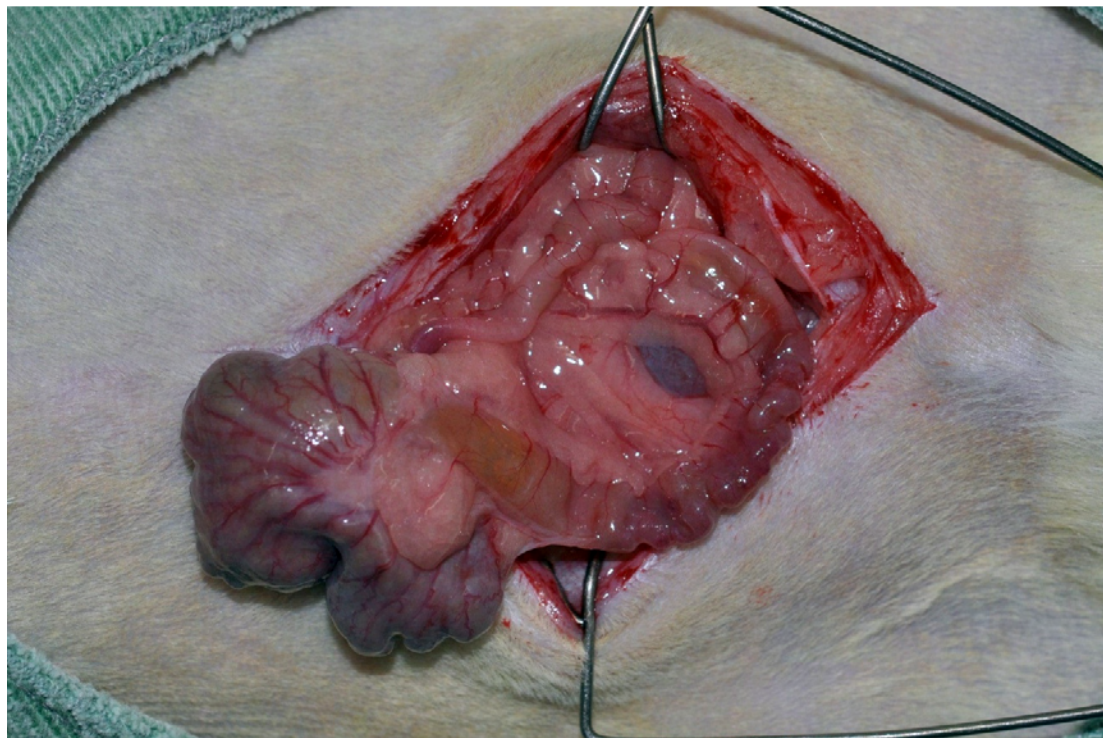


Figura 8 – Exposição do íleo terminal



Figura 9 – Secção transversal do íleo terminal

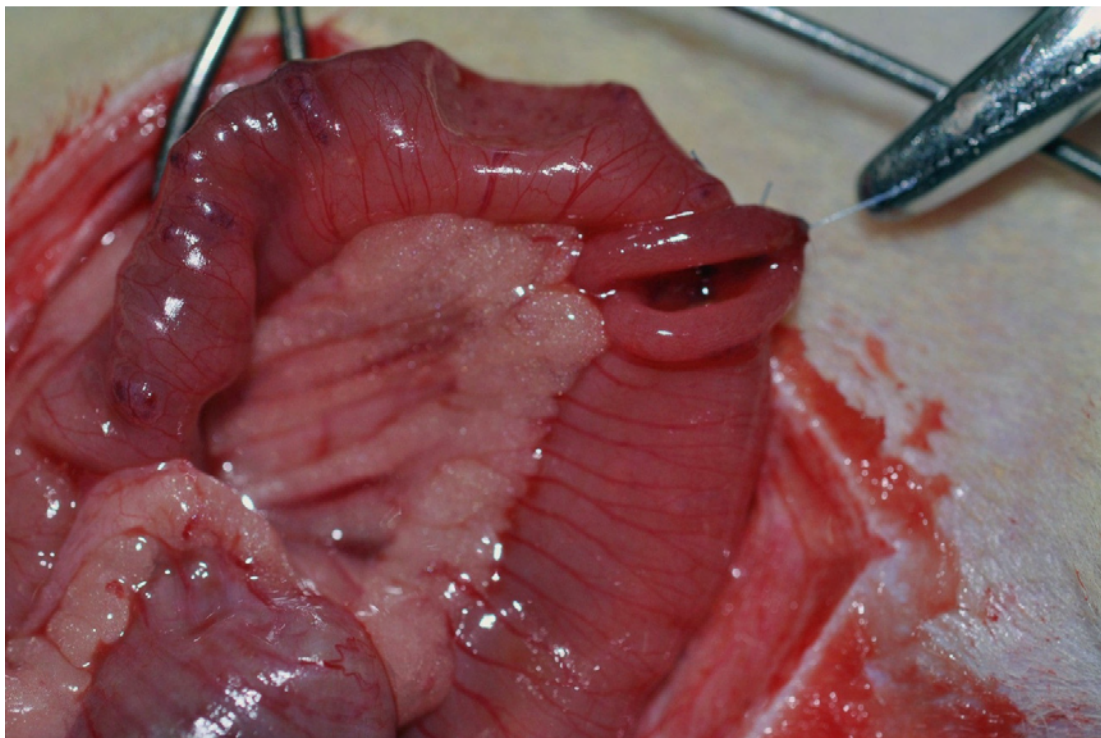


Figura 10 – Aproximação das extremidades do íleo seccionado

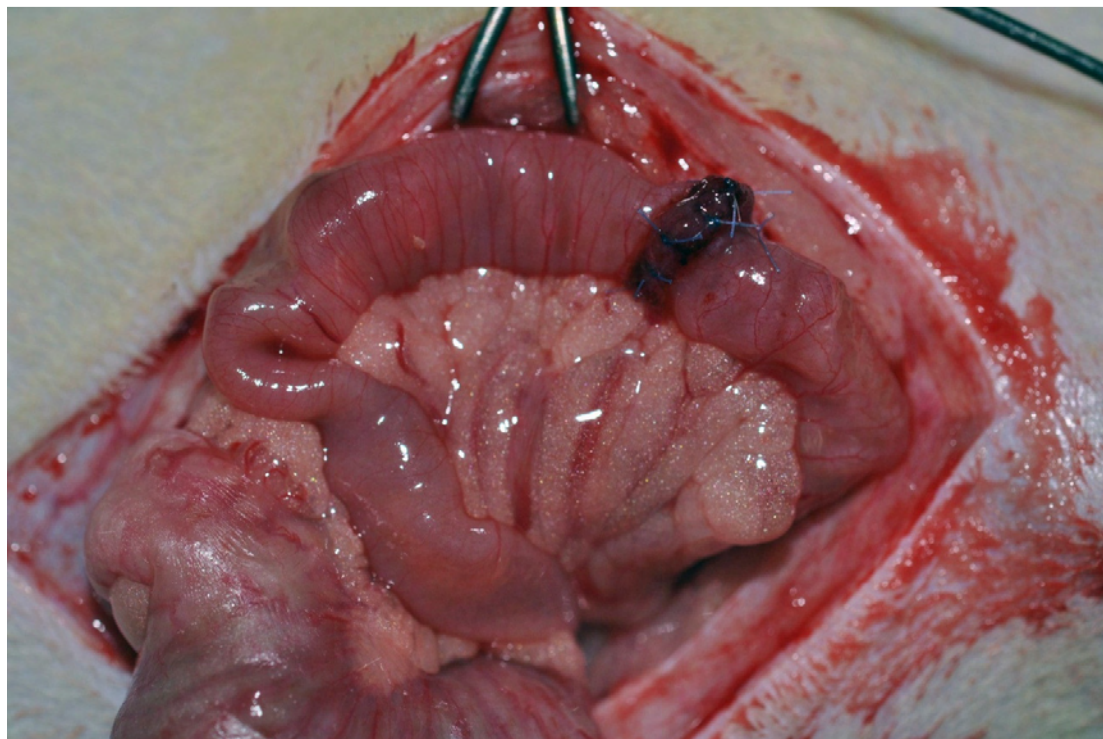


Figura 11 – Íleo terminal anastomosado

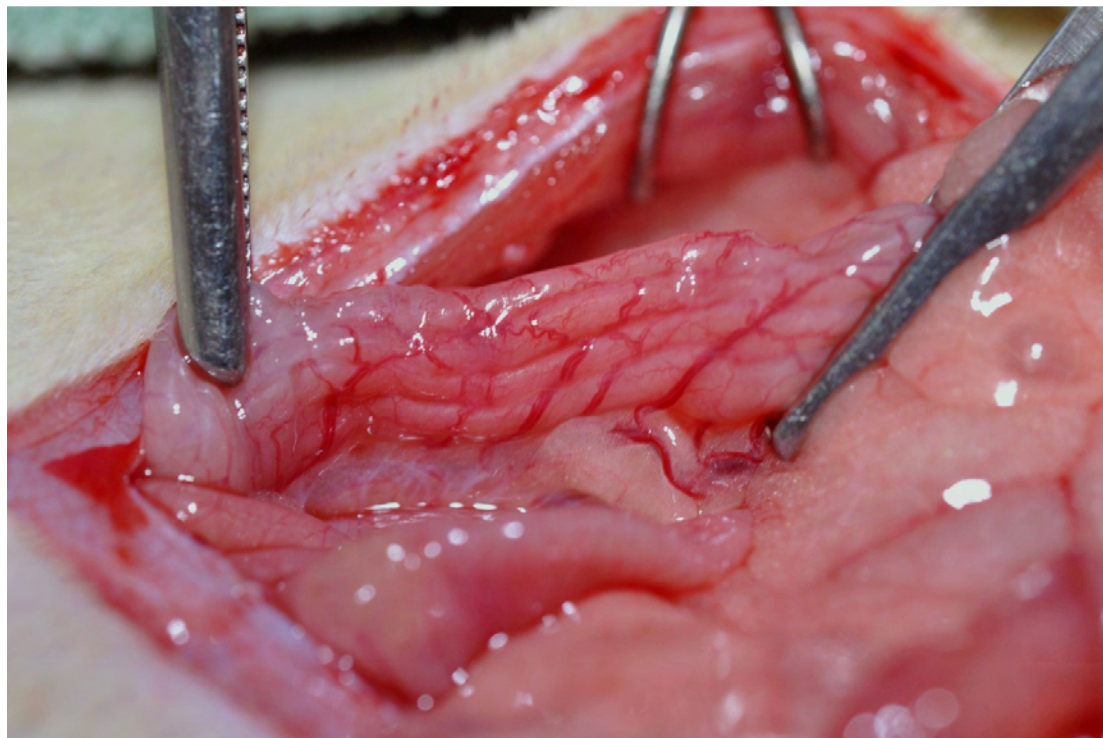


Figura 12 – Exposição docólon esquerdo

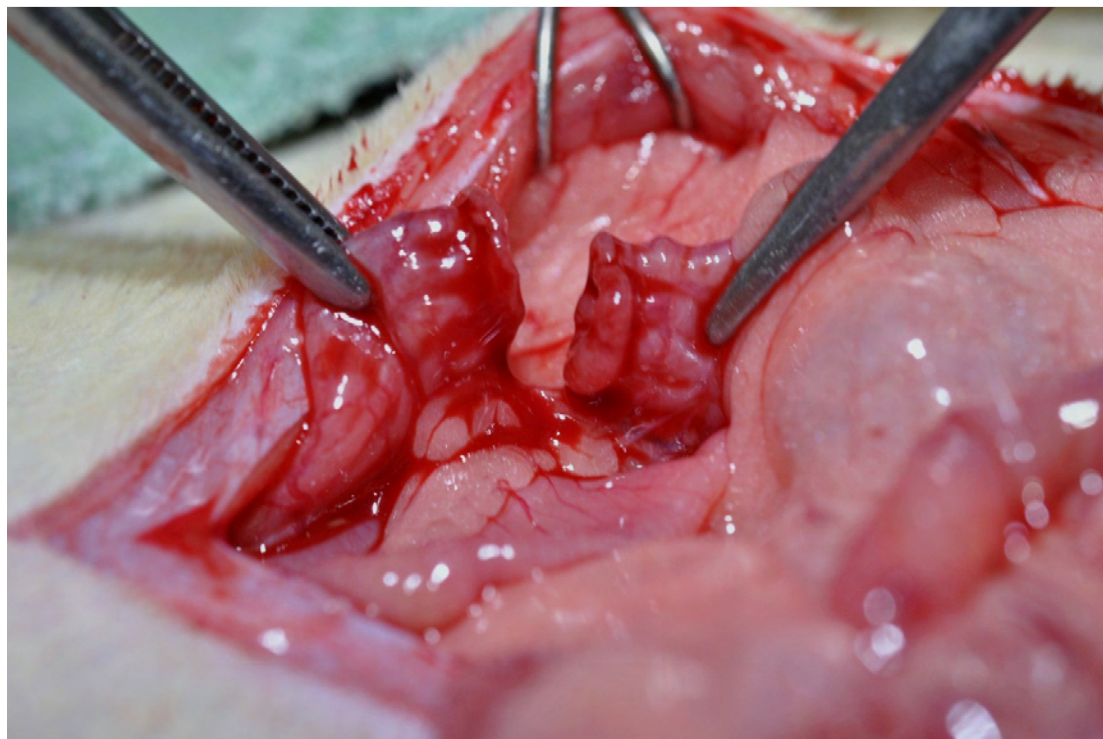


Figura 13 – Secção transversal do cólon esquerdo

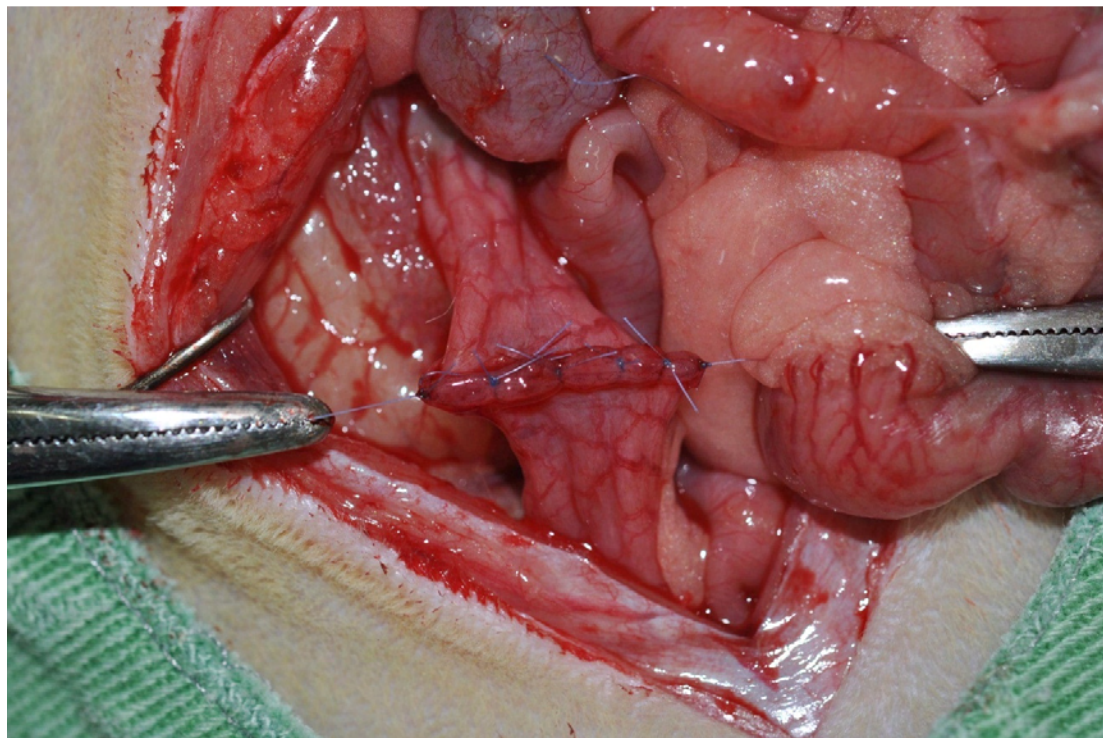


Figura 14 – Cólon esquerdo anastomosado

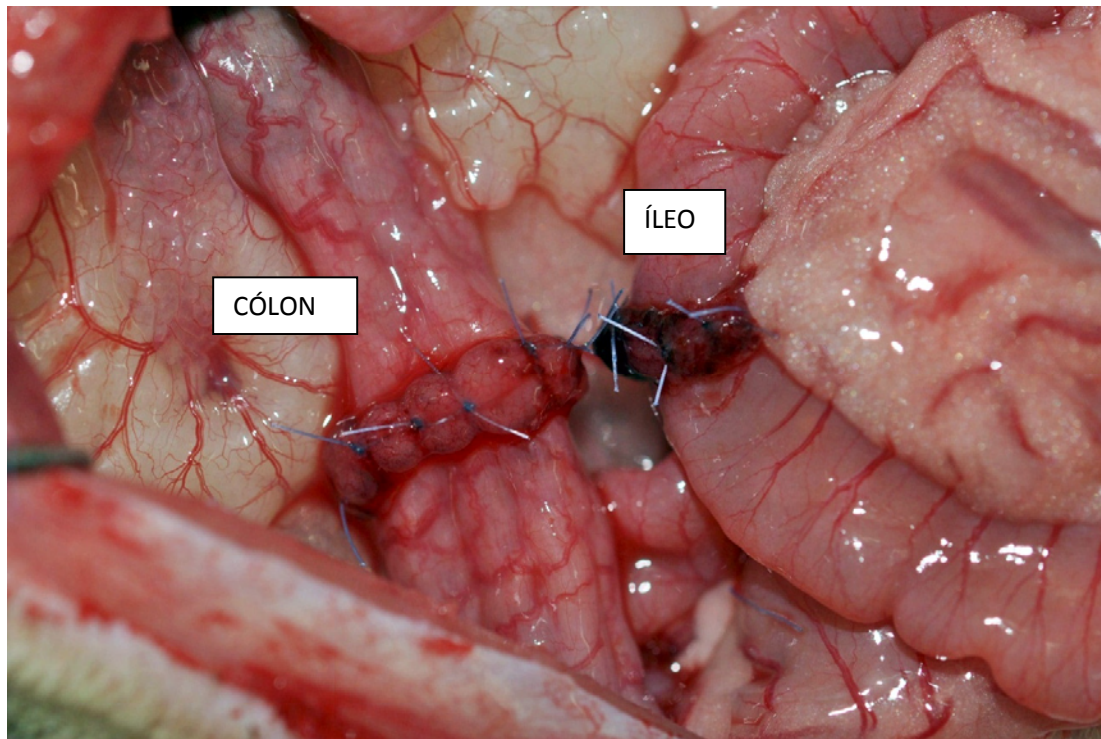


Figura 15 – Alças de cólon e íleo anastomosadas



Figura 16 – Fechamento da cavidade abdominal por planos



Figura 17 – Fechamento da pele com pontos separados



Figura 18 – Recuperação do animal

3.6. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL:

Os animais foram distribuídos, por sorteio, segundo a tabela dos números casuais (DIXON & MASSEY JUNIOR, 1969) em 4 grupos com 92 animais:

GRUPO CONTROLE (GRUPO I): 92 ratos receberam solução salina (soro fisiológico 0,9%) por via intramuscular (IM) num volume de 0,5 ml, por 4 dias consecutivos, iniciando no dia da cirurgia, em dose única diária e aplicada na coxa traseira direita. Os animais deste grupo foram distribuídos em 4 subgrupos com 23 ratos, de acordo com o dia de sacrifício dos mesmos (dias 4, 7, 14 e 21 após a cirurgia).

GRUPO IMIPENEM (GRUPO II): 92 ratos receberam solução de Imipenem, por 4 dias consecutivos, iniciando no dia da cirurgia. Os animais deste grupo foram distribuídos em 4 subgrupos com 23 ratos, de acordo com o dia de sacrifício dos mesmos (dias 4, 7, 14 e 21 após a cirurgia).

GRUPO PARACOXIBE (GRUPO III): 92 ratos receberam solução de paracoxibe, por 4 dias consecutivos, iniciando no dia da cirurgia. Os animais deste

grupo foram distribuídos em 4 subgrupos com 23 ratos, de acordo com o dia de sacrifício dos mesmos (dias 4, 7, 14 e 21 após a cirurgia).

GRUPO PARACOXIBE + IMIPENEM (GRUPO IV): 92 ratos receberam a solução de paracoxibe e a solução de Imipenem, por 4 dias consecutivos, iniciando no dia da cirurgia. Os animais deste grupo foram distribuídos em 4 subgrupos com 23 ratos, de acordo com o dia de sacrifício dos mesmos (dias 4, 7, 14 e 21 após a cirurgia).

Em cada grupo, os parâmetros foram analisados em 4 momentos de avaliação, de acordo com o dia de sacrifício:

- M1:** parâmetros obtidos no 4^o dia de pós operatório.
- M2:** parâmetros obtidos no 7^o dia de pós operatório.
- M3:** parâmetros obtidos no 14^o dia de pós operatório.
- M4:** parâmetros obtidos no 21^o dia de pós operatório.

3.7. PARÂMETROS AVALIADOS

Três animais de cada subgrupo foram alocados para estudo histopatológico para cada momento e os restantes para os estudos das variáveis força de ruptura e complicações pós operatórias. Todos os animais foram pesados semanalmente e observados quanto ao seu estado geral, atividade, resposta a estímulos sonoros e aceitação da dieta.

3.7.1. EXAME MACROSCÓPICO DA CAVIDADE ABDOMINAL.

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico e o abdome aberto através de laparotomia mediana, sobre a cicatriz anterior, após antissepsia com álcool iodado 2 %. Ao exame macroscópico, considerou-se como peritonite a presença de exsudato peritoneal associado à hiperemia com ou sem exsudação de fibrina. Considerou-se como coleção bloqueada organizada ou com tendência a organização em qualquer recesso peritoneal onde houvesse endurecimento de gordura epiplóica, mesentérica ou pélvica, ou ainda, onde se verificou integração de paredes viscerais associadas a depósitos de fibrina. Considerou-se como aderência, a presença de tecido fibroso unindo superfícies viscerais ou víscero parietais.

3.7.1.2. COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL.

Foram retirados os segmentos anastomosados (4 cm) de 20 animais de cada subgrupo, e que foram imediatamente colocados em papaverina (250mg/ml) por 30 minutos e a seguir submetidos à medida da força de ruptura. Segmentos de 3 centímetros, com a anastomose em seu centro, foram retirados de 3 animais de cada subgrupo para exame anatomo patológico. Estes fragmentos foram abertos pela borda contra mesenterial, estendidos pela face serosa em papel de filtro e imersos em solução de formol tamponada a 10%. O material foi recortado e processado, 30 dias após, pelos métodos habituais para obtenção de cortes histológicos que foram corados pela Hematoxilina – eosina e Tricrômio de Masson. A análise morfológica foi realizada no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu

3.7.1.3. SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS: Após a coleta do material, os animais foram sacrificados com dose letal de anestésico.

3.7.2. ESTUDO DA FORÇA DE RUPTURA

Para o estudo da força de ruptura foi utilizada máquina universal de ensaios biomecânicos – EMIC (Equipamento e Sistemas de Ensaios Ltda. - Curitiba – PR),

modelo DL 10.000 (Figura 19 e 20). A máquina é apurada dentro das especificações das normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas e a aferição é realizada periodicamente pelo fabricante. Está acoplada a um microcomputador com programa M Test, versão 1.00, que permite a realização de ensaios segundo método predefinido, pelo próprio usuário, que escolhe parâmetros e unidades. Nesse estudo utilizou-se uma velocidade de aplicação de carga de 30 mm/min.

Os segmentos intestinais foram fixados por garras paralelas, deixando-se um espaço de 0,5 cm entre elas, englobando uniformemente as amostras, dispensando o uso de papel de filtro entre os dentes da garra e o tecido intestinal. Esse conjunto foi colocado entre o transdutor de força e o sistema de tração do aparelho previamente calibrado e ajustado, para um peso padrão de 5 Kg (Figura 21).

Os resultados obtidos foram expressos em gramas-força (gf)



Figura 19 - Máquina universal de ensaios biomecânicos – EMIC

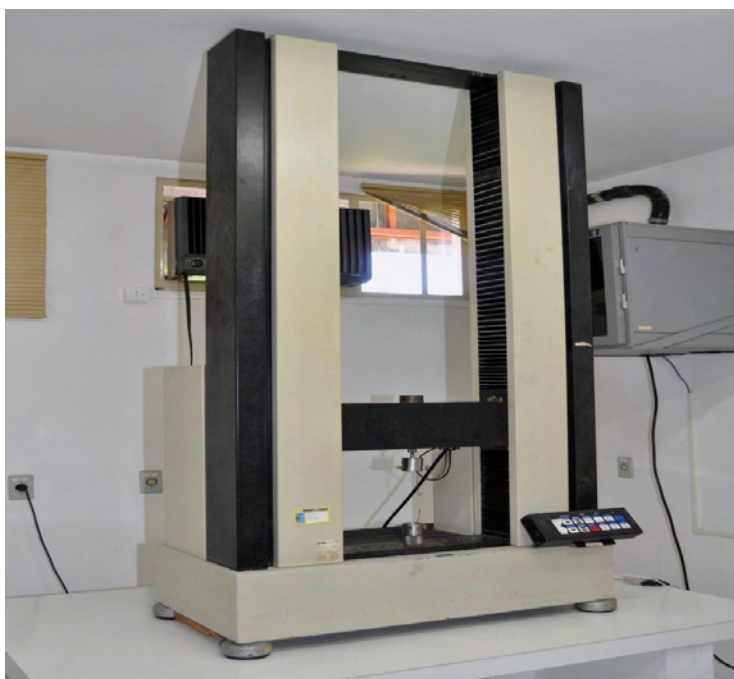


Figura 20 - Máquina universal de ensaios biomecânicos – EMIC



Figura 21 –Garra com segmento intestinal posicionado para tração

3.7.3. ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

Os parâmetros histológicos analisados a microscopia óptica comum foram:

- 1. Regeneração da mucosa:** parcial ou completa, compreendendo epitélio glandular ou cúbico.
- 2. Reação inflamatória:** intensidade, localização e características do infiltrado inflamatório, se do tipo polimorfonuclear ou mononuclear.
- 3. Tecido de granulação:** característica e intensidade da proliferação de pequenos vasos, fibroblastos e macrófagos.
- 4. Bloqueio de epiploon na serosa:** correspondente à região de sutura, assim como avaliação do infiltrado inflamatório presente no epiploon.
- 5. Colagenogênese:** intensidade e características da proliferação das fibras colágenas, se do tipo fibrilar frouxo ou denso, avaliadas pelo Tri-crônio de Masson.

3.7.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em cada grupo foram calculadas a média e o desvio padrão.

Foi utilizada a análise de variância fatorial para experimento inteiramente aleatório (CURI, 1997) na verificação das seguintes hipóteses:

- 1-** Efeito do antiinflamatório
- 2-** Efeito do antibiótico
- 3-** Interação entre antibiótico e antiinflamatório em cada dia de avaliação
- 4-** Efeito do tempo em cada um dos 4 grupos experimentais. Em cada hipótese testada foram calculadas as estatísticas F e P (P= probabilidade de erroneamente concluir pela significância). Os efeitos foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Nestes casos foram efetuados contrastes entre pares de média, calculando-se a diferença mínima significativa para $\alpha = 0,05$ pelo método de Turkey.

4.RESULTADOS

4.1.EVOLUÇÃO CLÍNICA

Em todos os grupos, os animais apresentaram perda ponderal progressiva até o sétimo dia de pós operatório. A partir desse momento, observou-se ganho ponderal gradual, estando os animais recuperados no vigésimo primeiro dia (tabela 1).

Ocorreram 12 óbitos (13%) no Grupo paracoxibe entre o 5º e 7º dia após a cirurgia, relacionados com peritonite e abscessos na cavidade abdominal decorrentes de deiscências das anastomoses ileais. No grupo paracoxibe + Imipenem ocorreram 8 óbitos, entre o 4º e 8º dia após a cirurgia, também relacionados às deiscências nas anastomoses ileais.

Tabela 1- Média e desvio-padrão referentes ao peso, segundo o momento (dias) e grupo.

Grupo	Momentos				Media geral do grupo
	4	7	14	21	
Controle	193,7c B 15,1	162,6d C 15,6	230,7b C 24,6	301,2a A 31,5	222,0 56,6
Imipenem	233,7c A 29,0	271,4b A 57,5	297,2a A 48,4	322,4a A 44,6	281,1 55,9
Paracoxibe	255,5a A 24,1	200,1b B 23,2	262,8a B 31,7	247,0a B 25,4	241,3 35,7
Para+Imip	198,8b B 23,0	184,8b BC 16,8	254,7a BC 28,0	254,7a B 28,0	223,2 40,0
Médiageral do momento	220,4 34,3	204,7 52,2	261,3 41,4	281,3 45,4	241,9 53,4

Houve efeito da interação momento x grupo ($P < 0,001$)

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo.

Letras maiúsculas comparam médias de grupos em cada momento.

Com exceção dos animais do grupo paracoxibe, que apresentaram uma tendência para manutenção do peso préoperatório, os demais grupos apresentaram elevação do peso corpóreo até o final do período de observação (21º dia) em relação as aferições realizadas no 4º dia de observação.

4.2.. EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

4.2.1.EXAME MACROSCÓPICO

Todos os animais apresentaram bloqueio de epiploon e ou aderências de alças na área das anastomoses em todos os momentos da análise (Figura 22), cuja firmeza aumentou com progressão dos períodos de avaliação no pós-operatório (Figura 23).

A avaliação das anastomoses realizadas pela face mucosa foi semelhante nos 4 grupos estudados, variando apenas em relação ao momento estudado.

A-) Quarto dia de pós-operatório

As anastomoses tanto do cólon como do íleo terminal apresentaram crosta de fibrina ao longo da linha de sutura, com moderado edema da borda. Em alguns casos, observamos presença de fios de sutura (Figura 24).

B-) Sétimo dia de pós-operatório

Edema nas bordas da mucosa, adjacente à linha de sutura, onde quase sempre se verificava a presença de fios de sutura na luz intestinal (Figura 25).

C-) Décimo quarto dia de pós operatório

Havia menor edema na zona de anastomose e, raramente observam-se crostas residuais de fibrina e fios de sutura(Figura 26).

D-) Vigésimo primeiro dia de pós-operatório

A linha de sutura continuava elevada, mas sem edema, o aspecto mais endurecido sugeria depósito de tecido fibroso. Ocasionalmente se encontrava fios de sutura(Figura 27).

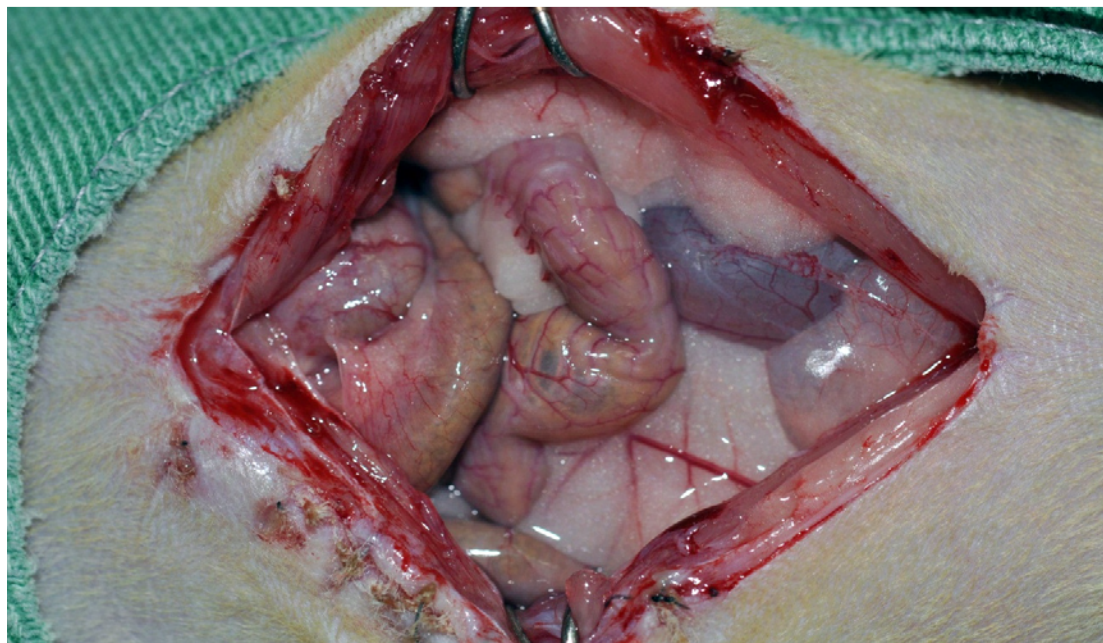


Figura 22 – Bloqueio entre alças intestinais



Figura 23 – Bloqueio e aderências sobre a anastomose

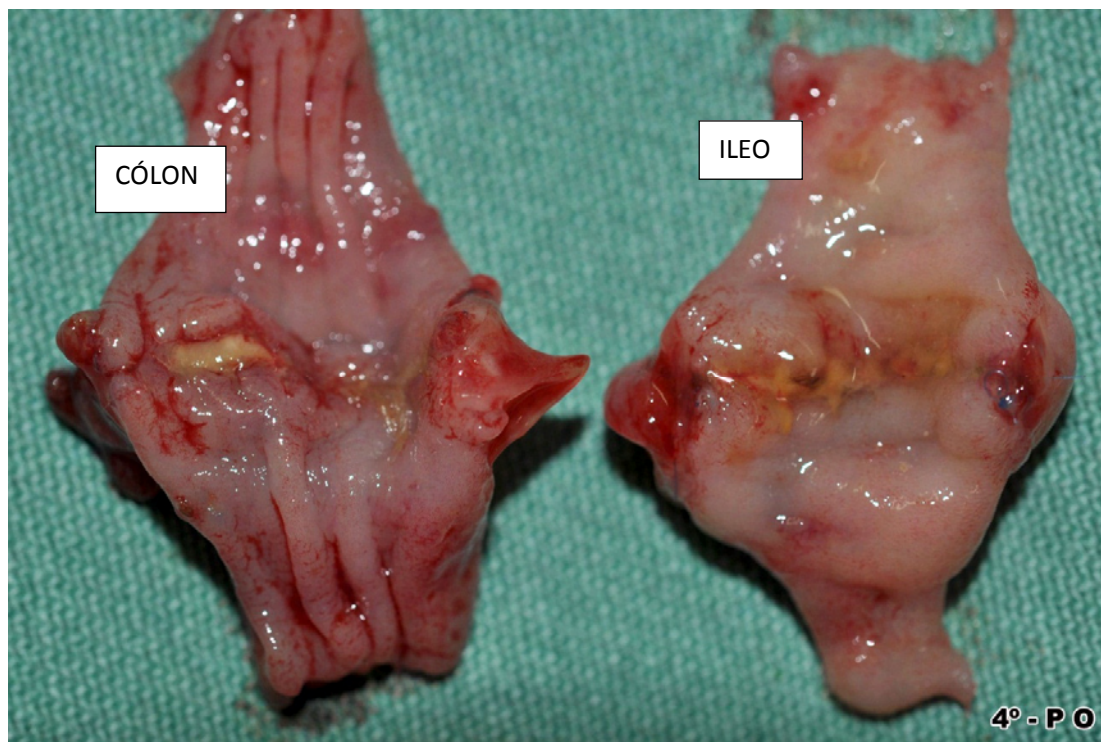


Figura 24 – Visão da anastomose pela face mucosa no 4º dia de pós-operatório

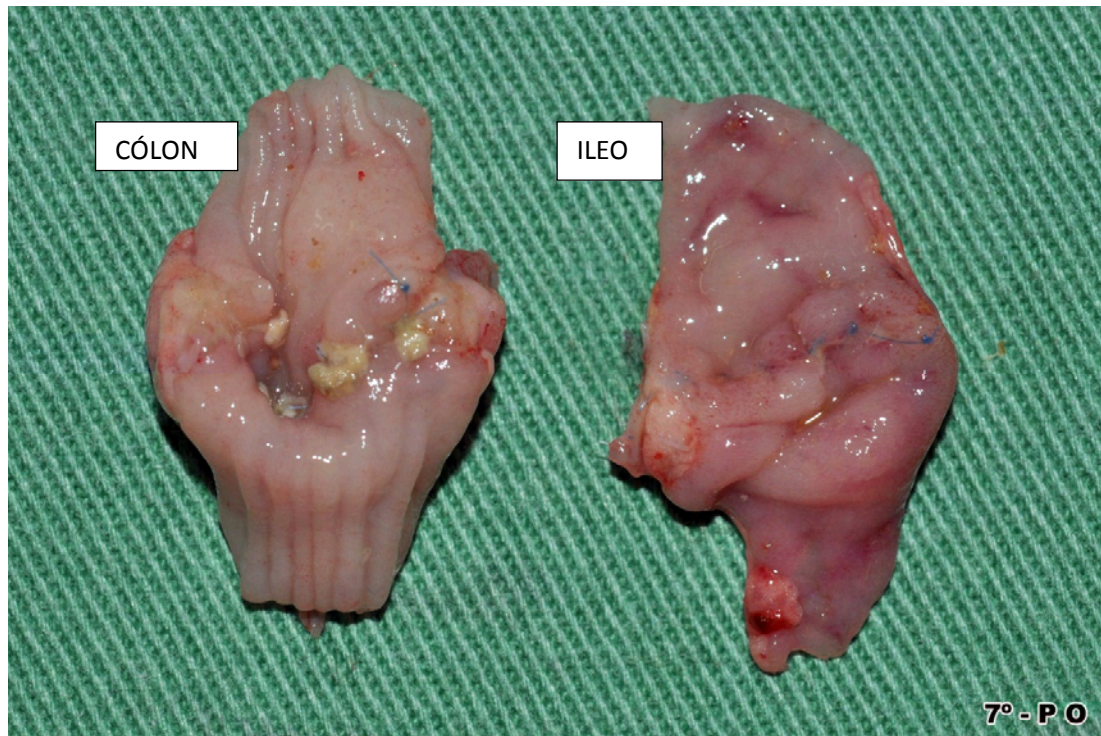


Figura 25 – Visão da anastomose pela face mucosa no 7º dia de pós-operatório



Figura 26 – Visão da anastomose pela face mucosa no 14º dia de pós-operatório



Figura 27 – Visão da anastomose pela face mucosa no 21º dia de pós-operatório

4.2.2.EXAME MICROSCÓPICO

O exame microscópico das alças intestinais apresentou diferenças quanto à regeneração mucosa, reação inflamatória, tecido de granulação e collagenogênese nos momentos estudados, porém não diferiu nas anastomoses de cólon e íleo terminal entre os diversos grupos

4.2.2.1.Regeneração mucosa- A regeneração epitelial na zona de anastomose estava ausente no 4º dia de pós operatório, foi parcial no 7º dia e quase completa no 14º e 21º dia de pós operatório

4.2.2.2.Reação inflamatória – Caracterizou-se, no 4º dia, por abundante exsudato neutrofílico junto às bordas da anastomose. No 7º dia havia moderada inflamação, de caráter predominantemente macrofágico, com áreas exudativas ao redor dos fios de sutura. Observou discreto infiltrado inflamatório mononuclear, restritos aos fios de sutura no 14º e 21º dia de pós operatório.

4.2.2.3.Tecido de granulação – No 4º dia de pós operatório observou-se proliferação de pequenos vasos, dispostos perpendicularmente às bordas da anastomose, com moderada quantidade de fibroblastos, macrófagos e pouca quantidade de fibras colágenas em meio ao edema intersticial. No 7º dia, os vasos neoformados apresentavam disposição perpendicular e centrípeta às

bordas da anastomose, com grande quantidade de fibroblastos, macrófagos e fibras colágenas, estas formando pontes entre as bordas da ferida. No 14º dia de pós operatório observou-se redução acentuada e progressiva do número de vasos, fibroblastos e macrófagos, sendo que a ferida nesse momento apresentava-se com grande quantidade de fibras colágenas e com as margens cirúrgicas muito próximas. No 21º dia observou-se completa epitelização da anastomose.

4.2.2.4. Colagenogênese – No 4º dia de pós operatório encontrou-se pequena quantidade de fibras cianófilas em meio a abundante edema junto aos vasos neoformados. No 7º dia e 14º dia de pós operatório observou-se redução do edema intersticial e aumento progressivo da quantidade de fibras colágenas, dispostas perpendicularmente aos vasos neoformados. As fibras colágenas apresentavam-se mais densas e estruturalmente organizadas no 21º dia.

As figuras de 28 a 35 mostram os detalhes microscópicos nos 4 momentos estudados nos 4 grupos experimentais.

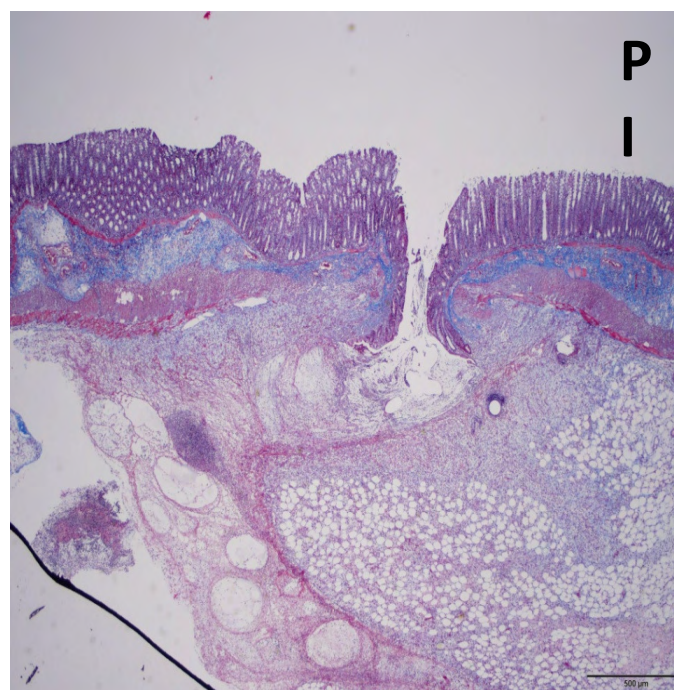
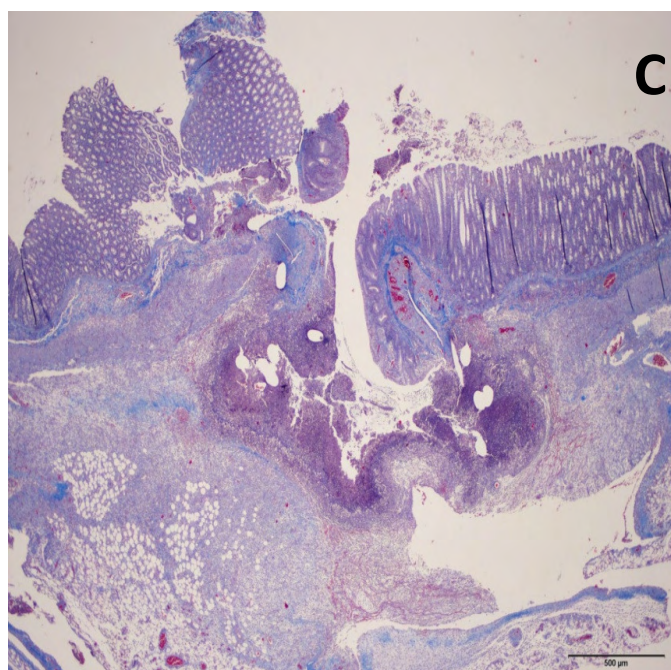
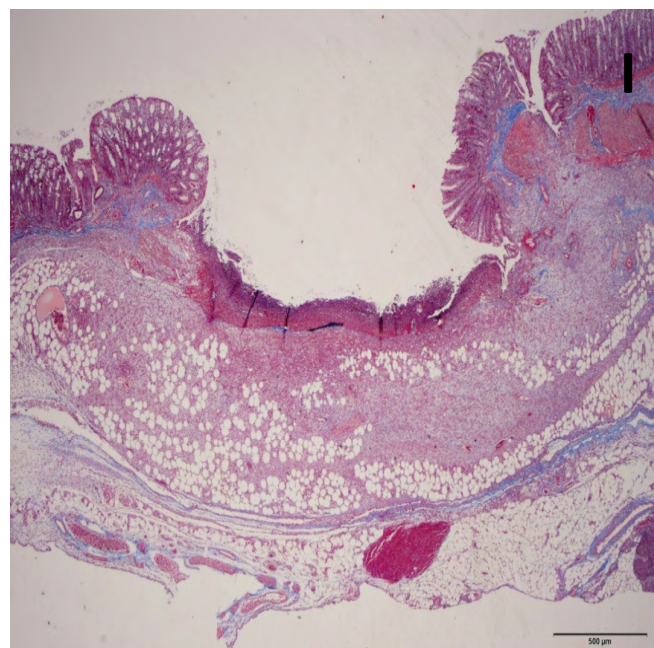


Figura 28 - Cólon 4º PO – Crosta de fibrina e leucócitos na incisão cirúrgica. Bloqueio do epiploon na base da lesão. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

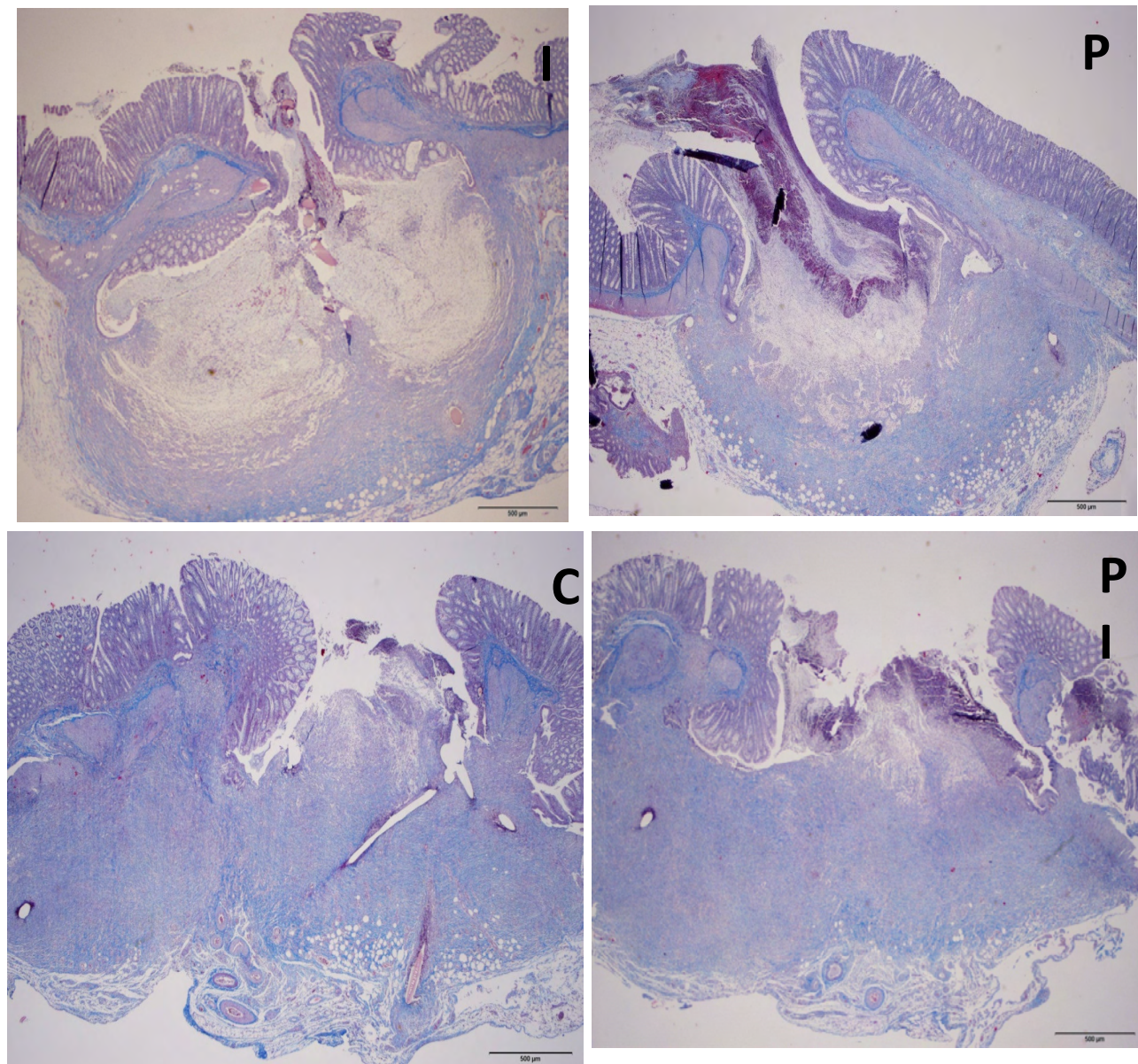


Figura 29 - Cólon 7º PO – Área da anastomose preenchida por tecido de granulação e fibras colágenas. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

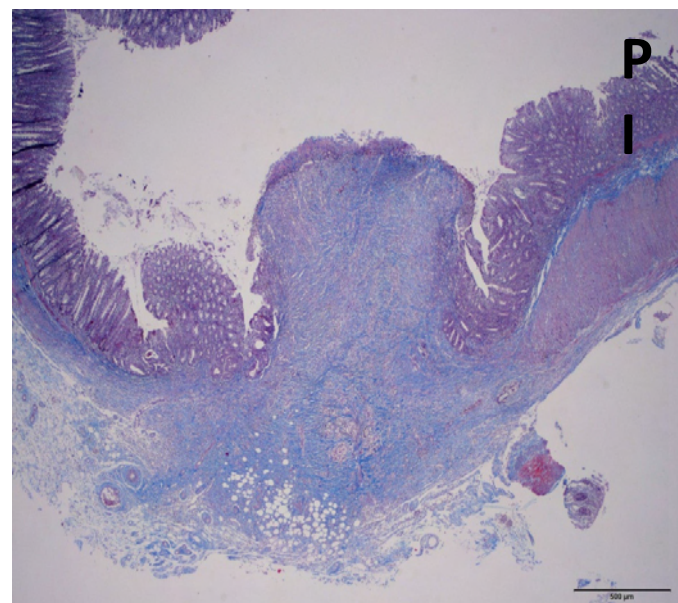
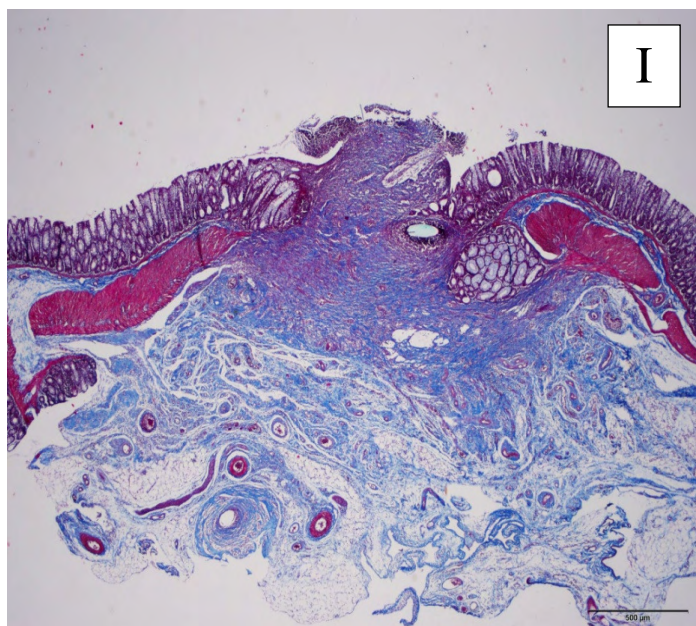
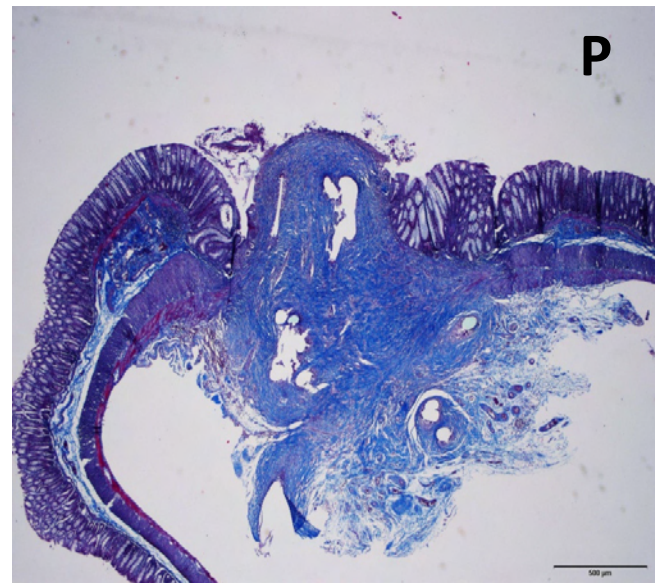
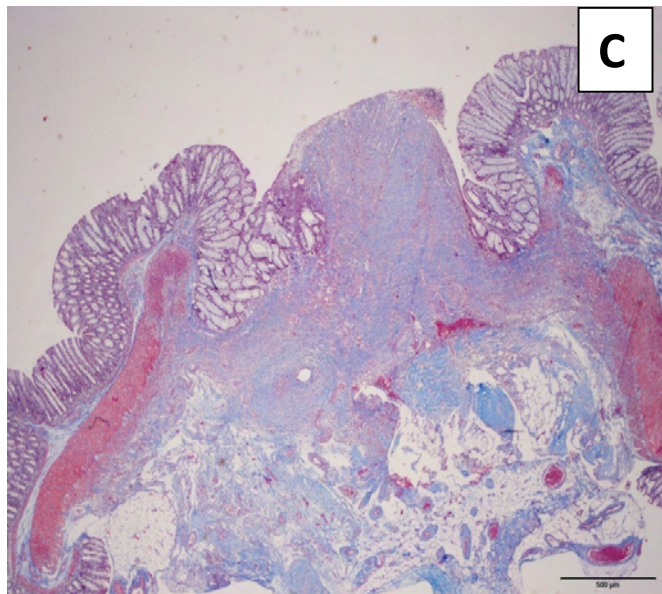


Figura 30 - Cólon 14° PO– Área da anastomose menor, com fibras colágenas mais densas. Regeneração nas bordas da lesão. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

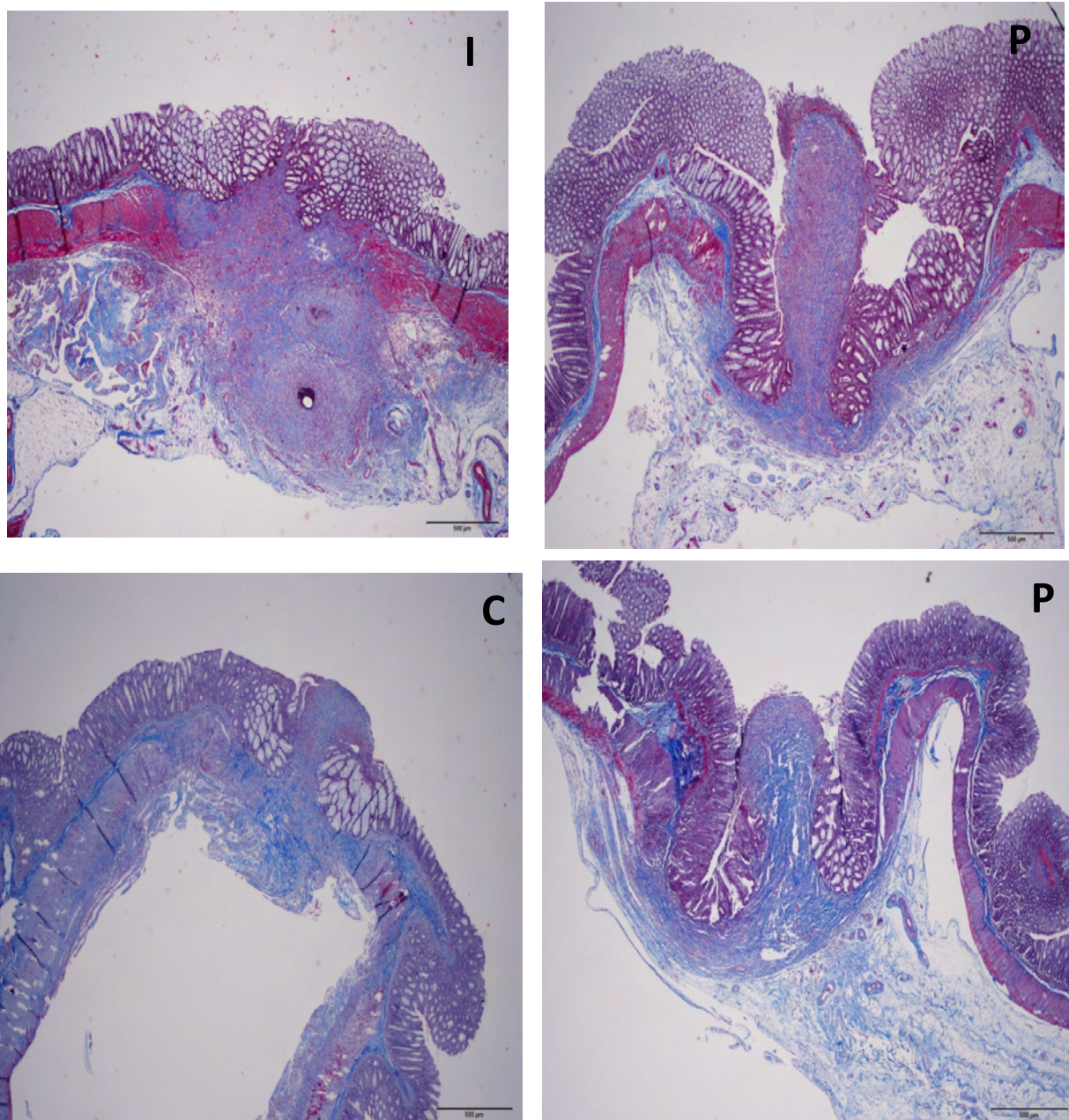


Figura 31 - Cólon 21° PO – Regeneração quase completa da mucosa. Bordas da incisão mais próximas. Colágeno denso na lesão. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

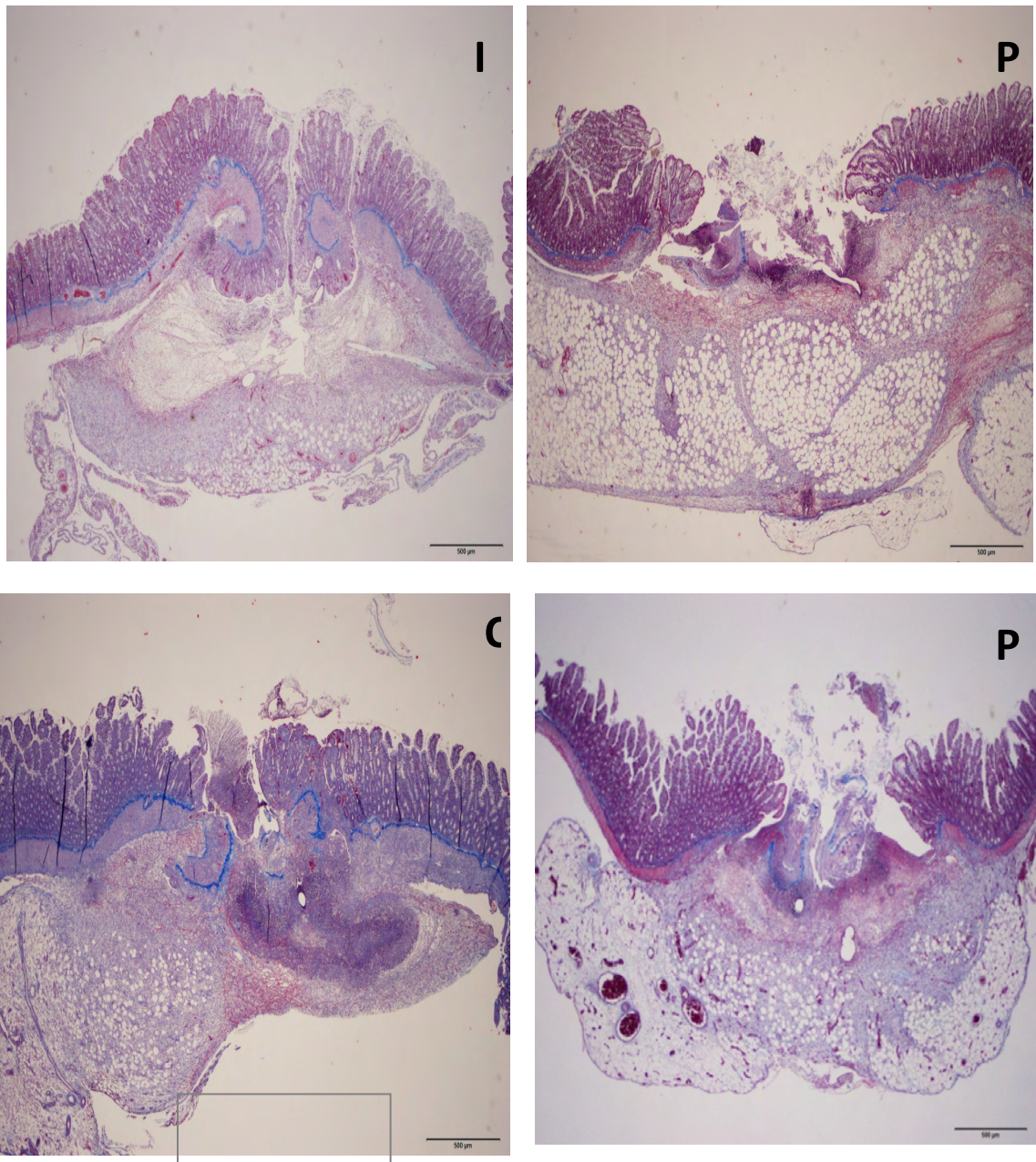


Figura 32 - Íleo 4º PO – Incisão cirúrgica com crosta de fibrina e leucócitos na base da lesão com bloqueio do epiploon. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

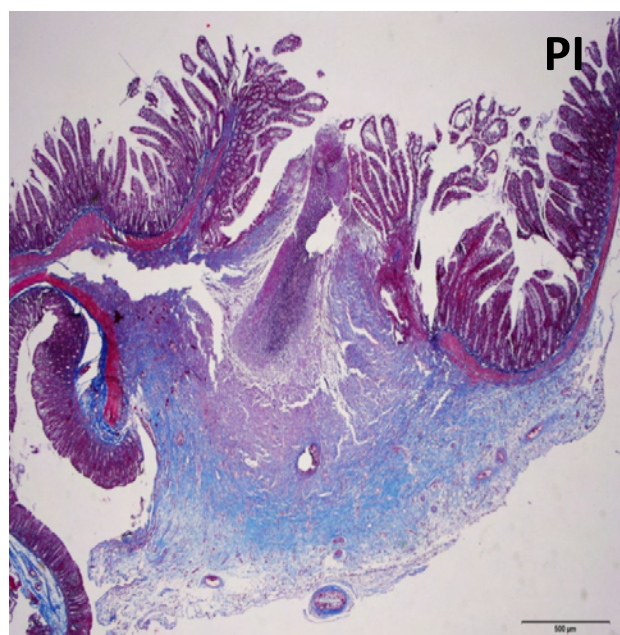
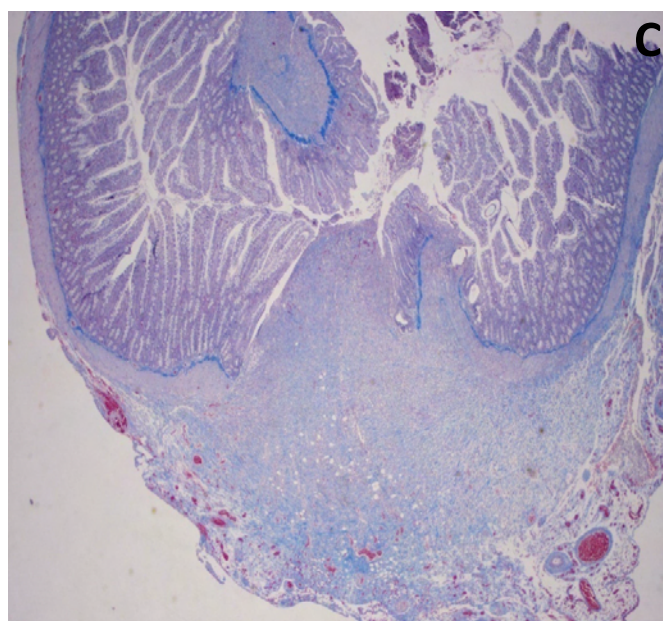
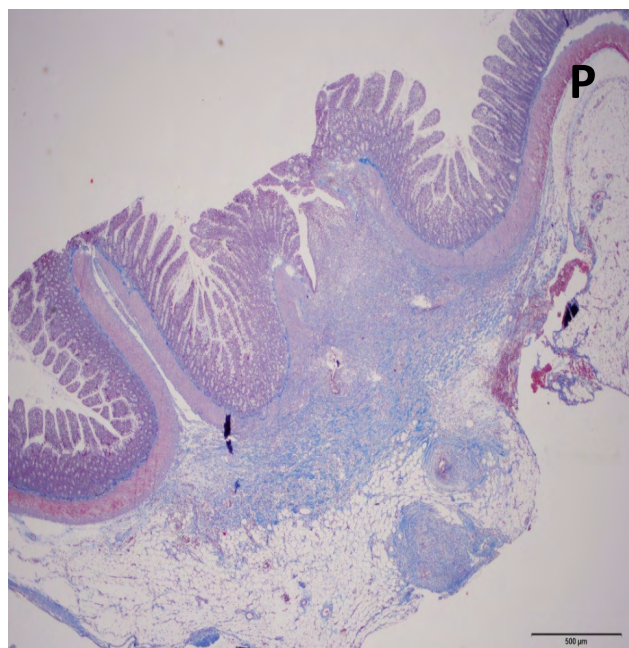
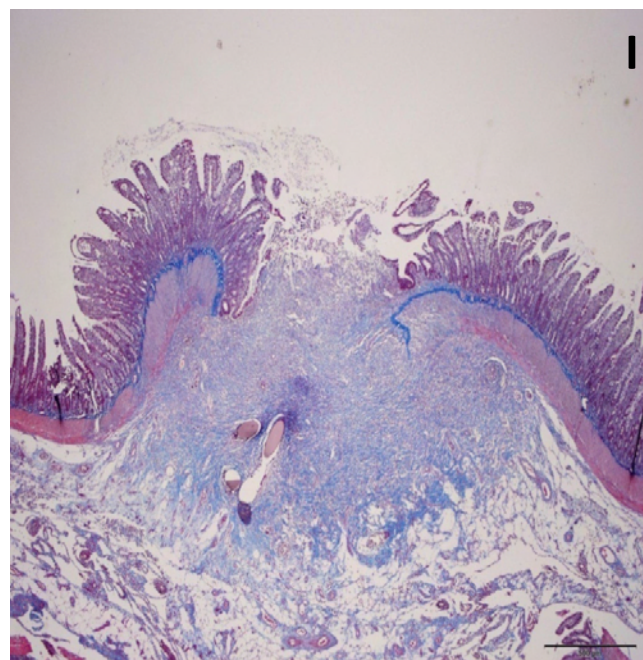


Figura 33 - Íleo 7º PO –Base da lesão com tecido de granulação e fibras colágenas que unem as bordas da anastomose. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

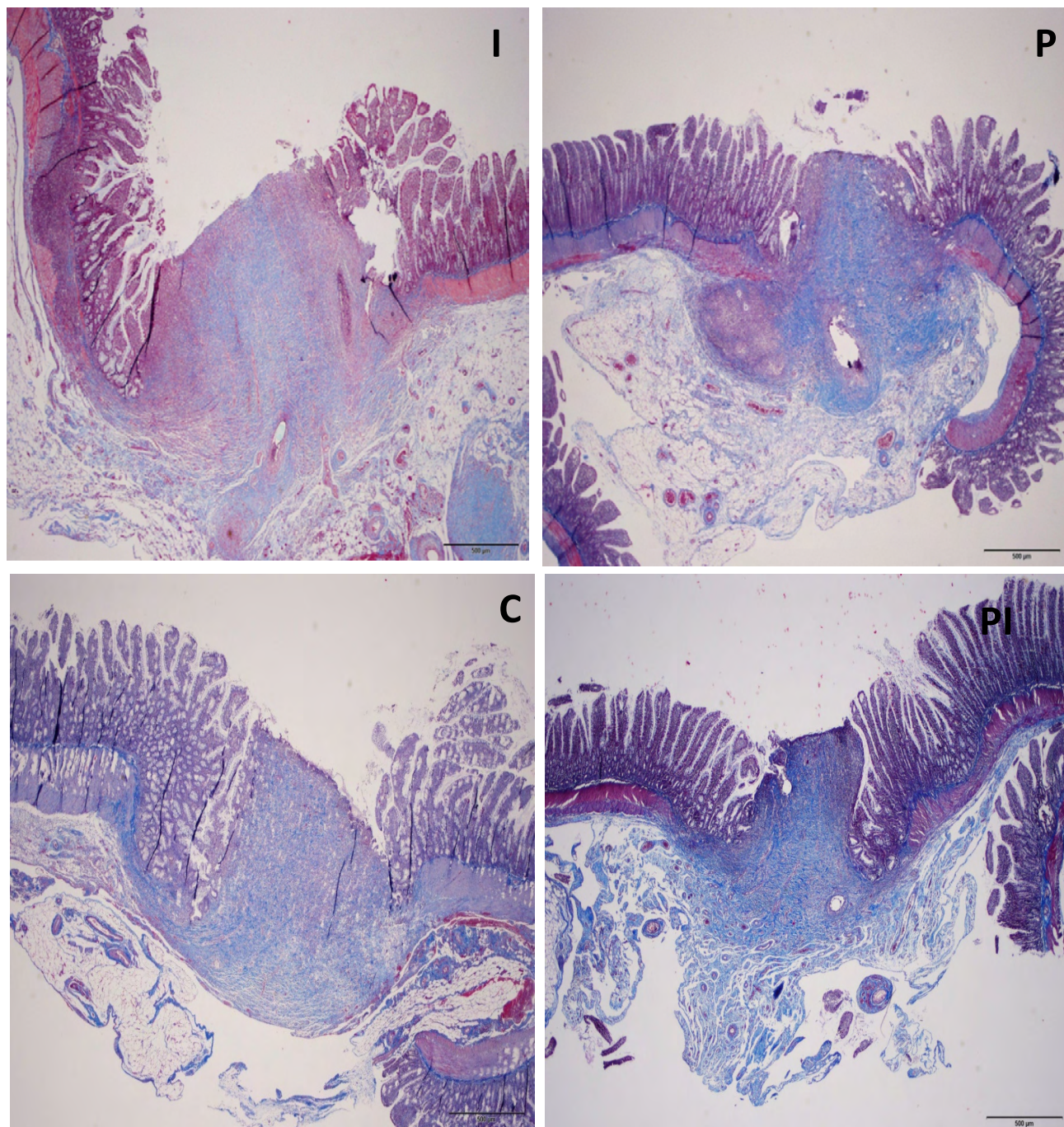


Figura 34 - Íleo 14º PO– Área da anastomose menor, com fibras colágenas mais densas. Regeneração nas bordas da lesão. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

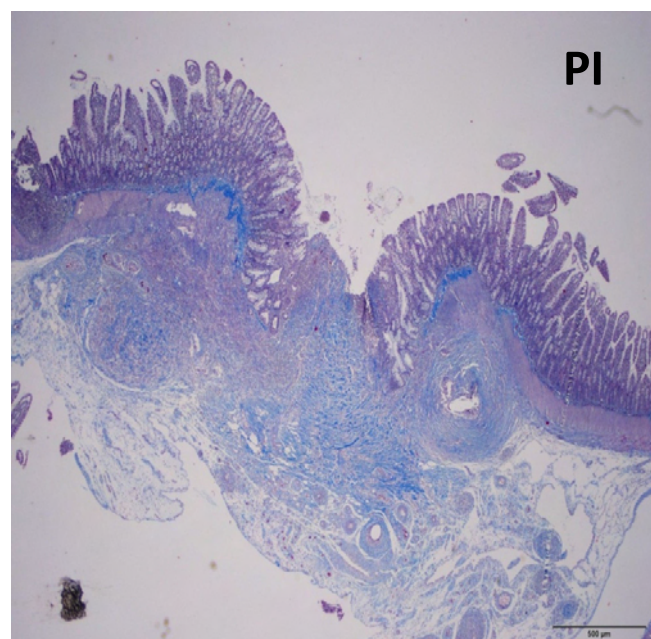
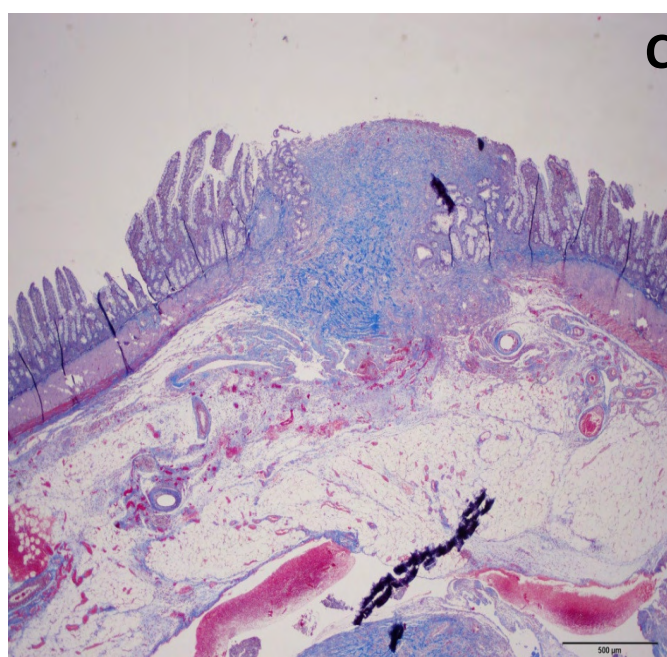
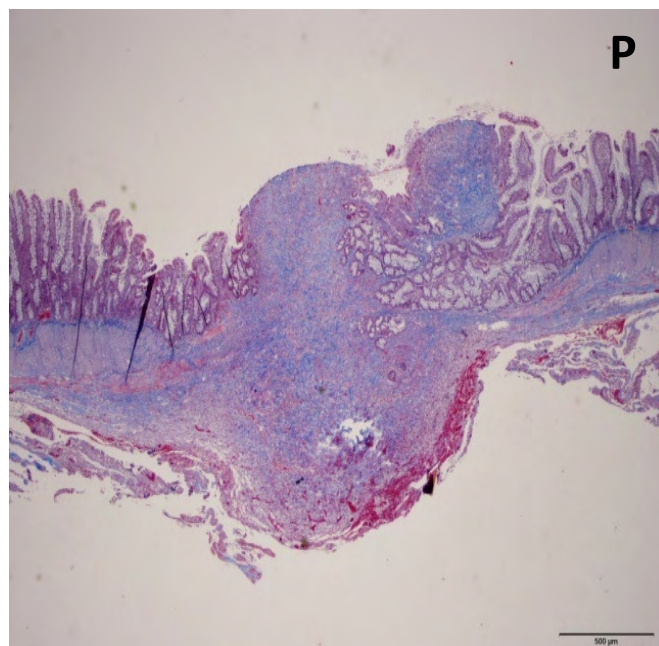
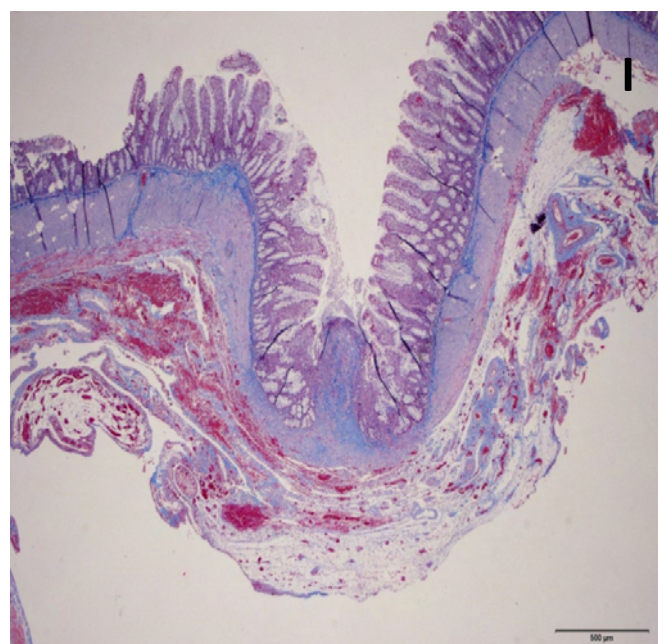


Figura 35 - Íleo 21° PO –Colágeno denso na área da anastomose. Regeneração quase completa da mucosa. Masson 20X.

(I = Imipenem, P = Paracoxibe, C = Controle, P I = Paracoxibe + Imipenem)

4.3.MEDIDA DA FORÇA DE RUPTURA

Os valores das medidas da força de ruptura obtidos nos diferentes grupos estão representados nas Tabelas 2 e 3 e a representação gráfica dos valores nas figuras 36 e 37.

Tabela 2. Média e desvio-padrão referentes à força de ruptura no cólon, segundo momento (dias) e grupo

Grupo	Momentos				Médiageral do grupo
	4	7	14	21	
Controle	203,3b A 46,1	254,3b A 67,4	364,2a A 105,5	401,0a A 135,3	305,7 123,2
Imipenem	163,6b AB 39,6	193,0b AB 58,4	211,8b B 67,3	323,3a B 82,8	222,9 87,4
Paracoxibe	139,3c B 38,5	170,4bc B 50,8	202,9b B 79,7	299,9a B 89,7	203,1 90,1
Para+Imip	193,4b AB 44,5	215,1b AB 65,3	321,8a A 93,2	342,9a AB 107,3	268,3 103,1
Médiageral do momento	174,9 48,6	208,2 67,3	275,2 110,8	341,8 110,3	250,0 109,0

Houve efeito da interação momento x grupo ($P=0,026$)

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras maiúsculas comparam médias de grupos em cada momento

Os valores da média da força de ruptura no cólon aumentaram do 4º ao 21º dia de pós operatório nos quatro grupos estudados, sendo estatisticamente significativa entre esses dois momentos (Letras minúsculas).

Quando se comparou os mesmos momentos entre os quatro grupos (Letras maiúsculas) observou-se que o grupo paracoxibe apresentou valores médios de força de ruptura estatisticamente menores que os valores do grupo controle nos dias 4,7,14 e 21 após a cirurgia. Os valores das médias da força de ruptura dos grupos imipenem e imipenem + paracoxibe foram semelhantes, porém apresentaram uma tendência de serem maiores que os valores do grupo paracoxibe.

A representação esquemática das médias obtidas das forças de ruptura no cólon nos diferentes grupos e momentos esta representada na figura 36.

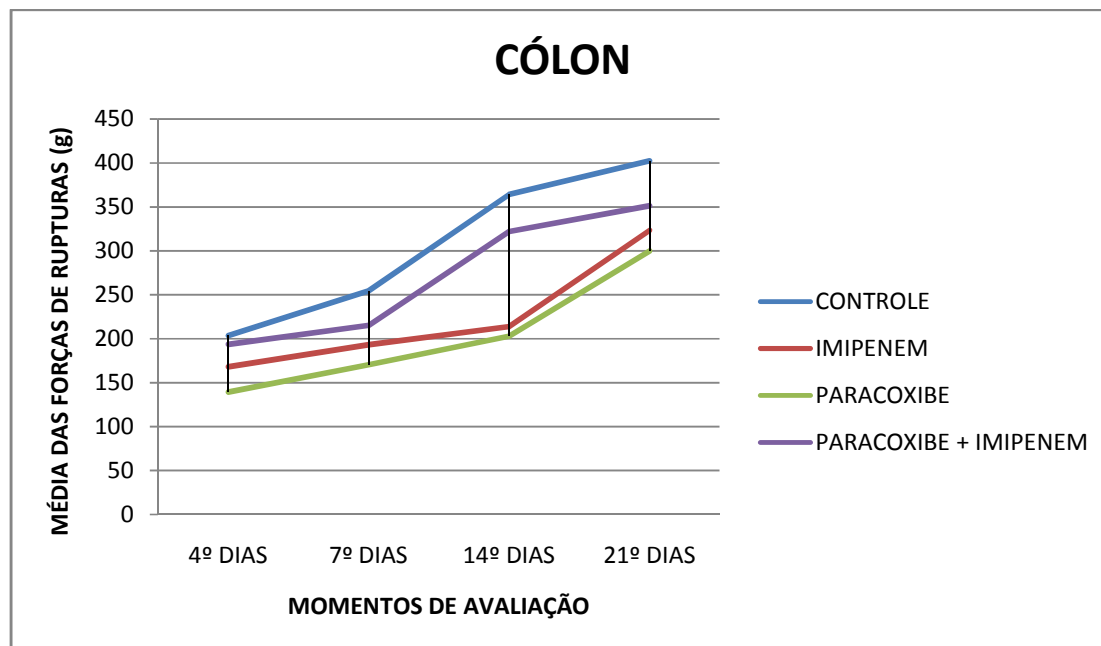


Figura 36– Média das forças de ruptura no cólon nos quatro grupos de acordo com o 4º, 7º, 14º, 21º dia de pós-operatório.

Tabela 3- Média e desvio-padrão referentes à força de ruptura no íleo, segundo momento (dias) e grupo

Grupo	Momentos				Médiageral do grupo
	4	7	14	21	
Controle	76,3b	129,8b	243,6a	251,0a	175,2
	A	A	A	A	
	26,8	48,6	54,8	40,2	86,6
Imipenem	51,1c	99,9b	213,6a	223,5a	
	A	AB	AB	AB	147,6
	19,5	20,2	54,0	72,8	87,9
Paracoxibe	51,5b	87,6b	184,3a	212,5a	
	A	B	B	B	134,0
	21,6	17,4	62,3	48,7	78,5
Para+Imip	66,7c	114,9b	211,8a	244,4a	159,4
	A	AB	AB	AB	
	24,6	27,6	60,5	66,7	86,5
Médiageral do momento	61,4	108,1	213,3	232,8	154,1
	25,2	34,4	60,7	59,6	85,9

Houve efeito da interação momento x grupo ($P=0,026$)

Letras minúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras maiúsculas comparam médias de grupos em cada momento

Os valores da média da força de ruptura no íleo aumentaram do 4º ao 21º dia de pós operatório nos quatro grupos estudados, sendo estatisticamente significativa entre esses dois momentos (Letras minúsculas).

Quando se comparou os mesmos momentos entre os quatro grupos (Letras maiúsculas) observou-se que o grupo paracoxibe apresentou valores médios de força de ruptura estatisticamente menor que as médias do grupo controle nos 7º, 14º e 21º dias de pós operatório. Os valores das médias da força de ruptura dos grupos imipenem e imipenem + paracoxibe foram menores que as médias do grupo controle, porém sem diferenças significantes. O grupo paracoxibe + imipenem apresentou médias de força de ruptura maiores que os grupos paracoxibe e imipenem, porém sem diferenças significantes.

A representação esquemática das médias obtidas das forças de ruptura no íleo nos diferentes grupos e momentos está representada na figura 37

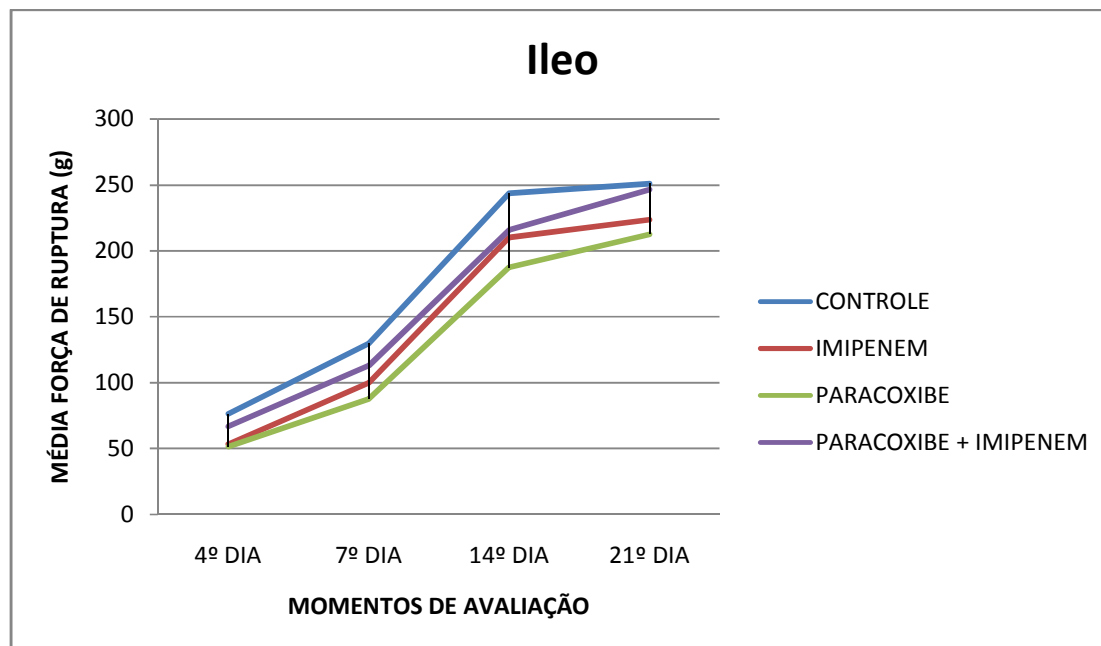


Figura 37 – Média das forças de ruptura no íleonos quatro grupos de acordo com o 4º, 7º, 14º, 21º dia de pós-operatório.

5.DISSCUSSÃO

Diversos fatores podem influenciar os resultados imediatos e tardios das cirurgias que envolvem anastomoses gastrointestinais, entre os quais podem ser referidos fatores sistêmicos (idade avançada, neoplasias, desnutrição, anemia, hipovolemia, etc.) ou locais (vascularização inadequada, infecção, hematomas, tensão nas anastomoses, etc.).

As deiscências das suturas invariavelmente aumentam a morbidade e mortalidade pós-operatória, o que ressalta a importância dos estudos sobre os fatores que possam influenciar as várias etapas da evolução do processo de cicatrização intestinal.

Como já referido anteriormente, na fase inflamatória, considerada a primeira etapa do processo de cicatrização, ocorre a quimiotaxia de células polimorfonucleares para o sítio da lesão, fato este considerado essencial, haja vista o grande conteúdo bacteriano presente na luz intestinal.

A extensa invasão bacteriana no sítio de reparo de uma anastomose pode ser um fator predisponente para o comprometimento do processo de cicatrização, provavelmente secundário a grande migração e ativação de células polimorfonucleares pelos microrganismos. Estas são as células dominantes nas primeiras 24 horas, responsáveis pela degradação posterior do tecido colágeno (Hendriks T. e col, 1985).

A atividade da collagenase nos granulócitos dos polimorfonucleares tem sido implicada no aumento da quebra do tecido colágeno e retardo do processo de cicatrização das anastomoses. (Sibel e col, 2008)

O uso do Imipenem, um antibiótico de largo espectro com atividade bactericida contra bactérias gram positivas, gram negativas e bacteroides poderia diminuir a concentração bacteriana no sítio das anastomoses e consequentemente reduzir a migração de PMNLs.

Apesar da avaliação morfométrica do infiltrado celular não ter sido realizado neste estudo, as características subjetivas do infiltrado inflamatório nos tecidos avaliados pela coloração com HE entre os grupos com e sem o uso do Imipenem foram semelhantes.

No entanto, os valores da força tensil necessária para a ruptura das anastomoses tanto do íleo quanto do cólon demonstraram uma tendência de serem maiores com o uso do Imipenem quando utilizado isoladamente ou em associação com Paracoxibe quando comparados aos animais tratados exclusivamente com Paracoxibe e semelhantes quando comparado ao grupo controle.

A ausência de deiscências no grupo tratado exclusivamente com Imipenem e das diferenças anteriormente referidas, apesar de não serem estatisticamente significativas, poderiam reforçar a hipótese de um possível benefício do uso de antibióticos

profiláticos em cirurgias que envolvem anastomoses intestinais, considerando-se especificamente o parâmetro força de ruptura.

Paradoxalmente, as deiscências das suturas ocorreram nas anastomoses ileais nos animais tratados com Paracoxibe/Imipenem (8,7%), a semelhança do grupo tratado com Paracoxibe (13%).

A utilização do preparo mecânico do cólon e de antibióticos visando a remoção do material fecal sólido e conseqüentemente a diminuição do conteúdo bacteriano tem sido amplamente debatido, com vários estudos tendo demonstrado resultados semelhantes sobre a incidência de fistulas e infecção ou maiores complicações com a utilização dos protocolos de limpeza mecânica do cólon no pré-operatório de cirurgia coloretal.

Em recente metanálise realizada por SLIM e col, em 2004, constatou-se que o preparo intestinal pré-operatório não tem relação com a cicatrização colônica, com possibilidade ainda de aumento do risco de fístula no pós-operatório, posteriormente confirmado por BUCHER e col,(2005),Guenaga(2005), Constant(2007)

A segunda fase da cicatrização é caracterizada pela proliferação fibroblástica, responsável pela produção do tecido colágeno e por estabelecer a estrutura da matriz extracelular dos tecidos neoformados.

Esta fase está estritamente relacionada a migração do tecido colágeno para a área da anastomose (Savage, 1998), cuja estrutura proteica e sua concentração principalmente na submucosa da parede do cólon, confere a força tensil na parede do órgão.

Drogas anti-inflamatórias não esteroidais tem sido utilizadas de rotina no tratamento da dor e da inflamação no período pós-operatório em inúmeros procedimentos cirúrgicos nas diferentes especialidades.

Estudos experimentais têm avaliado os efeitos biomecânicos destas drogas há vários anos, ainda com resultados controversos relacionados principalmente sobre a qualidade dos efeitos anti-inflamatórios / analgésicos, com efeitos dependentes do local de tratamento, com a duração / dosagem e de seus efeitos adversos sobre outros sistemas (Ferry, 2011).

A ação exercida por estas drogas na fase inflamatória do processo de cicatrização, pela inibição da ciclooxigenase, enzima responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, diminuirá a resposta inflamatória inicial com possível interferência sobre a cicatrização.

A ciclooxigenase é constituída por duas isoformas com características químicas e funções diferentes e bem definida (Sirois & Richards, 1992; Davies & Skjodt, 2000; Graham, 2002).

A ciclooxigenase um (COX1), considerada constitutiva, esta presente na maioria dos tecidos e a ciclooxigenase dois (COX2), induzida ou up-regulada principalmente por estímulos próinflamatórios ou miogênicos. Está ligada à produção de elementos pró – inflamatórios como Interleucina um (IL-1), fator de necrose tumoral (FNT- α) e outros (Lipskye col.,, 2000; Simon, 2001; Diaz, 1998).

O surgimento dos inibidores específicos da COX-2 permitiu uma ação específica na cascata de ativação da resposta inflamatória, sem os efeitos sobre os mecanismos da homeostase normal mediada pela ação da COX-1, responsável pelas alterações sistêmicas (ulceras gástricas, sangramentos) desencadeadas por outras drogas anti-inflamatórias não-esteroidais previamente utilizadas (Cahllil, 2004).

Vários trabalhos experimentais, inclusive em nosso meio, demonstraram que os inibidores não seletivos da COX, como o diclofenaco, pode aumentar a incidência de deiscências e fistulas no pós-operatório de anastomoses intestinais (Verderese 1995, Minossi 1996 e 1998, Goncalves Jr 2000). Ocorreu uma redução significativa da força de ruptura de segmentos intestinais nos animais previamente tratados quando comparados aos controles.

Entretanto, estudos experimentais prévios sugerem que a atividade colagenolítica não está comprometida com o uso de inibidores não seletivos da COX no pós-operatório de anastomoses colônicas (Souza 1991), sugerindo que as alterações nas fases iniciais da cicatrização não são decorrentes de alterações do metabolismo do colágeno.

O possível valor da COX-2 no metabolismo pós-operatório precoce do colágeno tem sido sugerido em vários trabalhos (Syke cols2001, Hingh e cols 2002).

Mais recentemente, Hingh 2006 demonstrou que o celecoxibe, um inibidor específico da COX-2, não afeta a concentração de hidroxiprolina em anastomoses realizadas tanto no íleo quanto no cólon; porém, as deiscências das suturas com fistulas foram observadas somente nas anastomoses ileais. Na avaliação da atividade das MMPs (Matrix Metalloproteinase Activity), liberadas e ativadas por estímulo da COX-2, demonstrou-se diminuição significativa da atividade nas anastomoses ileais com altas doses de Celecoxibe, porém sem influência significativa nas anastomoses do cólon.

Neste estudo, a semelhança dos resultados observados por Hingh e cols, as deiscências das suturas ocorreram entre o 4º e 8º dia de pós-operatório apenas nas anastomoses ileais, sendo semelhante nos animais tratados com Paracoxibe e Paracoxibe/Imipenem (13% e 8,7% respectivamente).

Estes resultados reforçam a hipótese de que o Paracoxibe influencia adversamente a cicatrização das anastomoses ileais, avaliadas neste estudo pela incidência maior de fistulas e indiretamente pela menor força tensil ao nível das anastomoses em relação ao grupo não tratado.

Excluindo-se os animais que evoluíram ao óbito decorrente de fistulas, que não puderam ser submetidos a avaliação da força tensil nas anastomoses, os valores das forças de ruptura no íleo foram semelhantes entre os grupos no 4º dia de pós-operatório. Entretanto, estes valores foram estatisticamente menores nos dias 7, 14 e 21 no grupo Paracoxibe quando comparados ao grupo controle.

No cólon, a força necessária para ruptura foi estatisticamente menor nos animais tratados com Paracoxibe quando comparado ao grupo controle em todos os períodos analisados.

Em condições normais, os valores da força necessária para ruptura nas anastomoses são menores no íleo quando comparado ao cólon. Porém, a elevação destes valores foi observada durante todos os períodos de avaliação, tanto no íleo quanto no cólon provavelmente decorrente da maturação e remodelação da ferida operatória, o que resultará na manutenção das extremidades seccionadas unidas e dependentes não apenas pelos fios de sutura utilizados (Peacock, 1976).

Segundo Perez e col, (2005), a cicatrização intestinal pode ser avaliada pela aferição da força de ruptura da anastomose ou pela quantificação do tecido colágeno.

Do ponto de vista biomecânico, o processo de reparação tecidual pode ser avaliado tanto pela força de ruptura longitudinal, utilizada neste estudo, quanto pela pressão radial de ruptura(Thompson e col., 2006). A força de ruptura longitudinal é a medida da resistência da parede intestinal a forças aplicadas em sua direção longitudinal(Mansson e col., 2002), enquanto a pressão radial de ruptura, também conhecida como força de explosão, mede a resistência da parede intestinal ao aumento da pressão intraluminal (Weiber e col., 1994).

A força longitudinal é determinada pela qualidade e quantidade das fibras colágenas. Nos três primeiros dias apos o trauma reflete principalmente a resistência oferecida pelos fios de sutura(Cahill e col., 2004), sendo baixa pela avaliação por qualquer um dos métodos supracitados devido à ação da colagenase(Thompson e col, 2006). Com a evolução do processo da cicatrização, há um aumento progressivo da resistência tecidual, proporcional à produção de colágeno pelo tecido.

A diminuição na força de ruptura durante os primeiros dias após a confecção de uma sutura, tanto longitudinal quanto radial, não é consenso na literatura.

Mansson e col, (2002), não constatou diminuição na força radial de ruptura nos primeiros dias do processo de cicatrização de anastomoses em ratos, mas um au-

mento progressivo desta, diretamente proporcional ao aumento de neutrófilos no sítio em reparação.

A crítica na literatura quanto à sensibilidade da força de ruptura longitudinal nos primeiros dias de pós-operatório se deve ao fato de que a mesma não se altera neste período, mantendo-se constante e com aumento progressivo a partir do 4º dia(Weiber e col, 1994; Manson e col, 2002).

Esse fenômeno não é completamente entendido, ocorrendo, provavelmente, pelo fato desta medida ser a expressão de técnica cirúrgica empregada na confecção da anastomose(Manson e col, 2002).

A aferição da força longitudinal de ruptura tem sido criticada pela dificuldade em se aplicar a mesma força em toda a circunferência do cólon(Nelsen & Anders, 1966).

A pressão de ruptura radial também tem sido questionada pela dificuldade de comparação entre os diversos estudos, devido à falha de padronização com que as anastomoses são insufladas (Nelsen & Anders, 1966) e também se essa aferição deve ser realizada *in situ* ou com o segmento a ser estudado fora da cavidade abdominal(Hendriks & Mastboom, 1990).

Desta forma, várias são as variáveis encontradas nos estudos que envolvem a cicatrização de anastomoses gastrointestinais, relacionadas principalmente com a me-

todologia empregada, tipos de fármacos utilizados e da duração do tratamento preconizado.

Com relação a duração do tratamento, é difícil correlacionar o tempo de tratamento entre ratos e humanos, mas, tem sido sugerido que devido a diferenças entre as taxas de metabolismo, uma semana em ratos poderia corresponder a um mês em humanos.

A maioria dos estudos experimentais preconizaram o uso das drogas antiinflamatórias por 4 dias (Neuss e cols= Valdecoxib por 7 dias; Cahil e cols= Rofecoxib por 7 dias; Hingh e cols= Celecoxibe por 3 e 5 dias; Esen e colsna avaliação de vários antiinflamatórios de ação não seletiva por 3 e 7 dias; este estudo= Paracoxibe por 4 dias).

Apesar da semelhança com relação à duração do tratamento entre os diferentes protocolos, este estudo se diferencia dos demais com relação à duração do período de observação por ate 21 dias, o que permitiu a observação de fenômenos tardios relacionados a força tensil de ruptura de anastomoses intestinais.

Mesmo com as criticas relacionadas aos estudos realizados com maior tempo de observação, tendo em vista que os resultados tardios de uma anastomose dependem fundamentalmente da fase inflamatória inicial, nossos resultados demonstraram que os animais tratados com Paracoxibe apresentaram menor força tensil de ruptu-

ra tanto no íleo quanto no cólon no 14º e 21º dias quando comparado ao grupo controle.

Estes resultados poderiam permitir a afirmação de um possível efeito cumulativo do Paracoxibe, que somente seria confirmado pela avaliação dos níveis teciduais da droga, não realizado neste estudo.

Os resultados contraditórios encontrados nos estudos com os diferentes inibidores seletivos da COX-2 provavelmente são decorrentes dos parâmetros individuais de cada droga, como taxa de absorção, bioavaliabilidade e tempo de vida media.

Entre estes podemos citar maior incidência de fistulas nas anastomoses do íleo e não do cólon com o uso do Celecoxib nos estudos de Hingh e cols; mais fistulas no cólon com o uso do Rofecoxib nos estudos de Cahill; ausência de efeitos nos estudos sobre o cólon com o uso do Valdecoxibos estudos de Neuss e colse mais fistulas no íleo com o uso do Paracoxibe no presente estudo.

Estas observações provavelmente são decorrentes de diferenças no metabolismo e de interação com outras drogas, além de uma possível ação diferenciada no processo de cicatrização. (Hingh e cols 2006).

Estudos mais complexos a nível molecular ainda são necessários para definitivamente estabelecer o valor individual de cada um dos inibidores seletivos da COX-2 no pós-operatório de cirurgias gastrointestinais.

Baseado nos resultados observados neste estudo, concluímos que o inibidor seletivo da COX-2 Paracoxibe adversamente afeta as anastomoses no íleo terminal de ratos, demonstrado tanto pela presença de fistulas quanto pela diminuição da força de ruptura das anastomoses. A associação de Paracoxibe com o antibiótico Imipenem não diminuiu a incidência de fistulas, porém aumentou os valores da força necessária para ruptura das anastomoses tanto no íleo quanto no cólon.

6.CONCLUSÃO

1. O uso de Paracoxibe adversamente afeta as anastomoses no íleo terminal de ratos, demonstrado tanto pela presença de fistulas quanto pela diminuição da força de ruptura das anastomoses.
2. A associação de Paracoxibe com Imipenem não diminuiu a incidência de fistulas, porém aumentou os valores da força necessária para ruptura das anastomoses tanto no íleo quanto do cólon.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, A.A.P. **Efeito do paracoxibe no intestino delgado e cólon de rato. Análise morfológica e da força de ruptura.** Botucatu, 2006. 112p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

BEEHRLE, D.M., EVAN, D. A review of NSAID complications: gastrointestinal and more. **Lippincott's Prim. Care Pract.**, v. 3, p. 305-15, 1999.

BUCHER, P., GERVAZ, P., SORAVIA, C., MERMILLOD, B., ERNE, M., MOREL, P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery.**Br J Surg** 2005; 92:409-14.

CAHILL, R.A., SHEEHAN, K.M., SCALON, R.W., MURRAY, F.E., KAY, E.W., REDMOND, H.P..Effects of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity.**Br J Surg** 2004; 91: 1613-18.

CONSTANTINO, D.H.J. **Efeito do tratamento com idometacina e paracoxibe na evolução do tumor solido de Ehrlich**, 2005. 60p(Mestrado) – Faculdade de medicina. Universidade Estadual Paulista.

CONTANT, C. M., HOP, W. C. J., van't SANT, H. P., e col., Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicenter randomized trial. **Lancet** 2007;370:2112-7.

CROFFORD, L.J., LIPSKY, P.E., BROOKS, P., ABRAMSON, S.B., SIMON, L.S., VAN DE PUTTE, L.B.A. Basic Biology and Clinical application of specific-cyclooxygenase -2 inhibitor. **Arthritis Rheum.**, v. 43, p. 4-12, 2000.

CURI, P.R. **Metodologia e análise da pesquisa em ciência biológicas**. Botucatu: Tipomic, 1997. 263p.

DAVIES, N.M., SKJODT, N.M. choosing the right nonsteroidal anti-inflammatory drug for the patient: a pharmacokinetic approach. **Clin. Pharmacokinetic.**, v. 38, p. 377-92, 2000.

DIXON WJ, MASSEY JUNIOR FJ. Introduction to statistical analysis. **3ed**,
New York: McGrawhill, 1969, p39.

ERSEN, E., SUCULLUA, I., SINAMB, H., KÜÇÜKODACIC, Z., FILIZA, A.
I., YUCELA, E., AKINA, M. L. The effects of non-steroid anti-inflammatory
drugs on healing of colonic anastomosis in rats. **Eastern Journal of Medicine**
13 (2008) 13 -18

FERREIRA, S.H., MONCADA, S., VANE, J.R. Indomethacin and aspirin abolish
prostaglandin release from spleen. **Nature**, v.231, p. 237-9, 1971.

FERRY, S. T., DAHNER, L. E., AFSHARI, H. M. and WEINHOLD, P. S. The
Effects of Common Anti-Inflammatory Drugs on the Healing Rat Patellar Ten-
don. Downloaded from ajs.sagepub.com at HAM-TMC LIBRARY on Jan-
uary 12, 2011

FITZGERAID, G.A., PATRONO, C. The coxibs, selective inhibitors of cyc-
looxygenase 2. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 433-41, 2001

FUNK, C.D., FUNK, L.B., KENEDY, M.E., PONG, A.S. FITZGERALD, G.A. Human platelet/erythleukemia cell prostaglandin G/H synthase: DNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. **FASEB J.**,V. 5, P. 2304-12, 1991.

GONÇALVES JR., I.G. **Ação do diclofenaco de sódio e/ou Imipenem na mucosa intestinal de ratos. Estudo biomecânico e anatomopatológico.** Botucatu,2000. 117p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

GRAHAM, D.Y. Therapeutic roles of selective inhibitors.**Gastroenterology**, v. 122, p. 241, 2002.

GUENAGA, K. F., MATOS, D., CASTRO, A. A., ATALLAH, A. N., WILLE-JORGENSEN, P. Mechanical bowel preparation for elective col,orectal surgery. **Cochrane Data Base Sys Rev**2005CD 001544.

KLIETMANN, W., FOCHIT, J., NOSNER, K. Antibacterial effect of imipenem in vitro against important aerobic and anaerobic strains isolated from clinical specimens. **Chemioterapia**, v. 6.P.243-50, 1987.

LEWIS, G.P. Prostaglandins in inflammations. **J. Reticuloendothel. Soc.**, v. 22, p.389-402, 1977.

LIPSKY, P. E., BROOKS, P., CROFOORD, L. J., DUBIOSs, R., GRAHAM, D., SIMON,L.S., VAN DE PUTTE, L. B. A. ABRAMSOM, S. B. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase 2 in normal physiologic processes and disease. **Arch. Intern. Med.**, v.160, p. 913-20, 2000.

MARNETT, L.J., ROWLINSON, S.W., GOODWIN, D.C., KALGUTKAR, A.S., LANZO, C.A. Arachidonic acid oxygenation by COX1 and COX2. **J. Biol. Chem.**, v. 274, p. 22903-6, 1999.

MANSSON, P., ZHANG, X.W., JEPPSSON, B., THORLASSIUS, H. Anastomotic healing in the rat COLON: comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. **Int J ColorectalDis** 2002; 17: 420-5

MERCADANTE, M.C.S., SADATSUME, T., CURI, P., BURINI, R.C., KOBAYASI, S. Ação do diclofenaco de sadio, após a interrupção da peritonite estercorácea, no cólon de ratos. Estudo da resistência mecânica e do colágeno tecidual. **Ver. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.50, p. 254-8, 1995

MINOSSI, J.G. **Ação do Diclofenaco de Sódio na cicatrização de anastomoses no íleo terminal e no cólon distal de ratos**. Botucatu, 1995. 160p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

MINOSSI, J.G., LEITE, C.V.S., NARESSE, L.E., RODRIGUES, M.A.M., BURINI, R.C., KOBAYASI, S. Ação do diclofenco de sódio em anastomoses realizadas no cólon distal de ratos. **Acta Cir. Bras.**, v. 11, p. 116-20, 1996.

MINOSSI, J.G., LEITE, C.V.S., NARESSE, L.E., RODRIGUES, M.A.M., CURI, P.R., KOBAYASI, S. Ação do diclofenco de sódio em anastomoses realizadas no intestino delgadode ratos. **Acta Cir. Bras.**, v. 13, p. 37-43, 1998.

MYSLER, E. Lumiracoxib (Prexige®): a new selective cox-2 inhibitor. **Int J. Clin. Pract.**, v.58, p. 606-11, 2004.

NARESSE, L.E. **Efeito da peritonite fecal na cicatrização do cólon distal no rato. Avaliação anatomopatológica, estudo da força de ruptura e da hidroxiprolina tecidual.** Botucatu, 1990. 109p. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

NELSEN TS, ANDERS CJ. Dynamic aspects of small intestine rupture with special consideration of anastomotic strength. **Arch Surg** 1966; 93:309-14.

NEUSS H., RAUE W., MÜLLER V., WEICHERT W., SCHWENK W., MALL J.W. Effects of cyclooxygenase inhibition on anastomotic healing following large bowel resection in a rabbit model--a randomized, blinded, placebo-controlled trial. **Int J Colorectal Dis.** 2009 May;24(5):551-7.

PEREZ, A.C., e col., Effects of Sodium Hyaluronate and Carboxymethylcellulose membrane on collagen and fibroblast formation in bowel suture healing: experimental study in rats. **Acta Cir. Bras.**2005; 20(1).

PEACOCK, E. E., van WIMKLE, W. The biochemistry and the environment of wounds and their relation to wound strength. In: Peacock EE, van Winkle W, eds. Wound Repair, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976, pp 145-203.

REUTER, B.K., DAVIES, N.M., WALLACE, J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. **Gastroenterology**, v112, p.109-17, 1997.

SALMAN, F.T., BUYRUK, M.N., GURLER, N., CELIK, A. The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. **J. Pediatr. Surg.**, v. 27, p. 802-4, 1992.

SAVAGE FJ, LACOMBE DL, HEMBRY RM, e col,.Effectofcolonic obstruction on the distribution of matrixmetalloproteinases during anastomotic healing.BrJSurg 1998; 85: 72-75.

SIBELI, S. K., BULENTt, K., ESRA, E. **World J. Gastroenterol** 2008, August 14 (30), p. 4763-4770.

SIMON, L. S. COX 2 inhibition: an advance or only pharmaceutical “hype”? **Arthritis Care Res.**,v.45, p.209-15, 2001

SLIM, K., VICAUT, E., PANIS, Y., CHIPPONI, J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. **Br J Surg** 2004; 91:1125-30.

SOMASUNDARAM, S., RAFI, S., HAYLLAR, J., SIGTHORSSON, G. JACOB, M., PRICE, A.B., MACPHERSON, A. MAHMOD, T., SCOTT, DWRIGGLES WORTH, T.M., BJARNASON, I. Mitochondrial damage: a possible mechanism of the “topical” phase of NSAID induced injury to the rat intestine. **Gut**, v.41, p. 344-53, 1997.

SIROIS, J., RICHARDS, J.S. Purification and characterization of a novel distinct, isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat prevulatory follicles. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 6382-8, 1992

SOUZA, J.B., SOARES, E.G., APRILLI, F. Effects of diclofenaco sodium on intestinal anastomotic healing. Experimental study on the small intestine of rabbits. **Dis C  LON Rectum** 1991; **34**: 613–617.

SOUZA, A.W.S., BRAGA, J.R., J.W.R., SZEJNFEID, V.L. Inibidores específicos da COX 2: inócuos para o rim? **Ver.Bras.Reumatl.**, v.40, p. 245-50, 2000

SYK, I., AGREN, M. S., ADAWI, D., JEPPSSON, B. Inhibition of matrixmetalloproteinases enhances breaking strength of colonic anastomoses in an experimental model. **Br J Surg** 2001; 88:228–234.

THOMPSON SK, CHANG EY, JOBE BA. Clinical Review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I 2006; **Microsurgery**, v. 26, p. 131-6 part I 2006.

VAINIO, H., MORGAN, G. Aspirin for the second hundred years: new uses for and old drug. **Pharmacol.Toxicol.**, v. 81, p. 151-2, 1997.

WALLACE J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy the second hundred years. **Gastroenterology**, v.112, p. 1000-16, 1997.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. **Nature**, v. 231, p. 232-5, 1971.

VANE, J.R. Anti-inflammatory drugs and the many mediators of inflammation. **Int. J. Tissue. React.**, v.9, p. 1-14, 1987.

VANE, J.R. Introduction: mechanism of action of NAISDs. **Br. J. Rheumatol.**, v. 35, suppl 1, p. 1-3, 1996.

VERDERESE, L.R.M. **Estudo biomecânico do intestino delgado e cólon de ratos, na peritonite fecal, associado ao Diclofenaco Sódico.** Botucatu, 1993. 115p. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

VERDERESE, L.R.M. **A influência do diclofenaco de sódio na peritonite bacteriana tratada com lavagem da cavidade abdominal e gentamicina. Estudo da translocação bacteriana.** Botucatu, 1999. 195p. Tese (Doutoramento) -Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

WEIBER S, JIBORN H, ZEDERFELDT B. Preoperative irradiation and colonic healing. *Eur J Surg* 1994; 160: 47-51.

WELLS,C.L., MADDAUS, M.A.,JCCHOREK, R.P., SIMMONS,R.L. Role of intestinal anaerobic bacteria in cólonization resistance. **Eur. J.Clin.Microbiol. Infect. Dis.**, v.7, p. 107-12,1987.

WITTE MB, BARBUL A. General principles of wound healing. **Surgical Clinics of North America** 1997; 77(3): 509-28.

WHITTLE, B.J.R., HIGGS, G.A., EAKINS, K.E., MONCADA, S., VANE, J.R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. **Nature**, v. 284, p. 271-3, 1980

Tabela 4 – Força de ruptura do grupo controle no 4º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	100	28,34
2	126,3	49,5
3	148,9	51,21
4	149,2	57,91
5	151,8	59,07
6	170,7	62,11
7	184,9	67,43
8	211	68,63
9	215,8	69,8
10	215,9	71,02
11	228,4	72,04
12	233,2	75,11
13	233,5	77,65
14	234,7	82,54
15	239,3	83,2
16	239,6	88,43
17	240,4	91,16
18	240,7	96,18
19	250,3	118,1
20	252,3	156
DESVIO PADRÃO	46,07475	26,81553
MÉDIA	203,345	76,2715

Tabela 5 – Força de ruptura do grupo controle no 7º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA Í- LEO (G)
1	163,5	132,9
2	168	143,36
3	174,8	44,04
4	186,4	49,17
5	189,7	49,8
6	197,3	112,09
7	197,5	163,16
8	213,7	164,7
9	218,2	167,17
10	233,6	171,4
11	275,8	178,4
12	276,4	79,27
13	279,3	181,6
14	303,2	184,5
15	306,9	187,4
16	309,7	88,09
17	335,3	91,64
18	343,1	165,4
19	344,5	111,3
20	369,1	130,1
DESVIO PADRÃO	67,36224	48,63127
MÉDIA	254,	129,7745

Tabela 6 – Força de ruptura do grupo controle no 14º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	228,1	281,6
2	244,1	282,3
3	266,7	288,3
4	279,8	298,6
5	296	195,7
6	305,9	214,7
7	314,1	116,2
8	316,9	283,9
9	318,6	227,3
10	325,1	232,9
11	341,3	147,2
12	342,5	151,9
13	358,6	288,53
14	361,6	261,4
15	385,8	263,7
16	419,3	279,6
17	471,9	275,4
18	528,5	280,2
19	574,6	293,6
20	605,4	208,6
DESVIO PADRÃO	105,5207	54,84074
MÉDIA	364,24	243,5815

Tabela 7 – Força de ruptura do grupo controle no 21º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	104,8	221,4
2	137,22	267,94
3	233,9	276,82
4	250,19	285,2
5	336,7	288,5
6	392	209,3
7	398,7	310,3
8	401,24	218,43
9	409	219,7
10	412,9	223,8
11	433,6	227,4
12	455,5	228
13	459,9	236,9
14	462,7	256
15	501,4	263,2
16	510,1	236,7
17	552,4	291,7
18	572,6	201,45
19	622,4	204,9
20	372,6	352,7
DESVIO PADRÃO	49,23517	40,1866
MÉDIA	402,4	251,017

Tabela 8 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 4º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	89,11	9,219
2	102,8	20,49
3	106,2	22,19
4	127,4	35,51
5	137,6	35,85
6	143,8	41,31
7	144,4	45,41
8	145,1	50,19
9	151,6	51,56
10	169,3	53,26
11	181,6	54,62
12	187,8	55,31
13	187,8	56,13
14	189,8	58,73
15	189,8	65,29
16	202,1	66,92
17	203,2	68,97
18	209,6	71,04
19	241,1	72,04
20	162,2	88,43
DESVIO PADRÃO	40,72038	19,53474
MÉDIA	167,8333	53,32895

Tabela 9 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 7º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	201,1	85,02
2	195	93,21
3	246,9	79,55
4	111,6	88,77
5	185,1	114,7
6	119,2	99,7
7	187,4	101,4
8	176,5	119,2
9	199,4	79,89
10	116,4	93,21
11	234,9	167,3
12	313,4	72,04
13	342,8	98,12
14	161,8	80,98
15	188,2	115,9
16	210,2	108,74
17	158,1	89,78
18	191,3	86,09
19	167,4	97,61
20	153,2	99,3
DESVIO PADRÃO	58,38447	11,52461
MÉDIA	192,995	99,91947

Tabela 10 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 14º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	247,5	214,7
2	244,5	235,9
3	313,4	293,6
4	332,6	207,6
5	142,9	151,6
6	218,9	87,75
7	107,8	187,1
8	258,5	254
9	226,7	254,3
10	103,5	301,8
11	142,87	217,8
12	310	167,3
13	236,9	171,1
14	241,2	223,3
15	238,3	265,6
16	187,2	253,9
17	131,1	143,9
18	159,4	262,8
19	229,1	178,2
20	163,4	200,06
DESVIO PADRÃO	67,31734	54,04279
MÉDIA	209,9089	213,5584

Tabela 11 – Força de ruptura do grupo Imipenem no 21º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	504,6	328,8
2	305,2	108,9
3	176,9	263,9
4	317,2	253,3
5	275,5	161,8
6	352,7	320,6
7	399,8	267
8	341,1	191,5
9	343,1	282,4
10	193,6	172,4
11	326,4	235,6
12	503,6	320,6
13	336,3	107,2
14	310	164,9
15	229,4	246,2
16	323,7	128,9
17	264,9	136,4
18	301,8	235,8
19	289,09	312,1
20	371,6	231,2
DESVIO PADRÃO	82,7987	72,77191
MÉDIA	323,3245	223,475

Tabela 12 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 4º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	94,96	53,22
2	78,5	12,34
3	96,5	14,05
4	98,3	33,7
5	108,9	14,94
6	111,8	51,42
7	112,9	51,42
8	121,4	32,45
9	126,36	53,13
10	138,5	57,8
11	139,7	59,2
12	145,3	61,8
13	152,9	52,27
14	154,2	62,39
15	155,6	64,1
16	164,32	69,21
17	179,6	71,9
18	183,2	73,18
19	192,3	43,9
20	231,1	98,1
DESVIO PADRÃO	38,50067	21,60672
MÉDIA	139,317	51,526

Tabela 13 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 7º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	316,8	68,77
2	225,3	68,93
3	137,8	71,32
4	190,96	71,48
5	215,1	74,87
6	218,9	74,91
7	112,76	76,5
8	122,9	79,21
9	187,33	83,65
10	165,32	87,36
11	143,9	88,4
12	137,88	88,43
13	146,43	91,6
14	170,9	92,56
15	131,8	98,76
16	198,1	106,2
17	98,4	88,43
18	123,6	82,9
19	164,2	123,2
20	198,7	134,2
DESVIO PADRÃO	44,25625	25,34957
MÉDIA	170,354	87,584

Tabela 14 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 14º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	406,9	272,9
2	150,43	140,5
3	129,8	194
4	143,9	292,1
5	200,2	137,1
6	169,8	235,8
7	338,7	249,2
8	267	241,7
9	209,43	165,9
10	241,7	93,58
11	256,4	122,3
12	273,9	143,2
13	221,64	157,9
14	189,73	203,6
15	239,75	234,7
16	114,76	105,4
17	101,2	98,7
18	129,54	271,3
19	144,32	156,9
20	128,58	169,7
DESVIO PADRÃO	79,68004	64,47204
MÉDIA	202,884	187,4211

Tabela 15 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe no 21º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	225,4	171,5
2	236,4	217,9
3	346,1	174,2
4	199,8	265,3
5	322,8	165,7
6	529,6	209,7
7	115,5	224,2
8	237,7	295,8
9	215,9	240,6
10	373	212,2
11	301,8	237,9
12	321,9	145,6
13	389,8	167,1
14	391,3	210,9
15	235,8	298,7
16	293,6	101,34
17	303,7	209,8
18	288,6	216,19
19	291,6	254,1
20	378,2	231,7
DESVIO PADRÃO	89,65115	48,73128
MÉDIA	299,925	212,5215

Tabela 16– Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 4º dia de pós-operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ-LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	196,8	28,11
2	139,7	36,68
3	140,9	37,3
4	143,7	37,37
5	144,7	44,56
6	151,9	45,8
7	159,4	48,9
8	163,87	51,8
9	165,6	60,33
10	166,4	61,2
11	172,8	69,4
12	198,8	76,3
13	199,9	77,3
14	213,9	81,59
15	231,7	89,4
16	248,2	91,3
17	250,5	91,7
18	255	100,4
19	259,5	101,6
20	264,7	103,2
DESVIO PADRÃO	44,50855	24,61983
MÉDIA	193,3985	66,712

Tabela 17 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 7º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	150,5	69,93
2	151	73,6
3	156,7	77,47
4	161,6	81,3
5	164,9	89,7
6	165,7	91,7
7	171,3	98,3
8	176,9	101,4
9	182,4	108,7
10	189,3	121,7
11	203,7	123,4
12	211,2	131,3
13	218,4	131,9
14	220,8	132,8
15	234,8	133,3
16	240,7	135,7
17	262,2	138,8
18	324,6	147,3
19	342,4	153,8
20	372,3	154,9
DESVIO PADRÃO	65,28704	27,55824
MÉDIA	215,07	112,7421

Tabela 18 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 14º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ILEO (G) (G)
1	208,8	240,11
2	210,5	249,71
3	226,6	259,6
4	242	159,99
5	246,1	163,08
6	258,9	169,03
7	273,8	278,2
8	276,8	289,7
9	279,7	295,98
10	298,7	221,4
11	309,3	302,8
12	322,2	207
13	323,9	112,7
14	331,5	215,2
15	338,6	122,4
16	367,8	122,7
17	446	225,8
18	450,4	229,9
19	492,6	233,1
20	532	137,45
DESVIO PADRÃO	93,1561	59,5453
MÉDIA	321,8	215,7053

Tabela 19 – Força de ruptura do grupo Paracoxibe + Imipenem no 21º dia de pós operatório

ANIMAIS	FORÇA DE RUPTURA CÓ- LON (G)	FORÇA DE RUPTURA ÍLEO (G)
1	279,2	287,2
2	131,7	246,9
3	154,9	315,3
4	179,2	118,1
5	232,4	330,6
6	341,7	134,6
7	354,7	154,9
8	373,9	164,9
9	278,4	189,3
10	301,9	193,3
11	339,4	235,6
12	347,8	237,6
13	389,7	240,6
14	405,8	246,2
15	416,2	249,1
16	444,6	273,6
17	451,2	312,3
18	473,6	317,4
19	478,9	319,1
20	483	320,6
DESVIO PADRÃO	107,3097	66,73703
MÉDIA	342,91	244,36

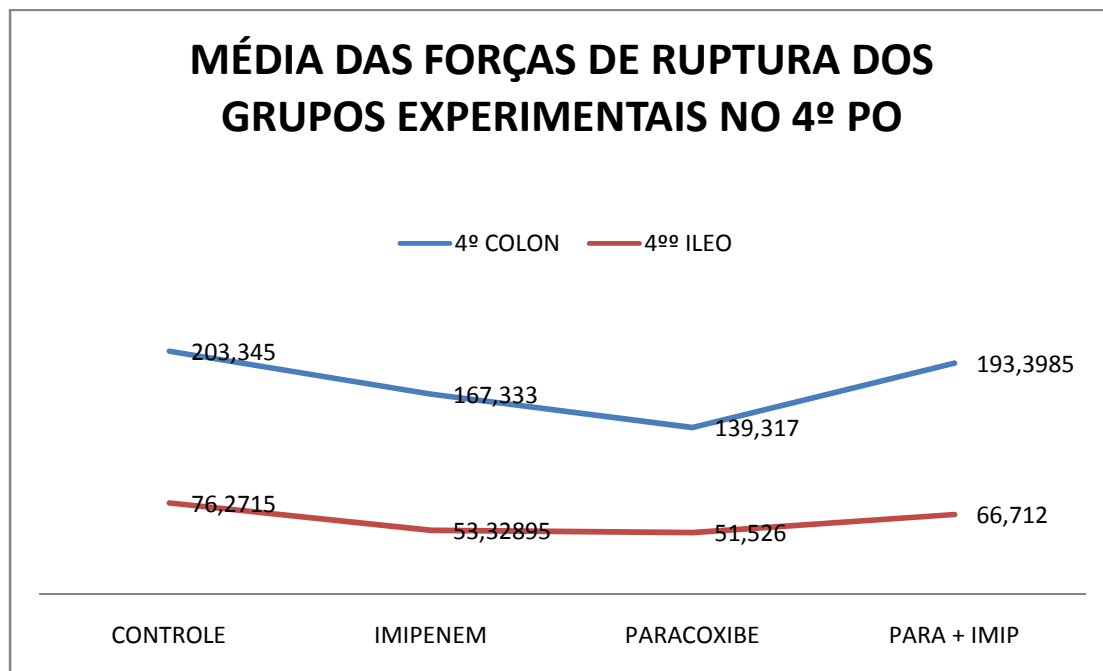


Figura 38 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 4º dia de pós-operatório.

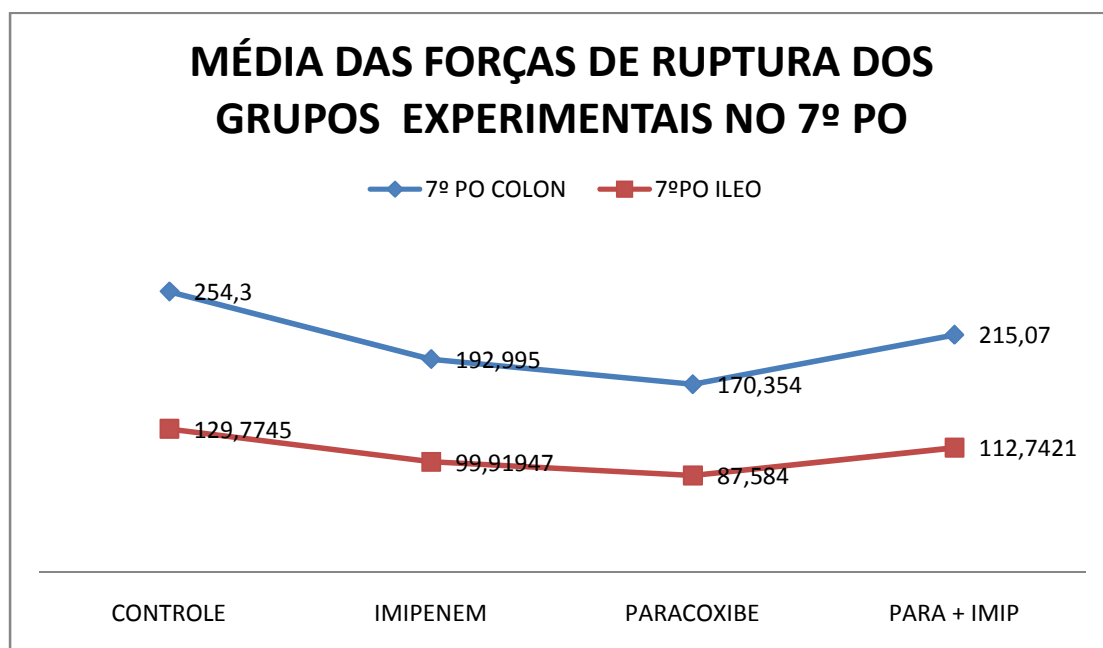


Figura 39 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 7º dia de pós-operatório.

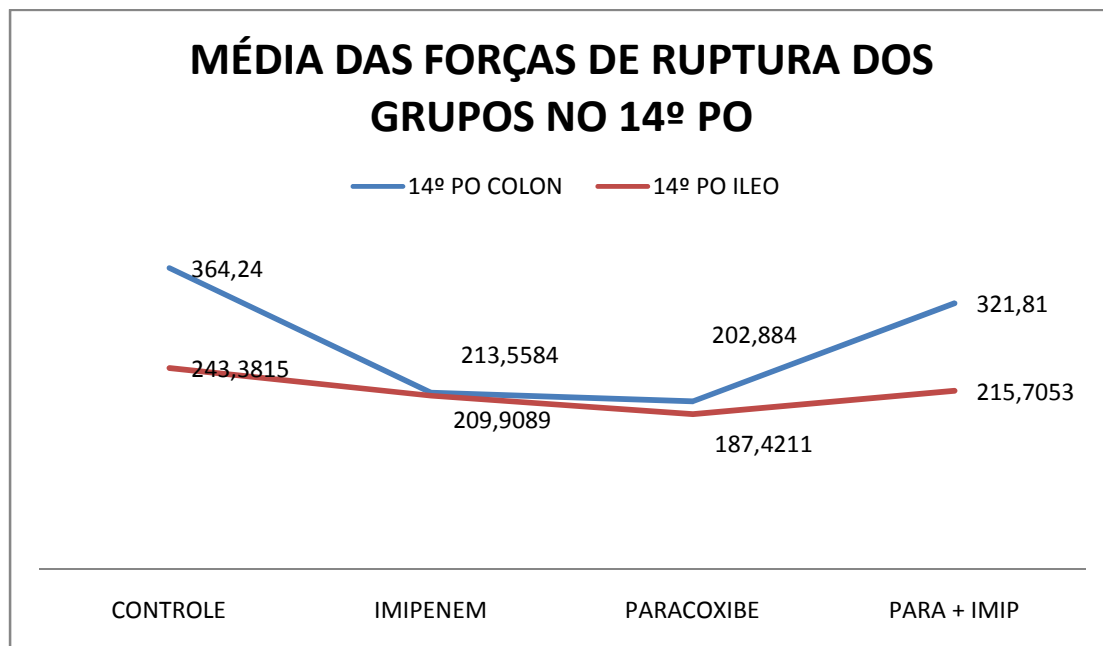


Figura 40 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 14 º dia de pós-operatório.

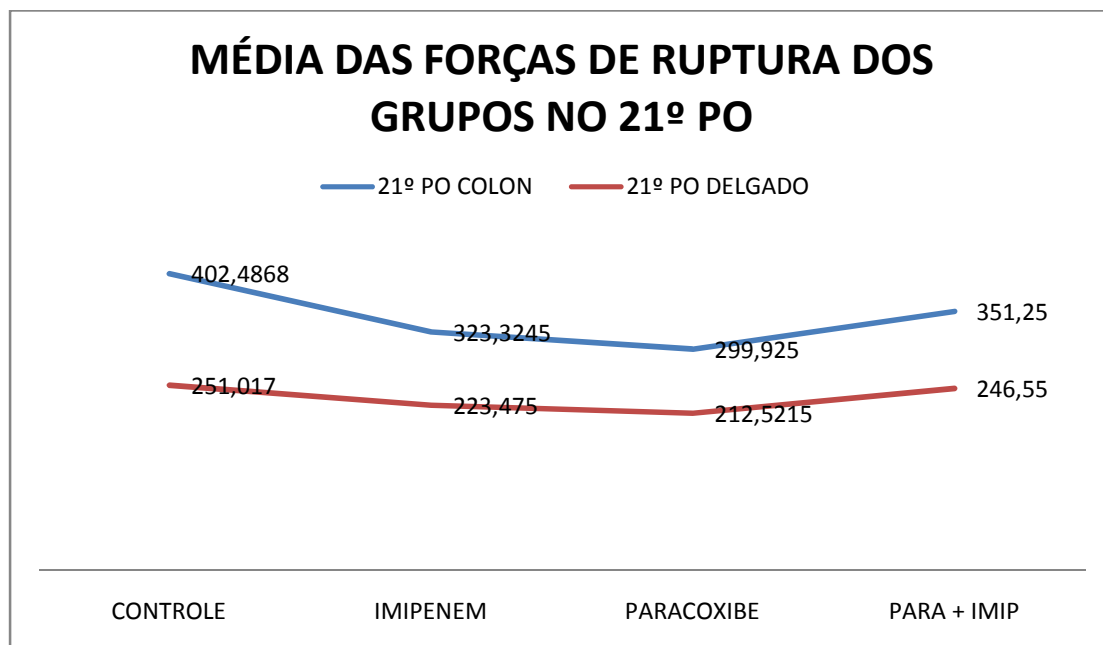


Figura 41 – Médias das forças de ruptura no cólon e íleo nos quatro grupos experimentais no 21 º dia de pós-operatório.