

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 16/03/2020.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**REPARAÇÃO TECIDUAL E PERFIL HEMATOLÓGICO DE
LEPORINOS SUBMETIDOS À PREVENÇÃO DE ADERÊNCIA
ABDOMINAL APÓS ENTEROTOMIA COLÔNICA – MODELO
PARA EQUINOS**

Luisa Gouvêa Teixeira

Médica Veterinária

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**REPARAÇÃO TECIDUAL E PERFIL HEMATOLÓGICO DE
LEPORINOS SUBMETIDOS À PREVENÇÃO DE ADERÊNCIA
ABDOMINAL APÓS ENTEROTOMIA COLÔNICA – MODELO
PARA EQUINOS**

Luisa Gouvêa Teixeira

Orientador: Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana

Coorientadora: Profa. Dra. Rossana Mara da S. M. Thiré

Tese apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias -
UNESP, Câmpus de Jaboticabal,
como parte das exigências para a
obtenção do título de Doutora em
Cirurgia Veterinária.

2018

Teixeira, Luisa Gouvêa
T266r Reparação tecidual e perfil hematológico de leporinos submetidos à prevenção de aderência abdominal após enterotomia colônica: modelo para equinos / Luisa Gouvêa Teixeira. – – Jaboticabal, 2018
xv, 77 f. : il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018
Orientador: Áureo Evangelista Santana
Coorientadora: Rossana Mara da Silva Moreira Thiré
Banca examinadora: Camila Calado de Vasconcelos, Luís Gustavo Gosuen Gonçalves Dias, Andressa Francisca Silva Nogueira, Paulo Alécio Canola
Bibliografia

1. Biomaterial. 2. Carboximetilcelulose. 3. Coelhas 4. Cólon descendente 5. Estreptoquinase. 6. Poli(álcool vinílico). I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU: 619:616 – 089:636.1

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: REPARAÇÃO TECIDUAL E PERFIL HEMATOLÓGICO DE LEPORINOS SUBMETIDOS À PREVENÇÃO DE ADERÊNCIA ABDOMINAL APÓS ENTEROTOMIA COLÔNICA - MODELO PARA EQUINOS

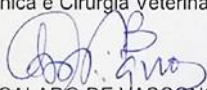
AUTORA: LUISA GOUVÊA TEIXEIRA

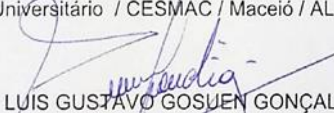
ORIENTADOR: AUREO EVANGELISTA SANTANA

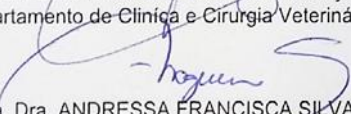
COORDINADORA: ROSSANA MARA DA SILVA MOREIRA THIRÉ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Profa. Dra. CAMILA CALADO DE VASCONCELOS (Participação por Videoconferência)
Centro Universitário / CESMAC / Maceió / AL


Prof. Dr. LUIS GUSTAVO GOSSEN GONÇALVES DIAS
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Profa. Dra. ANDRESSA FRANCISCA SILVA NOGUEIRA
Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia / Universidade Federal do Tocantins - UFPI / Araguaína


Prof. Dr. PAULO ALÊSCIO CANOLA
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 16 de março de 2018

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

Luisa Gouvêa Teixeira – nascida na cidade do Rio de Janeiro, RJ, no dia 20 de abril de 1982, filha de Clovis Serafim Carvalho Teixeira e Marisa Gouvêa Teixeira. Em julho de 2006, graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Participou como residente em Medicina Veterinária na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais, nos anos de 2007 e 2008, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Unesp, Câmpus de Jaboticabal. Em março de 2009 ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária nesta mesma Universidade, no curso de Mestrado, obtendo o título de mestre em abril de 2011 com a dissertação intitulada “Processo de reparo no cólon descendente de equinos submetidos ou não à distensão luminal: aspectos clínicos, bioquímicos e anatomopatológicos”. Durante os anos de 2011 a 2016 atuou como docente do magistério superior no Curso de Medicina Veterinária no Centro Universitário Cesmac - AL, ministrando as disciplinas de Zootecnia II (Equideocultura), Anestesiologia Veterinária, Técnica Cirúrgica, Clínica e Patologia Cirúrgica e Clínica Médica dos Equídeos, além de atendimento nas áreas de anestesiologia, cirurgia e clínica médica de grandes animais na Clínica Escola do Cesmac. Em janeiro de 2013 realizou veterinary externship na Colorado State University (CSU) na área de Equine Surgery and Medicine. Em março de 2014 ingressou no doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV/UNESP.

*“Sempre permaneça aventureiro.
Por nenhum momento se esqueça de que
a vida pertence aos que investigam.
Ela não pertence ao estático;
Ela pertence ao que flui.
Nunca se torne um reservatório,
sempre permaneça um rio.”*

Osho

DEDICO

Ao universo, à pesquisa e aos seres de boa vontade que empenham todos seus esforços no intuito de trazer algo inovador para o tratamento daqueles que sofrem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador Áureo Evangelista Santana por sempre transmitir palavras de incentivo, pela disponibilidade em orientar, ajudar e confiar em mim, para a conclusão deste estudo. Obrigada por me permitir fazer parte de sua bela trajetória.

À minha coorientadora Rossana Thiré por orientar na confecção dos biomateriais, abrindo as portas de seu laboratório e fazendo com que me sentisse tão à vontade para trabalhar na pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de pesquisa (processo n. 140231/2014-5) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro (processo n. 2015/17504-7) para a execução desta pesquisa.

À Profa. Dra. Francine Padilha e à Dra. Marcela Aldrovani por guiarem meus primeiros passos nesse tão fascinante universo dos biomateriais, até então desconhecido por mim.

À equipe composta por Juliellton Barata, Rozana Wendler, Fernanda Martinato e Helena Brito, pelo auxílio na execução deste estudo, trazendo também muita alegria e empenho em suas funções de cirurgião, anestesista, patologista e no cuidado com os animais.

À equipe do laboratório de Biopolímeros e Bioengenharia da COPPE/UFRJ composta por Bruna, Jean, Paulo Henrique, Javier, Marcelli, Flávia, Mariana, Taís, Aline, Fernanda e Dahyna, pelo auxílio direto ou indireto na confecção dos biomaterias, pelos momentos de descontração e por permitirem que eu me tornasse parte desta equipe.

Às graduandas Rafaela Ikeda e Caroline Kamensek pela amizade e cuidados com os animais.

À equipe de pós-graduandos e funcionários do Laboratório de Patologia Clínica Veterinária da FCAV/UNESP, composta por Letícia Anai, Lívia Semolin, Nathan Cruz, Amanda Martinelli, Ana Panosso, Matheus Yamazaki e Daniel, pelo auxílio e incentivo nesta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Gener Tadeu do Departamento de Ciências Exatas da FCAV/UNESP, pela orientação na confecção das análises estatísticas.

À pós-graduanda Andreza Matsui pelo auxílio na avaliação histopatológica e à Francisca Ardisson (Chica) pela confecção das lâminas deste estudo.

À técnica do Laboratório de Microscopia Eletrônica da FCAV/UNESP, Dra. Cláudia Fiorillo, pelo auxílio nas avaliações de microscopia eletrônica de varredura dos biomateriais.

Aos anestesiólogistas Profa. Dra. Ana Paula Gering, Evelyne e Cléber pela padronização do procedimento anestésico.

Aos funcionários do Laboratório de Pós Graduação do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV/UNESP, Renata Nagib, Cláudia e Paulo César, pelo auxílio nas análises laboratoriais deste estudo e pelos momentos de descontração e amizade.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, por disponibilizar as dependências do Laboratório de Anestesiologia Experimental de Grandes Animais da FCAV/UNESP (LAEGA), para realização dos procedimentos anestésicos e cirúrgicos.

Às docentes Dra. Paola Moraes e Dra. Pâmela Reina, pelas contribuições técnicas e participação na banca do exame geral de qualificação, pré-requisito para a defesa desta tese de doutorado.

Ao coordenador do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Prof. Dr. Bruno Minto, pelos valiosos conselhos e incentivo.

Aos docentes Dra. Camila Calado, Dra. Andressa Nogueira, Dr. Paulo Canola e Dr. Luis Gustavo Dias, pelas contribuições técnicas durante a banca de defesa desta tese.

À amiga e Profa. Dra. Ana Maria Guerreiro Braga por versar para o inglês, parte desta tese. Agradeço também seu carinho e amizade ao longo destes anos.

Aos funcionários do Setor de Esterilização do Hospital Veterinário da FCAV/UNESP, Joseane e Marcelo, por se mostrarem sempre tão solícitos.

Ao Departamento de Zootecnia da FCAV/UNESP por permitir o alojamento dos animais no setor de Cunicultura desta Universidade, durante a pesquisa.

À FCAV/UNESP pelo apoio estrutural para o desenvolvimento deste estudo.

À minha família por me acolher durante o tempo de pesquisa realizado no Rio de Janeiro e por sempre me incentivar ao estudo e ao cuidado com os animais.

Às amigas Letícia Anai, Rafaela Bortolotti, Fernanda Martinato e Vanessa Barroco por me receberam de braços abertos e permitirem que eu fizesse de suas casas o meu lar, tornando mais felizes os anos de doutorado em Jaboticabal.

À Bela Garcia, Naná Lima e Six Vasconcelos pela linda amizade, incentivo neste estudo e por tornarem maravilhosa cada volta para a Praia do Francês.

Aos amigos e membros da BSGI (Brasil Soka Gakkai Internacional) pelo incentivo pessoal, profissional e por me apresentarem uma linda filosofia.

Ao Gigerê, pois se escrevesse Mozart Bello não seria reconhecido... Gratidão eterna por seu apoio incondicional em todas as minhas decisões pessoais e acadêmicas, por me acompanhar nos plantões realizados em Alagoas, por manter nossa casa um lugar de paz, amor e de eternas férias, por me apresentar um mundo diferente e incrível, por cuidar de nossos filhotes durante os muitos meses da minha ausência e por fazer que cada retorno para casa parecesse que nos vimos há pouco.

Agradeço ao universo e a todos que indiretamente auxiliaram nesta pesquisa e trouxeram mais conhecimento para minha vida.

SUMÁRIO

	Página
Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
3 OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo geral.....	7
3.2 Objetivos específicos.....	7
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	8
4.1 Produção dos biomateriais.....	8
4.2 Teste de intumescimento dos biomateriais.....	9
4.3 Microscopia eletrônica de varredura dos biomateriais.....	10
4.4 Modelo experimental leporino.....	11
4.5 Procedimentos anestésico e cirúrgico.....	12
4.6 Cuidados pós-operatórios.....	15
4.7 Coleta e análise laboratorial das amostras de sangue.....	15
4.8 Avaliação da reparação intestinal.....	16
4.8.1 Avaliação macroscópica.....	17
4.8.2 Avaliação histopatológica.....	17
4.9 Análise estatística.....	18
5 RESULTADOS.....	19
5.1 Caracterização dos biomateriais.....	19
5.2 Avaliação cirúrgica.....	24
5.3 Avaliação hematológica.....	24
5.4 Avaliação da reparação tecidual.....	38
6 DISCUSSÃO.....	52
7 CONCLUSÕES.....	62

8 REFERÊNCIAS.....	63
APÊNDICES.....	71
ANEXO.....	76

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado **"Aspectos clínicos, laboratoriais e cirúrgicos de equinos submetidos à anastomose do cólon descendente com aplicação ou não de biomaterial"**, protocolo nº 11.684/16, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Áureo Evangelista Santana, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 18 de agosto de 2016.

Vigência do Projeto	15/09/2016 a 01/01/2018
Espécie / Linhagem	Equídeo / SRD - Leporídeo / Nova Zelândia Branco
Nº de animais	48 animais, sendo: 24 equídeos / 24 leporídeos
Peso / Idade	Equídeo: 350kg / 4 a 15 anos - Leporídeo: 3kg / 180 a 240 dias
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Fazenda de criação (equinos) Biotério Unesp/Botucatu, SP (coelhos).

Jaboticabal, 18 de agosto de 2016.


Profª Drª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

REPARAÇÃO TECIDUAL E PERFIL HEMATOLÓGICO DE LEPORINOS SUBMETIDOS À PREVENÇÃO DE ADERÊNCIA ABDOMINAL APÓS ENTEROTOMIA COLÔNICA – MODELO PARA EQUINOS

RESUMO – As aderências intra-abdominais acometem até 20% dos equinos submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal. Os leporinos também são amplamente acometidos, sendo utilizados como modelo para estudo de aderência abdominal e uso de biomateriais. O objetivo desta pesquisa foi validar três métodos de profilaxia da formação de aderências intestinais, a partir da observação do comportamento das variáveis hematológicas e anatomopatológicas, utilizando o modelo leporino, para futura aplicação em equinos. Foram desenvolvidos e aplicados dois modelos de filmes poliméricos, sendo o primeiro composto por carboximetilcelulose sódica (NaCMC) e poli(álcool vinílico) (PVA), e o segundo com estreptoquinase (STP) adicionada à formulação. O terceiro método constou na administração intraperitoneal de STP. Análise da morfologia dos filmes foi realizada por meio de microscopia eletrônica de varredura, além da avaliação do grau de intumescimento destes. Foram utilizadas 24 coelhas da raça Nova Zelândia Branco, distribuídas em quatro grupos de seis animais (G1, G2, G3 e G4), submetidas à enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. No G1 a enterorrafia foi recoberta com o filme de NaCMC + PVA, no G2 a enterorrafia foi recoberta com o filme de NaCMC + PVA + STP, no G3 foi infundida STP na cavidade abdominal após a enterorrafia e no G4 a ausência destes tratamentos. Todos os animais foram submetidos à avaliação hematológica antes da celiotomia (T0), aos três (T1) e sete dias (T2) pós-operatórios, quando foi realizada avaliação macroscópica da cavidade abdominal e histopatológica do cólon descendente. Os dados hematológicos foram submetidos à análise de variância e ao Teste de Tukey, e os escores dos parâmetros histológicos ao Teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$). Observou-se que o filme de NaCMC + PVA apresentou maior grau de intumescimento e menor porosidade, o oposto do resultado obtido para o filme de NaCMC + PVA + STP. À avaliação hematológica observou-se redução na contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e volume globular nos quatro grupos, aumento da contagem de basófilos e monócitos no G2 e aumento de eosinófilos, monócitos e do tempo de tromboplastina parcial ativada no G4. O tempo de protrombina reduziu no G2, G3 e G4. O G1 apresentou o menor percentual de aderência abdominal, seguido do G2 e G3, enquanto o G4 apresentou mais animais com esta alteração à avaliação da cavidade abdominal. Não houve diferença significativa para as variáveis histopatológicas, entre os quatro grupos. Considerou-se este estudo pioneiro na confecção de tais filmes poliméricos e utilização destes *in vivo* para evitar aderências intestinais. A partir dos resultados deste estudo, pode-se concluir que os três métodos de profilaxia diminuíram a incidência de aderência abdominal. No entanto, o filme composto apenas de NaCMC + PVA apresentou a melhor eficácia como antiaderente, tornando-o promissor para a utilização em cirurgia veterinária, incluindo a gastroenterologia equina.

Palavras-chave: biomaterial, carboximetilcelulose, coelhas, cólon descendente, estreptoquinase, poli(álcool vinílico).

WOUND HEALING AND HEMATOLOGICAL PROFILE OF RABBITS UNDERGOING ABDOMINAL ADHESION PREVENTION FOLLOWING COLONIC ENTEROTOMY – MODEL FOR HORSES

ABSTRACT – Intraabdominal adhesions affects up to 20% of horses undergoing gastrointestinal surgery. Rabbits are also widely affected being used as role model for abdominal adhesions and biomaterials studies. The aim of this study was to validate three methods for intestinal adhesions formation prophylaxis by observing the hematological and anatomopathological variables of rabbits as a study model for further use in horses. Two models of polymer films were developed and applied. The first one being composed of sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) and polyvinyl alcohol (PVA), and the second with streptokinase (STP) added to the formulation. The third method involved intraperitoneal administration of STP. Analysis of the film morphology was done by scanning electron microscopy, as well as the evaluation of the degree of swelling. Twenty four New Zealand White female rabbits were divided into four experimental groups of six animals (G1, G2, G3 e G4). The subjects were submitted to enterotomy and enterorrhaphy of the descending colon. For G1 and G2 groups, the enterorrhaphy site was covered with thin layer of NaCMC + PVA and NaCMC + PVA + STP, respectively. On G3 group, abdominal infusion of STP was done after enterorrhaphy and G4 was the control group without any treatment. All animals were submitted to hematological evaluation before celiotomy (T0), three (T1) and seven days (T2) following surgery when macroscopic assessment of the abdominal cavity and descending colon histology was done. Hematological data was submitted to analyses of variance and Tukey's test to compare different moments within each group and moments in-between the four groups. Kruskal-Wallis test was used to compare histological parameters scores among the four groups ($p < 0.05$). It was observed that the NaCMC + PVA thin layer presented higher degree of swelling and lower porosity. The exactly opposite results were obtained with the thin layer of NaCMC + PVA + STP. There was a reduction on red blood cell count, hemoglobin concentration and globular volume in the four groups. In G2 group there was an increase in basophils and monocytes and in G4 group showed increase in eosinophils, monocytes and in activated partial thromboplastin time. The prothrombin time decrease in G2, G3 and G4 groups. The G1 group presented lower percentage of abdominal adhesion followed by groups G2 and G3, while G4 showed more animals with abdominal adhesions. There was no significant difference for the histological variables among all four groups. It was considered that this was a pioneer study in making those polymer thin layers and its use *in vivo* to avoid intestinal adhesions. From the analysis of the results of this study it is possible to conclude that all three treatments decreased the incidence of abdominal adhesion. However the thin layer of NaCMC + PVA presented greater effectiveness as anti-adhesion, making it promising for use in veterinary surgery including equine gastroenterology.

Keywords: biomaterial, carboxymethylcellulose, descending colon, streptokinase, poly(vinyl alcohol).

LISTA DE ABREVIATURAS

°C – Graus Celsius

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

cm – Centímetros

CMC – Carboximetilcelulose

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

dL – Decilitro

EDTA - Ácido etilenodiaminotetracético

GI – Grau de intumescimento

kg - Quilogramas

kV – Quilovolt

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

mg - Miligramas

mL – Mililitros

NaCMC – Carboximetilcelulose sódica

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasminogênio 1

PBS – Tampão salino de fosfato

PHBV – Polihidroxibutirato-co-hidroxivalerato

PVA – Poli(álcool vinílico)

rpm – Rotações por minuto

STP - Estreptoquinase

TP – Tempo de protrombina

t-PA – Ativador de plasminogênio tecidual

TTPA – Tempo de tromboplastina parcial ativada

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

UI – Unidades internacionais

UV - Ultravioleta

µL – Microlitro

µm – Micrômetros

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Média $\pm$ desvio padrão do grau de intumescimento (%) antes e após imersão em solução tampão PBS, do biomaterial composto de carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase (NaCMC + PVA + STP) e do biomaterial composto apenas de carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) (NaCMC + PVA). Jaboticabal, 2018.....	19
Tabela 2. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue de leporinos submetidos à enterorrafia do cólon descendente e enxerto com o filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) (grupo 1 - G1). Jaboticabal, 2018.....	24
Tabela 3. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue de leporinos submetidos à enterorrafia do cólon descendente e enxerto com o filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase (grupo 2 - G2). Jaboticabal, 2018.....	25
Tabela 4. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue de leporinos submetidos à enterorrafia do cólon descendente e infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal (grupo 3 - G3). Jaboticabal, 2018.....	27
Tabela 5. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue de leporinos submetidos apenas à enterotomia e enterorrafia do cólon descendente (grupo 4 – G4). Jaboticabal, 2018.....	28
Tabela 6. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue dos leporinos dos quatro grupos experimentais, três dias após a celiotomia (T1). Jaboticabal, 2018.....	29

Tabela 7. Média $\pm$ desvio-padrão obtidos para contagem hemácias, total e diferencial de leucócitos, plaquetas, concentração de hemoglobina, proteína plasmática total e fibrinogênio, volume globular e tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada no sangue dos leporinos dos quatro grupos experimentais, sete dias após a celiotomia (T2). Jaboticabal, 2018.....	34
Tabela 8. Valores relativos à quantidade de alterações cicatriciais macroscópicas observadas na cavidade abdominal dos leporinos aos sete dias após a celiotomia para confecção de enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Jaboticabal, 2018.....	43

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Imagem do procedimento de enterotomia no cólon descendente de leporino. (1A) Incisão longitudinal na borda antimesentérica. (1B) Enterorrafia com suturas simples isoladas na borda antimesentérica, em sentido transversal. Jaboticabal, 2018.....	13
Figura 2. Imagem do procedimento de celiotomia dos leporinos. (2A) Filme composto de carboximetilcelulose e poli(álcool vinílico), recobrimdo o local de sutura da enterorrafia do cólon descendente dos leporinos do G1. (2B) Infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal após confecção da enterorrafia no cólon descendente do leporino do G3. Jaboticabal, 2018.....	14
Figura 3. Imagem do filme composto por carboximetilcelulose e poli(álcool vinílico), apresentando aspecto transparente, antes do intumescimento. Jaboticabal, 2018.....	19
Figura 4. (A) Gráfico do grau de intumescimento (%), em relação ao tempo de imersão em solução tampão PBS, do filme composto de carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase (NaCMC + PVA + STP) e do filme composto apenas de carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) (NaCMC + PVA). (B) Detalhe do comportamento dos filmes nas três primeiras horas de imersão. h = hora. Jaboticabal, 2018.....	21
Figura 5. Microscopia eletrônica de varredura da superfície de amostras íntegras dos filmes compostos por carboximetilcelulose e poli(álcool vinílico), em corte longitudinal. (A) Filme sem estreptoquinase (NaCMC + PVA). (B) Filme contendo estreptoquinase (NaCMC + PVA + STP). (magnificação de 1500x). Jaboticabal, 2018.....	22
Figura 6. Microscopia eletrônica de varredura da superfície de amostras íntegras dos filmes compostos por carboximetilcelulose e poli(álcool vinílico), em corte transversal. (A) Filme sem estreptoquinase (NaCMC + PVA). (B) Filme contendo estreptoquinase (NaCMC + PVA + STP). (magnificação de 3460x). Jaboticabal, 2018.....	22
Figura 7. Microscopia eletrônica de varredura da superfície de amostras dos filmes compostos por carboximetilcelulose e poli(álcool vinílico) após sete dias de imersão em solução tampão. (A) Filme sem estreptoquinase, em corte longitudinal (magnificação de 500x). (B) Filme contendo estreptoquinase, em corte longitudinal (magnificação de 500x). (C) filme sem estreptoquinase, em corte transversal (magnificação de 1000x) (D) filme contendo estreptoquinase, em corte transversal (magnificação de 1000x). Jaboticabal, 2018.....	23

Figura 8. Médias da contagem de eosinófilos ($/\mu\text{L}$) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) Diferiu significativamente em relação aos demais grupos no momento 1 pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018.....

31

Figura 9. Médias do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. TTPA: Tempo de tromboplastina parcial ativada. (*) Diferiu significativamente em relação aos demais grupos no momento 1 pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018.....

32

Figura 10. Médias da contagem de basófilos ($/\mu\text{L}$) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) (#) Símbolos diferentes em um mesmo momento, diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018.....

33

Figura 11. Médias da contagem de monócitos ($/\mu\text{L}$) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) (#) (¥) Símbolos diferentes em

- um mesmo momento, diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018..... 34
- Figura 12.** Médias da contagem de hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) (#) Símbolos diferentes no momento 2, diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018..... 36
- Figura 13.** Médias do volume globular (%) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) (#) Símbolos diferentes no momento 2, diferem significativamente entre si, pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018..... 37
- Figura 14.** Médias do tempo de protrombina (segundos) de amostras do sangue venoso dos quatro grupos de leporinos submetidos à celiotomia para enterotomia e enterorrafia do cólon descendente. Momento 0: imediatamente antes da celiotomia; Momento 1: três dias após a celiotomia; Momento 2: sete dias após a celiotomia. G1: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); G2: utilização do filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; G3: infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; G4: grupo controle. (*) Diferiu significativamente em relação aos demais grupos no momento 2 pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Jaboticabal, 2018..... 38
- Figura 15.** Imagem obtida durante necropsia para avaliação da reparação tecidual macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G1 (filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico)). (15A) Filme recobrimo o local da enterorrafia (seta) com bom aspecto, sem presença de comprometimento cicatricial no cólon descendente. (15B) Mucosa do cólon descendente apresentando-se bem selada no local da enterorrafia (seta). Jaboticabal, 2018..... 39

- Figura 16.** Imagem obtida durante necropsia para avaliação da reparação tecidual macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G1 (filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico). (16A) Estenose na porção aboral ao biomaterial (seta), no cólon descendente. (16B) Aderência mesentérica grau 2 (seta), no cólon descendente. Jaboticabal, 2018..... 39
- Figura 17.** Imagem obtida durante necropsia para avaliação da reparação tecidual macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G2 (filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico e estreptoquinase). (17A) Filme recobrimo o local da enterorrafia com bom aspecto, sem presença de comprometimento cicatricial no cólon descendente. (17B) Mucosa do cólon descendente apresentando-se bem selada no local da enterorrafia (seta). Jaboticabal, 2018..... 41
- Figura 18.** Imagem de aderência mesentérica grau 2 no cólon descendente, observada à necropsia durante avaliação macroscópica da reparação tecidual do cólon descendente de leporino do G2 (filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico e estreptoquinase). Jaboticabal, 2018..... 41
- Figura 19.** Imagem da enterorrafia do cólon descendente com bom aspecto de reparação tecidual (seta), observada à necropsia para avaliação macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G3 (infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal). Jaboticabal, 2018..... 42
- Figura 20.** Imagem obtida durante necropsia para avaliação reparação tecidual macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G3 (infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal). (20A) Aderência grau 1 entre a enterorrafia no cólon descendente e o ligamento largo do útero (seta). (20B) Aderência mesentérica grau 2 (seta). (20C) Aderência grau 2 entre cólon descendente e útero (seta). Jaboticabal, 2018..... 42
- Figura 21.** Imagem obtida durante necropsia para avaliação cicatricial macroscópica do cólon descendente dos leporinos do G4 (grupo controle). (21A) Enterorrafia do cólon descendente apresentando bom aspecto de reparação tecidual. (21B) Aderência grau 2 (seta) entre cólon descendente e jejuno. (21C) Aderência mesocólica grau 2 (seta), no cólon descendente. Jaboticabal, 2018..... 43
- Figura 22.** Escores (0 a 3) do infiltrado inflamatório na região da enterorrafia do cólon descendente para os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Hematoxilina Eosina e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade

- abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 45
- Figura 23.** Escores (0 a 3) para a presença de neovascularização na região da enterorrafia do cólon descendente para os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Hematoxilina Eosina e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 45
- Figura 24.** Escores (0 a 3) para a presença de necrose na região da enterorrafia do cólon descendente os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Hematoxilina Eosina e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 46
- Figura 25.** Escores (0 a 3) para a presença de edema na região da enterorrafia do cólon descendente para os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Hematoxilina Eosina e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 46
- Figura 26.** Escores (0 a 3) para a presença de fibrina na região da enterorrafia do cólon descendente para os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Hematoxilina Eosina e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 47

- Figura 27.** Escores (0 a 3) para a presença de colágeno na região da enterorrafia do cólon descendente para os diferentes grupos, avaliados em lâminas coradas com Tricrômio de Masson e observadas por meio de microscopia óptica. NaCMC+PVA = filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico); NaCMC+PVA+STP = filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase; STP = infusão de estreptoquinase na cavidade abdominal; Controle = sem filme ou infusão de estreptoquinase. 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Jaboticabal, 2018..... 47
- Figura 28.** Fotomicrografias do cólon descendente de leporino do G4 (grupo controle) sete dias após a enterotomia e enterorrafia. (A) Fibrose (*) ao redor do fio de sutura (F) na camada mucosa (Obj. 10x). (B) Notar infiltrado inflamatório de eosinófilos (setas pretas) e macrófagos (cabeças de setas), além de fibroblastos reativos (setas azuis) ao redor do fio de sutura (F) (Obj. 40x). Hematoxilina e Eosina, Jaboticabal, 2018..... 48
- Figura 19.** Fotomicrografias do cólon descendente de leporino do G1 (filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) sete dias após enterotomia e enterorrafia. Observar a presença de fibrina (cabeça de seta), reação inflamatória (*) e neovascularização (seta preta) em torno do fio de sutura. Presença de necrose (seta azul) (Obj. 4x). (Detalhe) Notar áreas sugestivas de neovascularização em torno do fio de sutura (setas) (Obj. 40x). Hematoxilina e Eosina. Jaboticabal, 2018..... 49
- Figura 30.** Fotomicrografia do cólon descendente de leporino do G1 (filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) sete dias após enterotomia e enterorrafia. Observar na borda (seta para cima) do biomaterial (*) que estava em contato com a camada serosa (seta para baixo), a presença de células mesoteliais entremeadas às células inflamatórias (Obj. 4x). (Detalhe) Notar presença de células mesoteliais (seta preta), macrófagos (seta azul) e eosinófilos (cabeça de seta) na borda do biomaterial (*) (Obj. 40x). Hematoxilina e Eosina. Jaboticabal, 2018..... 50
- Figura 31.** Fotomicrografias do cólon descendente de leporino do G2 (filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase, sete dias após enterotomia e enterorrafia. (Hematoxilina e Eosina; Obj. 4x). (A) Presença de fibrina entre o biomaterial e a camada serosa (seta). (B) Presença de fibrina na face externa do biomaterial (seta), sem contato com a camada serosa. (Hematoxilina e Eosina; Obj. 4x). Jaboticabal, 2018..... 50

Figura 32. Fotomicrografias do cólon descendente de leporino, sete dias após enterotomia e enterorrafia. (A) Colagenização com escore 3 (seta) ao redor do fio de sutura em amostra do G1 (filme composto por carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico). (B) Colagenização com escore 1 (seta) ao redor do fio de sutura em amostra do G2 (filme composto por carboximetilcelulose sódica, poli(álcool vinílico) e estreptoquinase). (C) Colagenização com escore 3 (seta) ao redor do fio de sutura em amostra do G3 (estreptoquinase). (D) Colagenização com escore 2 (seta) ao redor do fio de sutura em amostra do G4 (grupo controle). 0 = ausente; 1 = discreto; 2 = moderado; 3 = acentuado. Tricrômio de Masson, Obj. 4x. Jaboticabal, 2018.....

1 INTRODUÇÃO

Apesar do constante progresso na aplicação de técnicas cirúrgicas, as aderências intra-abdominais, decorrentes de cirurgias intestinais, permanecem como complicações relativamente frequentes. Tais aderências constituem-se numa alteração pós-cirúrgica bastante temida devido ao profundo impacto negativo sobre a evolução clínica do paciente, com repercussão significativa na morbidade e mortalidade.

Embora tenham sido relatados diversos fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de aderências nos locais das enterotomias ou enteroanastomoses, os mecanismos exatos subjacentes a esta alteração da reparação, ainda são pouco compreendidos. Estudos recentes evidenciam que alterações associadas à cicatrização intestinal e formação de aderências ocorrem devido às disfunções inflamatórias, resultando em alterações bioquímicas e celulares, assim como na cascata de coagulação, durante o período pós-operatório.

Em função das escassas e contraditórias informações sobre a profilaxia das aderências intestinais pós-cirúrgicas em animais domésticos, principalmente em equinos, idealizou-se este ensaio com o objetivo de validar três métodos de profilaxia da formação de aderências intestinais. Foram desenvolvidos e aplicados dois modelos de barreiras físicas, na forma de filmes poliméricos, compostos de carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico), com e sem estreptoquinase na formulação. O terceiro método configurou-se na administração intraperitoneal da estreptoquinase.

A verificação do papel destes tratamentos como fator limitante na formação de aderências intestinais e a influência no processo inflamatório e coagulativo do paciente, foi determinada a partir de avaliações hematológicas, macroscópicas e histopatológicas do sítio cirúrgico.

7 CONCLUSÕES

Os métodos de profilaxia de aderência intestinal utilizados neste estudo foram de fácil aplicação cirúrgica e demonstram-se também eficazes, visto que reduziram a incidência das aderências abdominais em relação ao grupo que não recebeu tratamento específico para a prevenção de tal complicação pós-operatória. A partir da literatura compilada, considerou-se este estudo pioneiro tanto na confecção dos filmes poliméricos quanto na utilização destes *in vivo* para evitar aderências intestinais. O biomaterial composto apenas de carboximetilcelulose sódica e poli(álcool vinílico) apresentou significativa eficácia como antiaderente, tornando-o promissor para a utilização em cirurgia veterinária, incluindo a área de gastroenterologia equina.

8 REFERÊNCIAS

- ABURAHMA, M. H.; MAHMOUD, A. A. Biodegradable Ocular Inserts for Sustained Delivery of Brimonidine Tartrate: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, New York, v. 12, n. 4, p. 1335-1347, 2011.
- AMARAL, T. A.; TAHA, M. O.; FAGUNDES, D. J.; SIMÕES, M. J.; NOVO, N. F.; JULIANO, Y. Estudo morfológico das enteroanastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 393-405, 2004.
- ARUNG, W.; MEURISSE, M.; DETRY, O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 17, n. 41, p. 4545-4553, 2011.
- AZEVEDO, V. V. C.; CHAVES, S. A.; BEZERRA, D. C.; LIA FOOK, M. V.; COSTA, A. C. F. M. Quitina e quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista eletrônica de materiais e processos**, Campina Grande, v. 2, n. 3, p. 27-34, 2007.
- BAHARIFAR, H.; AMANI, A. Cytotoxicity of chitosan/streptokinase nanoparticles as a function of size: An artificial neural networks study. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, New York, v. 12, n. 1, p. 171-180, 2016.
- BATTERSHILL, P.; BENFIELD, P.; GOA, K. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients. **Drugs & Aging**, Auckland, v. 4, n. 1, p. 63-86, 1994.
- BOUMA, B. N.; MOSNIER, L. O. Thrombin activatable fi brinolysis inhibitor (TAFI) – how does thrombin regulate fi brinolysis? **Annals of Medicine**, London, v. 38, n. 6, p. 378-388, 2006.
- BROCKWAY, W. J.; CASTELLINO, F. J. A characterization of native streptokinase and altered streptokinase isolated from a human plasminogen activator complex. **Biochemistry**, Washington, v. 13, n. 10, p. 2063-2070, 1974.
- CAMPBELL, T. W. Hematologia dos mamíferos, animais de laboratório e espécies variadas. In: THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2015, cap. 3, p. 483-485.
- CHEONG, Y. C.; LAIRD, S. M.; LI, T. C.; SHELTON, J. B.; LEDGER, W. L.; COOKE, I. D. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. **Human Reproduction Update**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 556-566, 2001.
- CLAUNCH, K. M.; MUELLER, P. O. E. Treating intra-abdominal adhesions: The surgeon's dilemma. **Equine Veterinary Education**, London, v. 24, n. 11, p. 552-555, 2012.

COLLATOS, C.; BARTON, M. H.; MOORE, J. N. Fibrinolytic activity in plasma from horses with gastrointestinal diseases: changes associated with diagnosis, surgery, and outcome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 9, n. 1, p. 18-23, 1995.

COOK, V. Adhesions. In: SPRAYBERRY, K.A.; ROBINSON, N.E. **Robinson's Current Therapy in Equine Medicine**. 7. ed. St. Louis: Elsevier Saunder's, 2015. cap. 78, p. 341-344.

COSTA, D. R. **Hidrogéis de PVC-NaCMC para aplicação em curativos**. 2012. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia de Materiais) - Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

COUTO, L. T.; DONATO, J. L.; DE NUCCI, G. Analysis of five streptokinase formulations using the euglobulin lysis test and the plasminogen activation assay. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 37, n. 12, p. 1889-1894, 2004.

DAVIS, J. L. Treatment of peritonitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 19, n. 3, p. 765-788, 2003.

DECUBELLIS, J. Common Emergencies in Rabbits, Guinea Pigs, and Chinchillas. **The Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 411-429, 2016.

DECUBELLIS, J.; GRAHAM, J. Gastrointestinal Disease in Guinea Pigs and Rabbits. **The Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 421-435, 2013.

DIAMOND, M. P.; FREEMAN, M. L. Clinical implications of postsurgical adhesions. **Human Reproduction Update**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 567-576, 2001.

EGGLESTON, R. B.; MUELLER, P. O. E. Prevention and treatment of gastrointestinal adhesions. **The Veterinary Clinics: Equine Practice**, Philadelphia, v. 19, p. 741-763, 2003.

GOTLOIB, L.; WAJSBROT, V.; CUPERMAN, Y.; SHOSTAK, A. Acute oxidative stress induces peritoneal hyperpermeability, mesothelial loss, and fibrosis. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, Milpitas, v. 143, n. 1, p. 31-40, 2004.

GRAHAM, J.; MADER, D. R. Basic Approach to Veterinary Care. In: QUESENBERG, K. E.; CARPENTER, J. W. **Ferrets, Rabbits and Rodents Clinical Medicine and Surgery**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2012. cap. 13, p. 174-182.

GUPTA, B.; AGARWAL, R.; ALAM, M. S. Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Polyethylene Oxide-Carboxymethyl Cellulose Blend Membranes. **Journal of Applied Polymer Science**, New York, v. 127, n. 2, p. 1301-1308, 2012.

GUPTA, B; AGARWAL, R.; ALAM, M. S. Antimicrobial and release study of drug loaded PVA/PEO/CMC wound dressings, **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, Norwell, v. 25, n. 6, p. 1613-1622, 2014.

HALBMAYER, W. M.; HAUSHOFER, A.; SCHON, R.; MANNHALTER, C.; STROHMER, E.; BAUMGARTEN, K.; FISCHER, M. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. **Thrombosis Haemostasis**, Stuttgart, v. 71, n. 1, p. 68-72, 1994.

HALL, T. L. Disorders of the peritoneum in horse. In: SMITH, B. P. **Large Animal Internal Medicine**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. cap. 32, p. 723-728.

HAY, W. P.; ERIC MUELLER, P. O.; HARMON, B.; AMOROSO, L. One Percent Sodium Carboxymethylcellulose Prevents Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Horses. **Veterinary Surgery**, Malden, v. 30, n. 3, p. 223-227, 2001.

HELLEBREKERS, B. W. J.; TRIMBOS-KEMPER, T. C. M.; TRIMBOS, J. B. M. Z.; EMEIS, J. J.; KOOISTRA, T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. **Fertility and Sterility**, New York, v. 74, n. 2, p. 203-212, 2000.

HOGAN, S. P.; ROSENBERG, H. F.; MOQBEL, R.; PHIPPS, S.; FOSTER, P. S.; LACY, P.; KAY, A. B.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. **Clinical & Experimental Allergy**, Oxford, v. 38, n. 2, p. 709-750, 2008.

HU, D.; QIANGA, T.; WANG, L. Quaternized chitosan/polyvinyl alcohol/sodium carboxymethylcellulose blend film for potential wound dressing application. **Wound Medicine**, Amsterdam, v. 16, p. 15-21, 2017.

IBRAHIM, M. M.; KOSCHELLA, A.; KADRY, G.; HEINZE, T. Evaluation of cellulose and carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) membranes. **Carbohydrate Polymers**, Barking, v. 95, n. 1, p. 414-420, 2013.

ICHINOSE, A.; TAKIO, K.; FUJIKAWA, K. Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 78, n. 1, p. 163-169, 1986.

IVARSSON, M. L.; FALK, P.; HOLMDAHL, L. Response of visceral peritoneum to abdominal surgery. **British Journal of Surgery**, Chichester, v. 88, n. 1, p. 148-151, 2001.

JAMES, D. C. O.; ELLISA, H.; HUGH, T. B. The effect of streptokinase on experimental intraperitoneal adhesion formation. **The Journal of Pathology and bacteriology**, London, v. 90, n. 1, p. 279-287, 1965.

JIN, S. E.; KIM, I. S.; KIM, C. K. Comparative effects of PEG-containing liposomal formulations on in vivo pharmacokinetics of streptokinase. **Archives of Pharmacal Research**, Seoul, v. 38, n. 10, p. 1822-1829, 2015.

JONES, I.; CURRIE, L.; MARTIN, R. A guide to biological skin substitutes. **British Journal of Plastic Surgery**, Oxford, v. 55, n. 3, p. 185-193, 2002.

KARKI, S.; KIM, H.; NA, S. J.; SHIN, D.; JO, K.; LEE, J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Hong Kong, v. 11, n. 5, p. 559-574, 2016.

KNIGHTLY, J. J.; AGOSTINO, D.; CLIFFTON, E. E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. **Surgery**, St. Louis, v. 52, n. 1, p. 250-258, 1962.

KUEBELBECK, K.; SLONE, D.; MAY, K. Effect of omentectomy on adhesion formation in horses. **Veterinary Surgery**, Malden, v. 27, n. 2, p. 132-137, 1998.

LANCEFIELD, R. C. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic Streptococci. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 57, p. 571-595, 1933.

LANG, R. A.; GRUENTZIG, P. M.; WEISGERBER, C.; WEIS, C.; ODERMATT, E. K.; KIRSCHNER, M. H. Polyvinyl alcohol gel prevents abdominal adhesion formation in a rabbit model. **Fertility and Sterility**, New York, v. 88, suppl.4, p. 1180-1186, 2007.

LEVY, J. H.; SZLAM, F.; WOLBERG, A. S.; WINKLER, A. M. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening A Review of the Literature and Current guidelines for Testing. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 453-477, 2014.

LUTOMSKI, D.; BOTTORFF, M.; SANGHA, K. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of embolic disorders. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v. 28, n. 1, p. 67-92, 1995.

MAHBOUBIA, A.; SADJADY, S. K.; ABADID, M. M. S.; AZADID, S.; SOLAIMANIANE, R. Biological Activity Analysis of Native and Recombinant Streptokinase Using Clot Lysis and Chromogenic Substrate Assay. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, Tehran, v. 11, n. 4, p. 1087-1093, 2012.

MAIR, T. S.; SMITH, L. J. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: short-term survival following a single laparotomy. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 37, n. 4, p. 296-302, 2005.

MANSUR, H. S.; ORÉFICE, R. L.; MANSUR, A. A. P. Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy, **Polymer**, London, v. 45, n. 21, p. 7193-7202, 2004.

MARTENS, P.; ANSETH, A. K. Characterization of hydrogel formed from acrylate modified poly (vinyl alcohol). **Polymer**, London, v. 41, n. 21, p. 7715-7722, 2000.

MELILLO, A. Rabbit clinical pathology. Topics in Medicine and surgery. **Journal of Exotic Pet Medicine**, New York, v. 16, n. 3, p. 135-145, 2007.

MOHAN, Y. M.; MURTHY, P. S. K.; SREERAMULU, J.; RAJU, K. M. Swelling behavior of semi-interpenetrating polymer network hydrogels composed of poly(vinyl alcohol) and poly(acrylamide-co-sodium methacrylate). **Journal of Applied Polymer Science**, New York, v. 98, n. 1, p. 302-314, 2005.

MOLL, H. D.; SCHUMACHER, J.; WRIGHT, J. C.; SPANO, J. S. Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesion in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 52, n. 1, p. 88-91, 1991.

MOORE, D. M.; ZIMMERMAN, K.; SMITH, S. A. Hematological assessment in Pet Rabbits - Blood Sample Collection and Blood Cell Identification. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 35, p. 617-627, 2015.

MORTAZAVI, S. A.; SMART, J. D. An investigation into the role of water movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 25, p. 197-203, 1993.

MUELLER, E. P. O.; HAY, W. P.; HARMON, B.; AMOROSO, L. Evaluation of a Bioresorbable Hyaluronate-Carboxymethylcellulose Membrane for Prevention of Experimentally Induced Abdominal Adhesions in Horses. **Veterinary Surgery**, Malden, v. 29, n. 1, p.48-53, 2000.

MUELLER, P. O. E. Advances in prevention and treatment of intra-abdominal adhesions in horses. **Clinical Techniques in Equine Practice**, Amsterdam, v. 1, n. 3, p. 163-173, 2002.

NASCIMENTO, C. E. **Síntese de superabsorventes poliméricos biodegradáveis por meio da extrusão reativa do poli (álcool vinílico) e amido, em presença de aldeído e ácido glioxílico, para uso agrícola.** 2016. 164 f. Tese. (Doutorado em Tecnologia Nuclear) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

NG, V. L. Prothrombin Time and Partial Thromboplastin Time Assay Considerations. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p.v253-263, 2009.

OLIVEIRA, C. C. Trombolíticos: Artigo de revisão. **Revista SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. XIX, n. 1, p. 47-52, 2001.

OLIVEIRA, R. N.; MOREIRA, A. P. D.; THIRÉ, R. M. S. M.; QUILTY, B.; PASSOS, T. M.; SIMON, P.; MANCINI, M. C.; McGUINNESS, G. B. Absorbent Polyvinyl Alcohol–Sodium Carboxymethyl Cellulose Hydrogels for Propolis Delivery in Wound Healing

Applications. **Polymer Engineering And Science**, Stanford, v. 57, n. 11, p. 1224-1233, 2017.

PALMA, M. L. M.; FOZ FILHO, R. P. P. Intra-abdominal adhesions in horses. **Revista de Educação Continuada – CRMV-SP**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 123-134, 2005.

PARKER, J. E.; FUBINI, S. L.; TODHUNTER, R. J. Retrospective evaluation of repeat celiotomy in 53 horses with acute gastrointestinal disease. **Veterinary Surgery**, Malden, v. 18, n. 6, p. 424-431, 1990.

PAWDE, S. M.; DESHMUKH, K. Characterization of Polyvinyl Alcohol/Gelatin Blend 'Hydrogel Films for Biomedical Applications. **Journal of Applied Polymer Science**, New York, v. 109, n. 5, p. 3431-3437, 2008.

PFEIFFER, C. J.; MACPHERSON, B. R. Anatomy of gastrointestinal tract and peritoneal cavity. In: White, N. A. **The equine acute abdomen**, Pensilvânia: Lea & Fabiger, 1990. cap. 1, p.1-35.

PLUMMER, A. E. Impactions of the small and large intestines. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 317-327, 2009.

RIVRON, N. C.; LIU, J.; ROUWKEMA, J.; BOER, J.; BLITTERSWIJK, C. A. Engineering vascularised tissues in vitro. **European Cells and Materials**, Glasgow, v. 15, p. 27-40, 2008.

ROUT, U. K.; DIAMOND, M. P. Role of plasminogen activators during healing after uterine serosal lesioning in the rat. **Fertility and Sterility**, New York, v. 79, n. 1, p. 138-145, 2003.

SANTSCHI, E. M.; SLONE, D. E.; EMBERTSON, R. M.; CLAYTON, M. K.; MARKEL, M. D. Colic surgery in 206 juvenile Thoroughbreds: survival and racing results. **Equine Veterinary Journal Supplement**, London, v. 32, p. 32-36, 2000.

SCHOUWERS, S. M.; DELANGHE, J. R.; DEVREESE, K. M. Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C-reactive protein interfere with LAC test results? **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 125, n. 1, p. 102-104, 2010.

SHAH, K. K.; PRITT, B. S.; ALEXANDER, M. P. Histopathologic review of granulomatous inflammation. **Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases**, London, v. 7, p. 1-12, 2017.

SHARMA, S. D. The macrophage. **Clinical Immunology & Allergy**, Saint Loius, v. 6, n. 1, p. 1-27, 1986.

SILVA, G. T. **Blendas poliméricas de poli (álcool vinílico) e carboximetilcelulose com aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2016. 81 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

SILVA, L. C.; FERREIRA, M. A.; FANTONI, D. T.; ALVARENGA, J.; DE ZOPPA, A. L. V.; FUENTES, E. E. R. Estudo retrospectivo das afecções do intestino grosso em eqüinos, submetidos à laparotomia, no período de janeiro de 1992 a abril de 1998. In: III Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia, 1998, Belo horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 1998. p.128.

SIROUSAZAR, M.; KOKABI, M.; KOKABI, Z. Swelling Behavior and Structural Characteristics of Polyvinyl Alcohol/Montmorillonite Nanocomposite Hydrogels. **Journal of Applied Polymer Science**, New York, v. 123, n. 1, p. 50-58, 2012.

SNIPES, R. L.; CLAUSS, W.; WEBER, A.; HRRNICKE, H. Structural and functional differences in various divisions of the rabbit colon. **Cell and Tissue Research**, New York, v. 225, p. 331-346, 1982.

SPINELLI, M. O.; GODOY, C. M. S. C.; MOTTA, M. C.; CRUZ, R. J.; JUNQUEIRA, M. S. Parâmetros hematológicos normais em coelhos Nova Zelândia do biotério da Faculdade de Medicina da USP. **RESBCAL**, São Paulo, v. 1, n. 3, p. 224-228, 2012.

SZABO, Z.; BRADLEY, K.; CAHALANE, A. K. Rabbit Soft Tissue Surgery. **Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice**, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 159-188, 2016.

TAGHIZADEH, M. T.; SABOURI, N.; GHANBARZADEH, B. Polyvinyl alcohol:starch:carboxymethyl cellulose containing sodium montmorillonite clay blends; mechanical properties and biodegradation behavior. **Springerplus**, Switzerland, v. 2, n. 1, p. 376-383, 2013.

TSENG, L. W.; HUGHES, D.; GIGER, U. Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer for measurement of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and activated clotting time in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 62, n. 9, p. 1455-1460, 2001.

VINCZE, Z.; BRUGOS, B. Does impairment of renal and hepatic function influence the metabolism of thrombolytics in patients with myocardial infarction? **Pharmazie**, Berlin, v. 63, n. 3, p. 245-246, 2008.

VLASIN, M.; RAKA, B. J.; WEITZA, J. I.; PENG, L.; GUMULECC, J.; JOHNSTON, M.; KLEMENT, P. Heparin compromises streptokinase-induced arterial patency in rabbits. **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 115, n. 5, p. 427-434, 2005.

VRIJLAND, W. W.; TSENG, L. N.; EIJKMAN, H. J.; HOP, W. C.; JAKIMOWICZ, J. J.; LEGUIT, P.; STASSEN, L. P.; SWANK, D. J.; HAVERLAG, R.; BONJER, H. J.; JEEKEL, H. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: a randomized clinical trial. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 235, n. 2, p. 193-199, 2002.

WANG, M.; XU, L.; HU, H.; ZHAI, M.; PENG, J.; NHO, Y.; LI, J.; WEI, G. Radiation synthesis of PVP/CMC hydrogels as wound dressing. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B**, Amsterdam, v. 265, n. 1, p. 385-389, 2007.

YAGMURLU, A; BARLAS, M; GURSEL, I; GOKCORA, I. H. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by continuous release of streptokinase from a drug delivery system. **European Surgical Research**, Basel, v. 35, n. 1, p. 46-49, 2003.

YEO, Y; KOHANE, D. S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharm**, Amsterdam, v. 68, n. 1, p. 57-66, 2008.

ZIMMERMAN, K. L.; MOORE, D. M.; SMITH, S. A. Hematology of laboratory animals - Species specific Hematology - hematology of laboratory rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010, p. 862-868.