

GHERUSA HELENA MILBRATZ

**O ADESIVO TECIDUAL GLUTARALDEÍDO-
ALBUMINA (BIOGLUE®) COMO REFORÇO DE SUTURA
DUODENAL EM RATOS WISTAR
análise pelo método de pressão de ruptura**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

GHERUSA HELENA MILBRATZ

**O ADESIVO TECIDUAL GLUTARALDEÍDO-
ALBUMINA (BIOGLUE®) COMO REFORÇO DE SUTURA
DUODENAL EM RATOS WISTAR
análise pelo método de pressão de ruptura**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof. Marcelo Bianchini Teive**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2006**

*Ao meu avô, Waldomiro Hruschka, lição de trabalho e
humildade, carinho gratuito e incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Marcelo Bianchini Teive, Cirurgião Geral, professor do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), orientador deste trabalho e também orientador de medicina e de vida para mim, agradeço pelos ensinamentos e apoio recebidos durante todo o tempo em que convivemos, agradeço por ter se tornado mais do que um professor, um grande amigo e o profissional de maior influência na minha formação.

Ao Prof. Dr José Mauro dos Santos, Cirurgião Coloproctologista, professor do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFSC, pelo empréstimo do instrumental de microcirurgia.

À Prof^{ra}. Dra Maria Cristina Simões de Almeida, Anestesiologista, professora do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFSC, pelo empréstimo da bomba de infusão e auxílio na elaboração do protocolo anestésico.

Ao Dr Geraldo Bernardes, Médico Veterinário, responsável pelo protocolo de eutanásia deste projeto.

A EL Comércio e Representações LTDA, empresa representante da Cryolife® em Santa Catarina, pelo fornecimento do adesivo cirúrgico BioGlue®.

A Jaimar Gonçalves da Silva, a Carlos Alberto Joaquim, a Maico Buss e, principalmente, a Luis Henrique Prazeres, funcionários do Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental (T.O.C.E.), pelo auxílio nos trabalhos de laboratório.

Ao Dr Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho, Anestesiologista do Hospital Governador Celso Ramos, pela análise estatística.

A Lizete Maria Torres, Chefe de Expediente e Assistente de Administração do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFSC, pela disposição e colaboração durante a pesquisa e na formatação final do texto.

À minha família, em especial minha irmã, Juliana Helena Milbratz, e minha mãe, Wania Hruschka, pelo apoio e paciência.

À Milene Caroline Koch, minha dupla de internato, pela compreensão e amizade, essenciais em tudo o que for realizado neste ano.

A todos aqueles que de algum modo contribuíram na realização deste projeto.

RESUMO

Introdução: Existe considerável morbi-mortalidade associada às deiscências de suturas, principalmente as duodenais. Os bioadesivos surgiram como materiais para reforçar ou substituir suturas. BioGlue® é um adesivo cirúrgico que tem sido utilizado como reforço de suturas e anastomoses principalmente em cirurgia cardiotorácica. Nenhum relato do uso do adesivo BioGlue® no trato alimentar foi encontrado na literatura.

Objetivo: Avaliar se a aplicação de BioGlue® confere maior resistência às suturas duodenais utilizando o teste de pressão de ruptura (PR) imediatamente após a aplicação do adesivo e no terceiro dia pós-operatório (PO).

Método: Foram utilizadas 40 ratas Wistar sendo 20 animais em cada experimento.

Experimento 1:

No grupo sutura realizou-se duodenotomia e sutura. No grupo sutura + cola foram realizadas duodenotomia e sutura com aplicação de BioGlue®. O teste de PR era feito de imediato.

Experimento 2:

No grupo sutura realizou-se duodenotomia e sutura. No grupo sutura + cola foram realizadas duodenotomia e sutura com aplicação de BioGlue®. O teste de PR era feito no 3º PO.

Resultados: No Experimento 1 a média dos valores da pressão de ruptura do grupo sutura foi de 92,60mmHg e a média do grupo sutura + cola foi de 158,80mmHg ($p=0,001932$).

No Experimento 2 a média dos valores da pressão de ruptura do grupo sutura foi de 141mmHg e a média do grupo sutura + cola de 70,9mmHg ($p=0,000024$).

Conclusões: A análise dos dados dos dois experimentos mostrou que o adesivo BioGlue® protegeu a sutura duodenal de imediato entretanto não mostrou esse mesmo efeito no 3º PO.

ABSTRACT

Background: There is considerable morbi-mortality related to suture dehiscence mainly in the duodenum. Surgical adhesives have been developed to reinforce or replace sutures. BioGlue® is a surgical adhesive that has been used as suture reinforcement especially in cardiothoracic surgery. The use of BioGlue® in the alimentary tract has not been reported in the literature until now.

Objective: To evaluate if the application of the surgical adhesive BioGlue® gives better resistance to a duodenal suture using the bursting pressure test (BP) immediately after the surgery and in the third post operative (PO) day.

Methods: Forty Wistar rats were used being 20 animals in each experiment.

Experiment 1:

In the suture group duodenotomy and suture were performed. In the suture + glue group a duodenotomy and suture with BioGlue® application were done. BP test was performed immediately.

Experiment 2:

In the suture group duodenotomy and suture were performed. In the suture + glue group a duodenotomy and suture with BioGlue® application were done. BP test was performed in the third PO day.

Results: In experiment 1 the mean BP values of the suture group was 92,60mmHg and the values of the suture + glue group was 158,80mmHg ($p=0,001932$).

In Experiment 2 the mean BP values of the suture group was 141mmHg and the values of the suture + glue was 70,9mm Hg ($p=0,000024$).

Conclusions: Data analysis in experiments 1 and 2 showed that BioGlue® protected the suture immediately however this effect was not obtained in the third PO day.

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
SUMÁRIO	vii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	5
3 MÉTODO	6
3.1 Amostra	6
3.2 Materiais	6
3.2.1 Aparelho aplicador	7
3.3 Anestesia e pesagem	8
3.4 Procedimento cirúrgico padrão	8
3.5 Teste de pressão de ruptura	10
3.6 Desenho da pesquisa	13
3.7 Regras de aplicação do adesivo BioGlue®	14
3.8 Condutas para tratamento e prevenção de hipotermia	15
3.9 Eutanásia	15
3.10 Análise estatística	15
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÕES	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
NORMAS ADOTADAS	28

1 INTRODUÇÃO

O abdome é freqüentemente lesado tanto em traumas fechados quanto em traumas penetrantes. Aproximadamente 25% das vítimas de trauma vão necessitar de exploração cirúrgica abdominal.¹

O trauma duodenal permanece objeto de interesse por parte dos cirurgiões, devido à alta morbidade e mortalidade que proporciona.² A maioria das lesões de duodeno resulta de traumatismo penetrante, correspondendo a 85% dos casos. A incidência das lesões duodenais varia entre 3% a 5% dos casos de traumatismos abdominais. Devido à íntima relação anatômica com outros órgãos sólidos e grandes vasos, a maior parte das lesões duodenais vem acompanhada por outras lesões intra-abdominais.¹ Encontram-se lesões isoladas do duodeno em apenas 2% dos casos provocados por ferimentos penetrantes e em 16% dos casos provenientes de trauma abdominal fechado.²

A lesão duodenal, apesar de relativamente infreqüente, apresenta-se como um desafio diagnóstico e terapêutico.³ A localização retroperitoneal do duodeno (segunda e terceira porção) exerce um efeito protetor contra as lesões, porém também dificulta o diagnóstico precoce. A incapacidade de reconhecer esta lesão pode levar ao desenvolvimento de abscessos intra-abdominais e sepse.^{1, 4} A taxa de mortalidade atribuída à lesão duodenal propriamente dita varia entre 6,5 a 12,5%, e está relacionada à ocorrência de fístulas duodenais, abscessos intra-abdominais, sepse e insuficiência de múltiplos órgãos.²

A função fisiológica do duodeno e o conteúdo altamente proteolítico fazem com que a cicatrização deste órgão seja diferenciada. Como resultado, muitas opções cirúrgicas e auxiliares têm sido introduzidas para reduzir as potenciais morbidade e mortalidade da lesão duodenal.³

O tratamento cirúrgico dos traumatismos duodenais ainda é motivo de controvérsias devido, essencialmente, à grande variedade de condutas relatadas.² Várias técnicas cirúrgicas, variando do reparo primário (duodenorrafia) até a duodenopancreatectomia têm sido utilizadas no tratamento do trauma duodenal.⁴

A grande maioria das lesões duodenais – cerca de 80% - pode ser tratada por reparo primário, as demais são consideradas lesões complexas e necessitam de procedimentos cirúrgicos mais elaborados. Para estas lesões, vários procedimentos cirúrgicos são relatados,

entre eles: exclusão pilórica e gastrojejunostomia, duodenojejunostomia em Y de Roux, retalho de serosa jejunal, omentoplastia pediculada, proteção com alça de intestino delgado, retalho gástrico, descompressão duodenal por jejunostomia retrógrada, ressecção segmentar com anastomose, diverticulização duodenal e duodenopancreatectomia.^{2, 5-9}

A incidência de complicações após o tratamento das lesões duodenais é alta, variando de 30% a mais de 100%. A complicação mais significativa decorrente da intervenção sobre a lesão duodenal é o desenvolvimento de fístula, que ocorre em 5 a 15% dos pacientes.¹ A fístula duodenal é de difícil tratamento devido ao alto débito e às características do conteúdo drenado, que contém suco gástrico, secreção biliar e secreção pancreática.¹⁰ A taxa de mortalidade atribuída exclusivamente à formação de fístula oscila entre 0 a 3,9%.²

A busca de uma anastomose precocemente impermeável, que impedisse a ocorrência de complicações após o manejo cirúrgico, tem sido constante. Uma substância líquida que pudesse ser aplicada na ferida, que promovesse a firme adesão das suas bordas, passou a ser buscada nos últimos anos com maior interesse, seguindo a evolução dos conhecimentos químicos e físicos na área cirúrgica. Com esta finalidade, algumas substâncias adesivas têm sido utilizadas, exercendo um papel coadjuvante importante em suturas e anastomoses intestinais.^{11, 12}

Idealmente, o adesivo tecidual apresentaria as seguintes qualidades:¹¹

- o processo de adesividade não poderia ser alterado pela presença de água ou sangue;
- a temperatura ótima deveria ser próxima à temperatura do corpo;
- ser inofensivo quando absorvido;
- ser esterilizável;
- não interferir no processo de cicatrização e demonstrar pouca reação tecidual;
- produzir rápida e firme adesão tecidual.

Atualmente, os bioadesivos são classificados em biológicos e não biológicos (sintéticos). Entre os biológicos encontramos a cola de fibrina, hidrogéis (Gelatina-Resorcina-Formaldeído), adesivos biológicos compostos e adesivos à base de colágeno porcino. Os adesivos teciduais não biológicos são representados principalmente pelos derivados do cianocrilato e, mais recentemente, pelos vedantes poliméricos. Além dos adesivos biológicos e sintéticos, com o progresso tecnológico surgiram os adesivos produzidos com engenharia genética, ainda em estágio experimental.¹¹⁻¹⁴

A opção pelo uso de um tipo de adesivo tecidual é guiada por indicações precisas, fornecidas principalmente por resultados de estudos que apresentam como variáveis o tipo do bioadesivo e o tecido no qual foi empregado. Estes estudos geralmente objetivam testar o

adesivo cirúrgico quanto à sua adesividade no tecido, proteção conferida ao procedimento realizado, ocorrência de reações teciduais e complicações.

Na literatura encontra-se bastante documentada a utilização de diferentes adesivos em diversas porções do trato gastrointestinal. O bioadesivo mais referenciado é a cola de fibrina, mas também há referências ao uso de derivados do cianocrilato e Gelatina-Resorcina-Formaldeído (GRF). De um modo geral, a cola de fibrina confere proteção à sutura sobre a qual foi aplicada ou a mantém com o mesmo grau de resistência, e os derivados do cianocrilato e GRF não conferem proteção à anastomose, ao contrário, diminuem sua resistência.^{11, 14-19} Porém, a cola de fibrina apresenta o inconveniente de utilizar na sua fabricação derivados do sangue humano e envolver riscos de transmitir doenças virais. Este fato limita sua utilização, apesar de não haver nenhum caso de contaminação por adesivo de fibrina descrito na literatura.¹²

Relatos do uso de adesivos biológicos compostos no trato gastrointestinal praticamente não são encontrados na literatura. BioGlue® é um adesivo tecidual composto de albumina bovina purificada e glutaraldeído, produzido pela Cryolife®, uma empresa norte-americana de biotecnologia. Foi lançado mundialmente em 1998, primeiramente no mercado europeu.

Em relação à cola de fibrina, BioGlue® apresenta a vantagem de não conter na sua composição derivados do sangue humano, e por este motivo não apresenta riscos de doenças hemotransmissíveis. Por utilizar na sua composição albumina do soro bovino, o adesivo BioGlue® teria potencial para a transmissão de Encefalopatia Espongiforme Bovina, porém algumas medidas foram tomadas pelo fabricante a fim de bloquear esse risco:

- o soro bovino utilizado é oriundo do gado americano, considerado isento da doença pela Organização Mundial de Saúde (OMS);
- inicialmente, o soro passa por um processo de purificação que consiste em duas precipitações por calor seguidas de purificação por cromatografia.

Estudos mostraram que este processo é efetivo para a eliminação do agente infeccioso transmissor da doença. No final do processo, a albumina bovina é purificada com radiação gama.²⁰

A albumina bovina e o glutaraldeído são armazenados no mesmo recipiente, que separa os dois componentes de modo a não entrarem em contato um com o outro antes da aplicação. No momento da aplicação os dois componentes são misturados no sistema aplicador na proporção de 4:1 de albumina bovina e glutaraldeído. Após a mistura, o adesivo se polimeriza em 20 a 30 segundos, e atinge sua adesividade máxima em 2 minutos. As

moléculas de glutaraldeído promovem a ligação covalente das moléculas de albumina bovina entre si e entre a albumina bovina e as proteínas do tecido em que a cola foi aplicada.²⁰

A cola tecidual BioGlue® foi aprovada inicialmente para fortalecer anastomoses vasculares, na Europa em 1998; e para o tratamento de aneurisma dissecante de aorta, nos Estados Unidos em 1999.^{13, 20} Atualmente tem sido utilizada em outras áreas e tecidos, como no parênquima pulmonar, córtex cerebral e meninges, rins e vias urinárias, apresentando resultados positivos.²¹⁻²⁷

Apesar de o adesivo BioGlue® ter sido liberado para uso no trato gastrointestinal no Canadá e Europa,²⁰ nenhum estudo foi encontrado referente a sua utilização com esta indicação até o momento, em pesquisa nas bases de dados Medline e Lilacs.

A necessidade de uma técnica cirúrgica que oferecesse maior proteção às suturas duodenais e a ausência de estudos que contemplem o uso de bioadesivos compostos no tubo digestivo motivou a realização deste estudo, que pretende avaliar se a aplicação do adesivo tecidual BioGlue® confere maior resistência às suturas duodenais.

2 OBJETIVO

Avaliar se o adesivo cirúrgico glutaraldeído-albumina (BioGlue®), quando aplicado sobre uma sutura duodenal em ratos Wistar, confere maior resistência a esta sutura, de imediato e no 3º dia pós-operatório, utilizando o teste de pressão de ruptura.

3 MÉTODO

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso dos Animais da Universidade Federal de Santa Catarina, cadastrado sob os números 318/CEUA e 23080.028602/2004-16/UFSC. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Santa Catarina em Florianópolis, SC.

3.1 Amostra

Os experimentos foram realizados em 40 ratos da espécie *Rattus norvegicus*, da linhagem Wistar, adultos, fêmeas, pesando entre 180 e 250g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. No intervalo entre os procedimentos os animais permaneceram em gaiolas individuais no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental, e tiveram livre acesso à água e à ração para roedores (Nuvilab® - Curitiba-PR).

3.2 Materiais

Instrumentos de microcirurgia; lupa cirúrgica; fio poliglactina 910 6-0 (Vicryl® - Ethicon, São Paulo, SP), seda 2-0 (Ethicon, São Paulo, SP), bioadesivo Bioglue® (Cryolife®, Kennesaw, GA, EUA); aplicador do bioadesivo (Cryolife, Kennesaw, GA, EUA); cateter de polivinil nº 4, soro fisiológico 0,9%, balança de precisão digital (PR 1000, Núcleo®) bomba de infusão (Samtronic® - SP), coluna de mercúrio com régua em milímetros impressa na própria coluna (Figura 1).

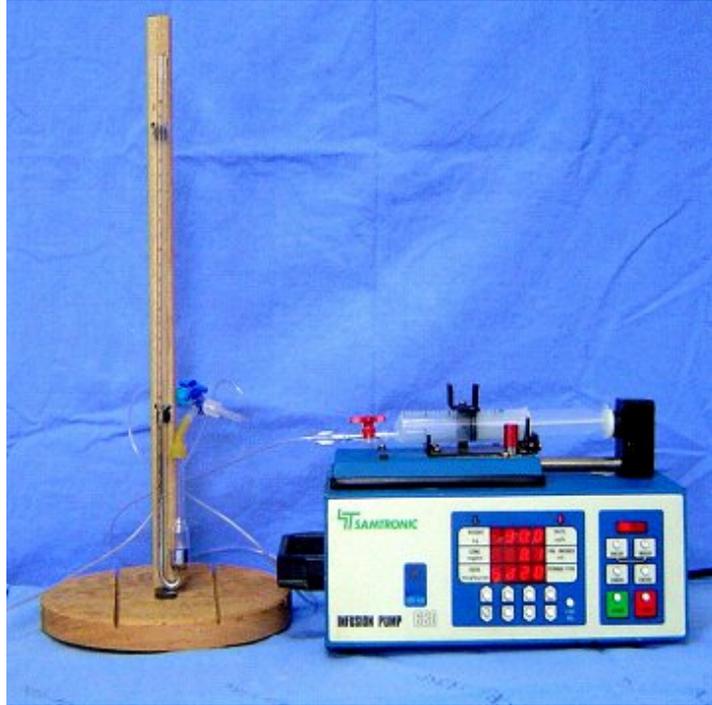


Figura 1 – Bomba de infusão e coluna de mercúrio

3.2.1 Aparelho aplicador

Consiste de uma pistola reutilizável na qual é acoplada uma seringa plástica de duplo lúmen, onde estão os dois componentes do bioadesivo. Na extremidade da seringa são acopladas ponteiros aplicadoras descartáveis (*Tips*) com lúmen helicoidal para mistura dos componentes. (Figura 2)



Figura 2 – Aparelho aplicador do adesivo cirúrgico

3.3 Anestesia e Pesagem

Foi realizada anestesia geral mediante o uso de Cloridrato de Cetamina (Ketalar®), quimicamente designada como 2 – (o – clorofenil) – 2 – (Metil-Amina) Ciclo Hexanona e de Cloridrato de 2 – (2,6 – xilidino) – 5,6 Dimidro – 4 H – 1,3 Tiazina (Rompun®), nas doses de 100mg/kg e 10mg/kg, respectivamente, administradas separadamente por via intramuscular na face interna das patas traseiras. O animal foi considerado anestesiado após a percepção da ausência de reflexo córneo palpebral e ausência de reação motora à preensão do coxim adiposo de qualquer um dos membros.

Os animais foram pesados em balança de precisão digital e seu peso anotado.

3.4 Procedimento cirúrgico padrão

Os animais foram colocados em decúbito dorsal sobre uma prancheta cirúrgica de 30x35cm e imobilizados por meio de fixação com fita adesiva nos quatro membros. Procedeu-se tricotomia em região abdominal e foram colocados os campos operatórios.

Foi realizada laparotomia mediana de 2cm a partir do apêndice xifóide e os bordos da parede abdominal foram afastados utilizando-se fio de seda 2-0 ancorados com fita adesiva na prancheta cirúrgica.

À distância de 2cm do piloro realizou-se uma duodenotomia longitudinal de 5mm, que a seguir era fechada com 7 a 8 pontos separados em plano total com fio poliglactina 910 6-0 (Vicryl®) com auxílio de uma lupa cirúrgica de 3 ampliações. (Figuras 3 e 4)

Este foi o procedimento cirúrgico comum a todos os grupos.

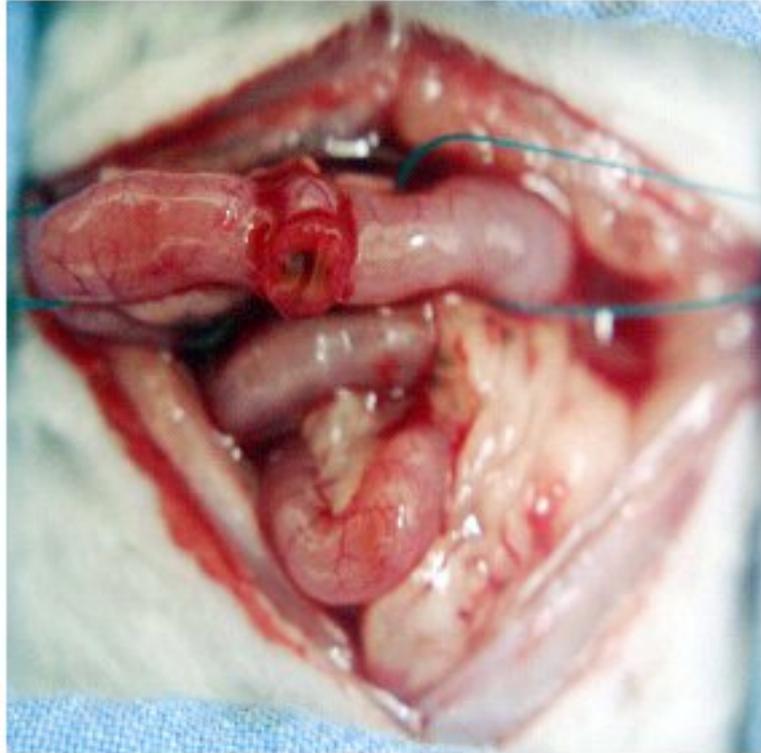


Figura 3 – Duodenotomia

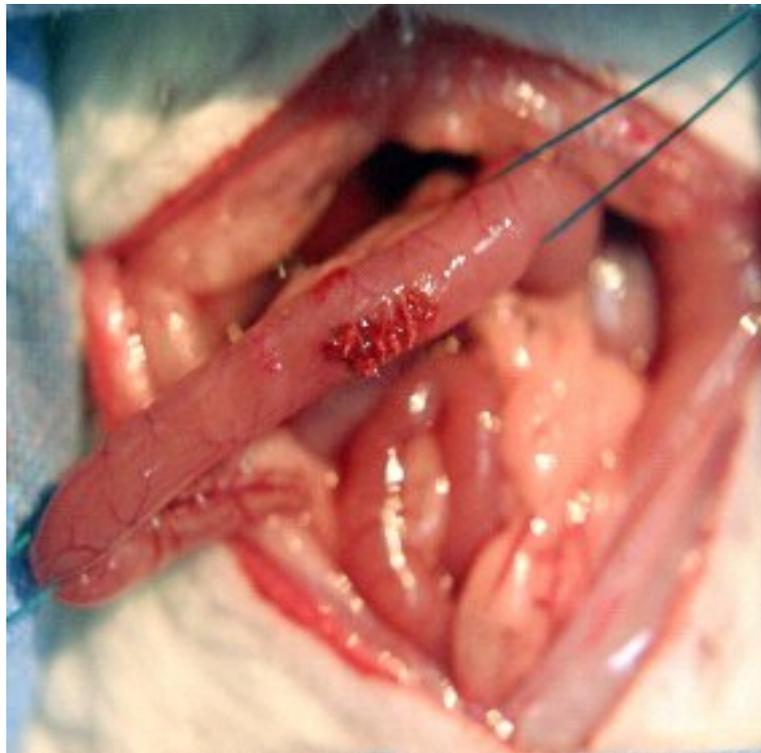


Figura 4 – Sutura duodenal

3.5 Teste de pressão de ruptura

Foi realizada a ligadura do colédoco com fio seda 2-0 a fim de evitar escape de ar do sistema de medição para seu lúmen. O duodeno era ligado com seda 2-0 1cm abaixo do ponto mais distal da duodenotomia, a fim de localizar o fluxo de ar na área da sutura. (Figura 5) Um cateter de polivinil nº 4 foi introduzido por meio de uma gastrotomia até o sítio da sutura duodenal. Duas ligaduras de seda 2-0 fixavam o cateter proximalmente no piloro. (Figura 6)

O cateter era conectado a uma bomba de infusão digital com fluxo programado de 1mL de ar por minuto e, por meio de um *three-way*, a uma coluna de mercúrio milimetrada. (Figura 7) Foi colocada solução salina dentro da cavidade abdominal de modo que a alça duodenal ficasse imersa. A bomba de infusão era ligada e o volume de ar constantemente infundido elevava a pressão na coluna de mercúrio e distendia a alça duodenal, até o momento em que a pressão exercida no interior do sistema superava a capacidade de resistência da sutura e esta rompia. (Figuras 8 e 9) A ruptura proporcionava o escape de ar do sistema fechado composto pela bomba de infusão, cateter, coluna de mercúrio e alça duodenal íntegra. Neste momento observava-se com qual pressão em milímetros lida na coluna de mercúrio havia ocorrido ruptura da linha de sutura. A ruptura era percebida por dois examinadores no momento da queda da coluna de mercúrio, que coincidia com o surgimento de bolhas de ar na solução salina. O valor da pressão de ar que rompia a linha de sutura era registrado. O duodeno era examinado para se ter certeza de que o ponto de ruptura era realmente na sutura.

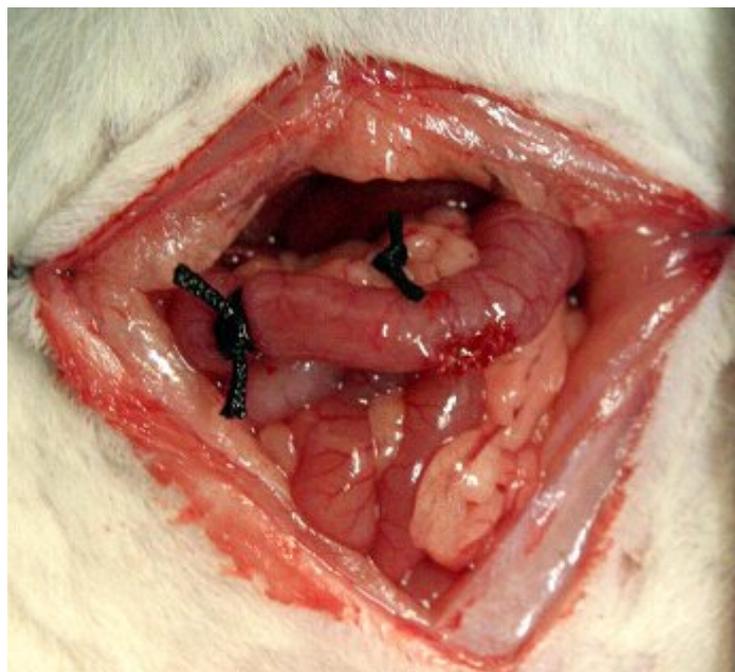


Figura 5 – Ligadura do colédoco e ligadura do duodeno distal à duodenorrafia

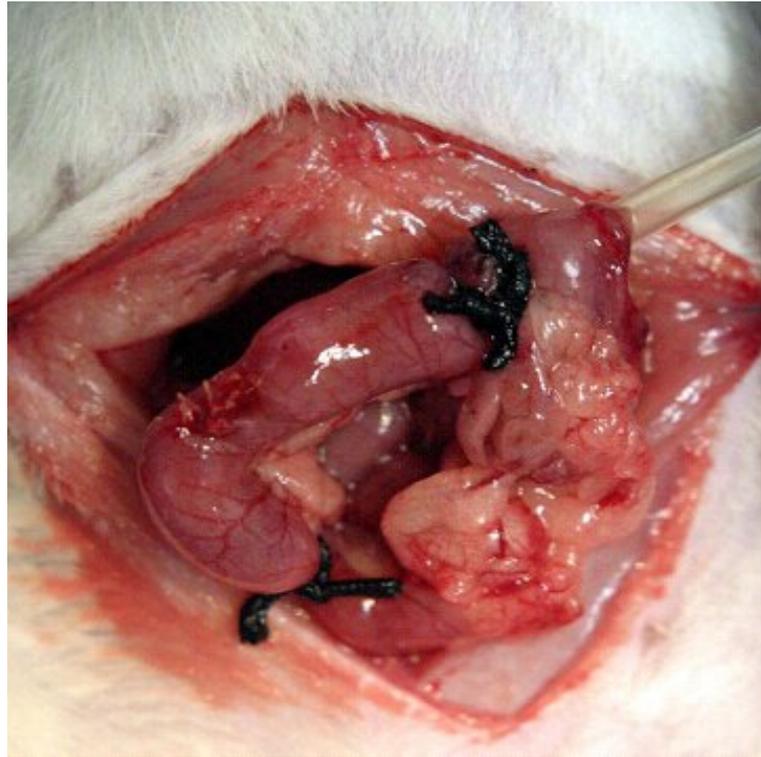


Figura 6 – Fixação proximal do cateter com dupla ligadura

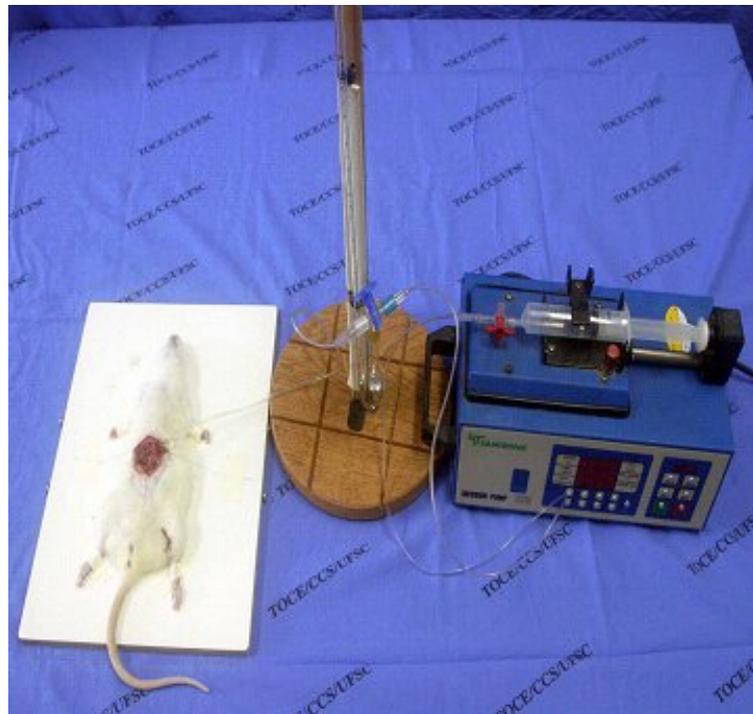


Figura 7 – Montagem do sistema para aferição da pressão de ruptura

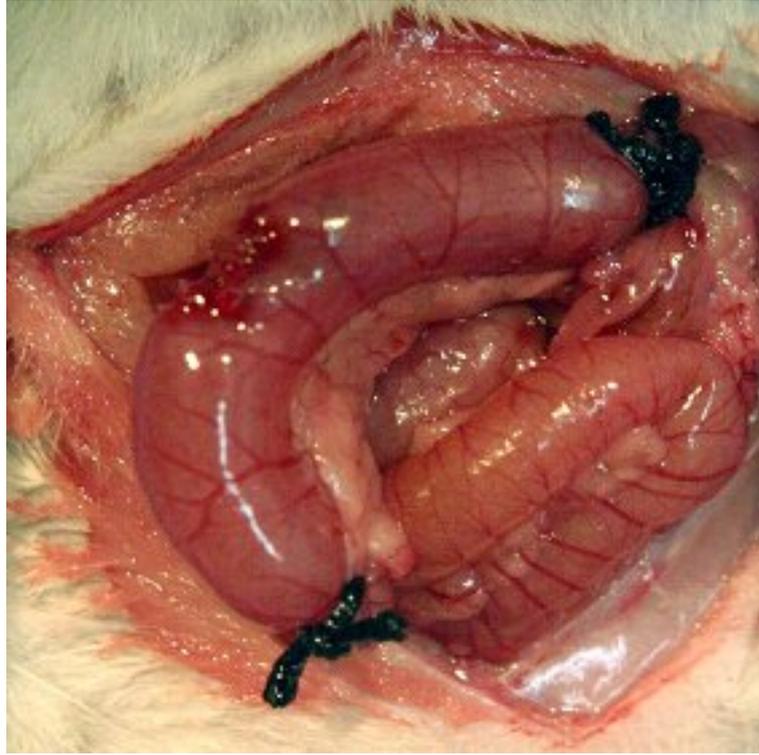


Figura 8 – Distensão da alça duodenal pelo ar insuflado



Figura 9 – Ruptura da sutura duodenal, demonstrada pela presença de bolhas de ar na solução salina intracavitária

3.6 Desenho da pesquisa

Foram realizados dois experimentos independentes utilizando-se um total de 40 ratas, adultas, com peso entre 180 e 250g, sendo 20 animais em cada experimento.

EXPERIMENTO 1:

Neste estudo, o teste de pressão de ruptura era aplicado imediatamente após o ato cirúrgico padrão, seguido ou não da aplicação do bioadesivo. Foram utilizados 20 animais aleatoriamente distribuídos em dois grupos de dez animais:

Grupo Sutura: Neste grupo, após o procedimento cirúrgico padrão era realizado o teste de pressão de ruptura.

Grupo Sutura + Cola: Neste grupo, após o procedimento cirúrgico padrão, era aplicada uma fina camada (espessura de aproximadamente 1mm) de BioGlue® sobre a linha de sutura. (Figura 10) Esperavam-se 2 minutos (tempo de secagem determinado pelo fabricante) e realizava-se o teste de pressão de ruptura.

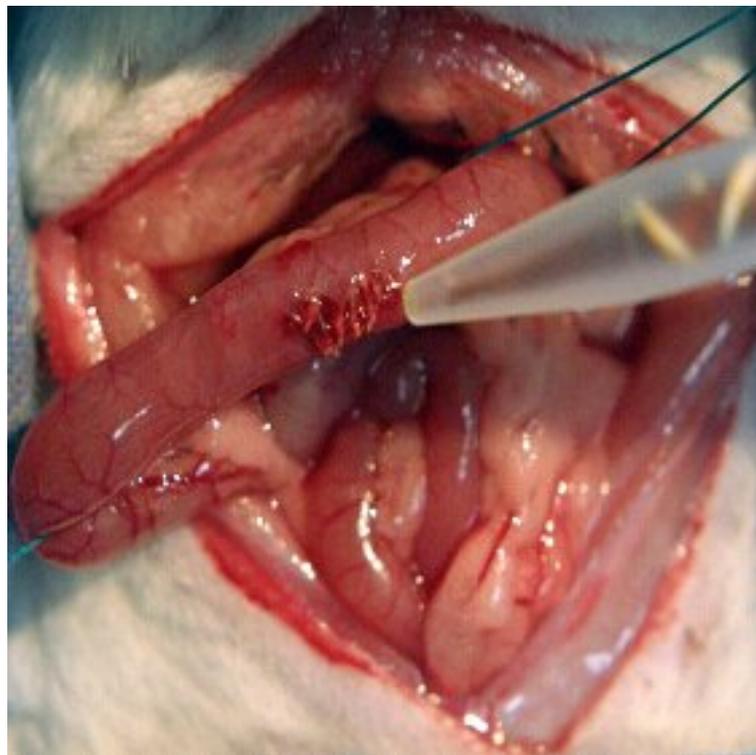


Figura 10 – Aplicação do adesivo Bioglue® sobre a linha de sutura

EXPERIMENTO 2:

Neste experimento, o teste de pressão de ruptura foi aplicado no terceiro dia após o procedimento cirúrgico padrão, seguido ou não da aplicação do adesivo cirúrgico. Foram utilizados 20 animais aleatoriamente distribuídos em dois grupos de dez animais.

Grupo Sutura: Neste grupo, após o procedimento cirúrgico padrão, os animais tinham sua cavidade abdominal fechada por planos. No 3º dia pós-operatório eram reoperados. Procedia-se uma laparotomia sobre a cicatriz cirúrgica anterior e abordava-se o duodeno com a preocupação de não desfazer as aderências existentes. O teste de pressão de ruptura era então aplicado e seu valor anotado.

Grupo Sutura + Cola: Neste grupo, após o procedimento cirúrgico padrão, uma fina camada (espessura de aproximadamente 1mm) de BioGlue® era aplicada sobre a linha de sutura. (Figura 10). Esperavam-se 2 minutos (tempo de secagem determinado pelo fabricante) e fechava-se a cavidade abdominal por planos. Estes animais eram reoperados no 3º dia pós-operatório através de uma laparotomia sobre a cicatriz da cirurgia anterior para acessar o duodeno. Procurava-se não desfazer as aderências existentes. O teste de pressão de ruptura era então aplicado e seu valor anotado.

3.7 Regras de aplicação do adesivo BioGlue®

Estas regras são determinações contidas na bula e material de orientação para uso do produto especificadas pelo fabricante (Cryolife®, Kennesaw, Ga. EUA):

- secagem completa da superfície tecidual que vai receber o bioadesivo;
- descarte sobre gaze da primeira porção de cola que sai da ponta do aplicador;
- aplicar uma fina película do bioadesivo - cerca de 1mm de espessura;
- esperar dois minutos até nova manipulação (tempo de secagem);
- se ocorrer excesso de cola não tentar desgrudá-la e sim remover os excessos com instrumental cirúrgico.

3.8 Conduitas para tratamento e prevenção de hipotermia

Durante o Experimento 2, em que a medida de pressão de ruptura era feita 72 horas após o procedimento inicial, três animais apresentaram hipotermia no pós-operatório imediato, devido à anestesia geral. Estes animais foram colocados sob calor de lâmpada incandescente (60W) e receberam oxigênio por cateter próximo às narinas, recuperando sua temperatura corporal normal.

Para evitar a perda de calor para o meio externo, nos dias frios os animais foram operados em ambiente climatizado. No pós-operatório imediato, enquanto ainda anestesiados, os animais eram mantidos em sacos de papel-bolha, também como proteção contra a hipotermia.

3.9 Eutanásia

Ao final do procedimento de medição da pressão de ruptura, os animais foram submetidos à eutanásia, mediante a administração de Cloreto de Potássio a 19,1%, por via endovenosa, provocando parada cardíaco-respiratória e morte. A parede abdominal foi fechada, e a carcaça encaminhada ao lixo hospitalar do Hospital Universitário.

3.10 Análise estatística

A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

As medidas de pressão de ruptura foram comparadas, em cada experimento, pelo teste do t de Student para amostras independentes com nível de significância estabelecido em $p \leq 0,05$.

Para a aplicação dos testes estatísticos foram utilizados os programas Statistica® e Microsoft Excel para Windows®. Para confecção dos gráficos foi utilizado o programa Microsoft Excel para Windows®.

4 RESULTADOS

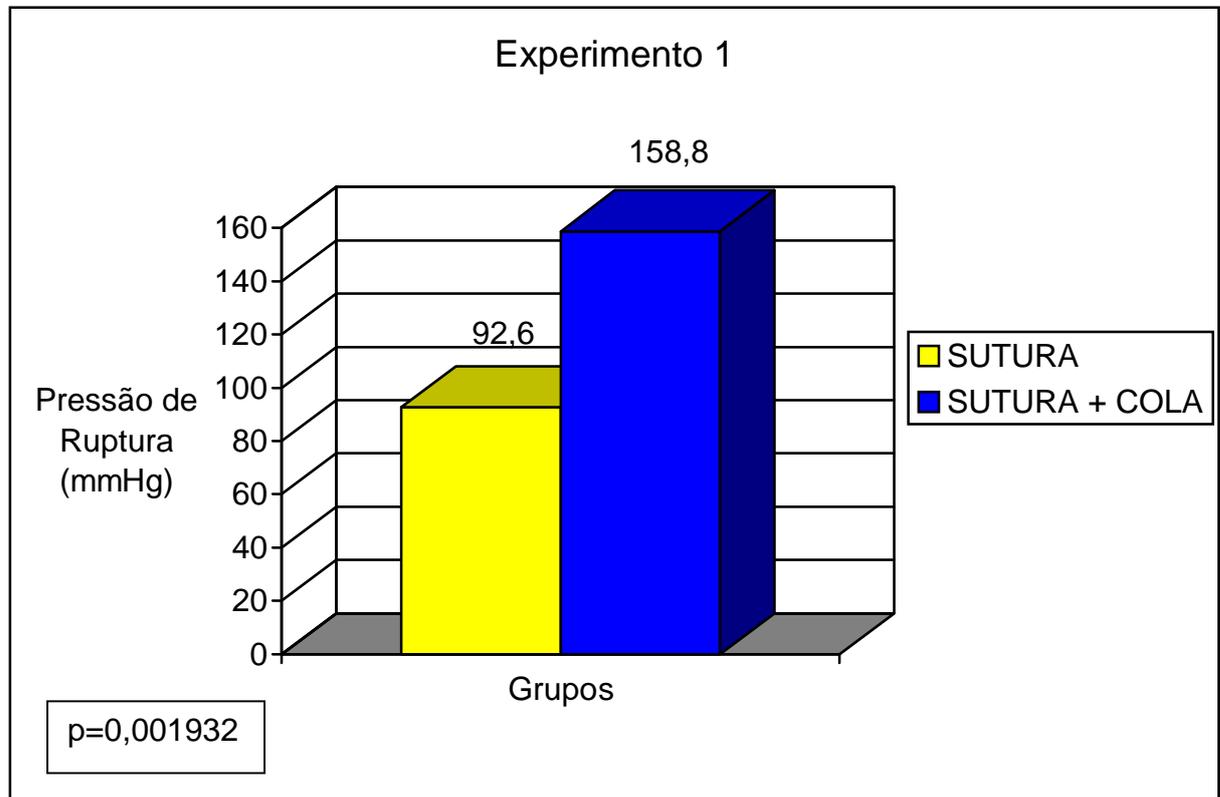


Figura 11 – Média das pressões de ruptura obtidas de imediato

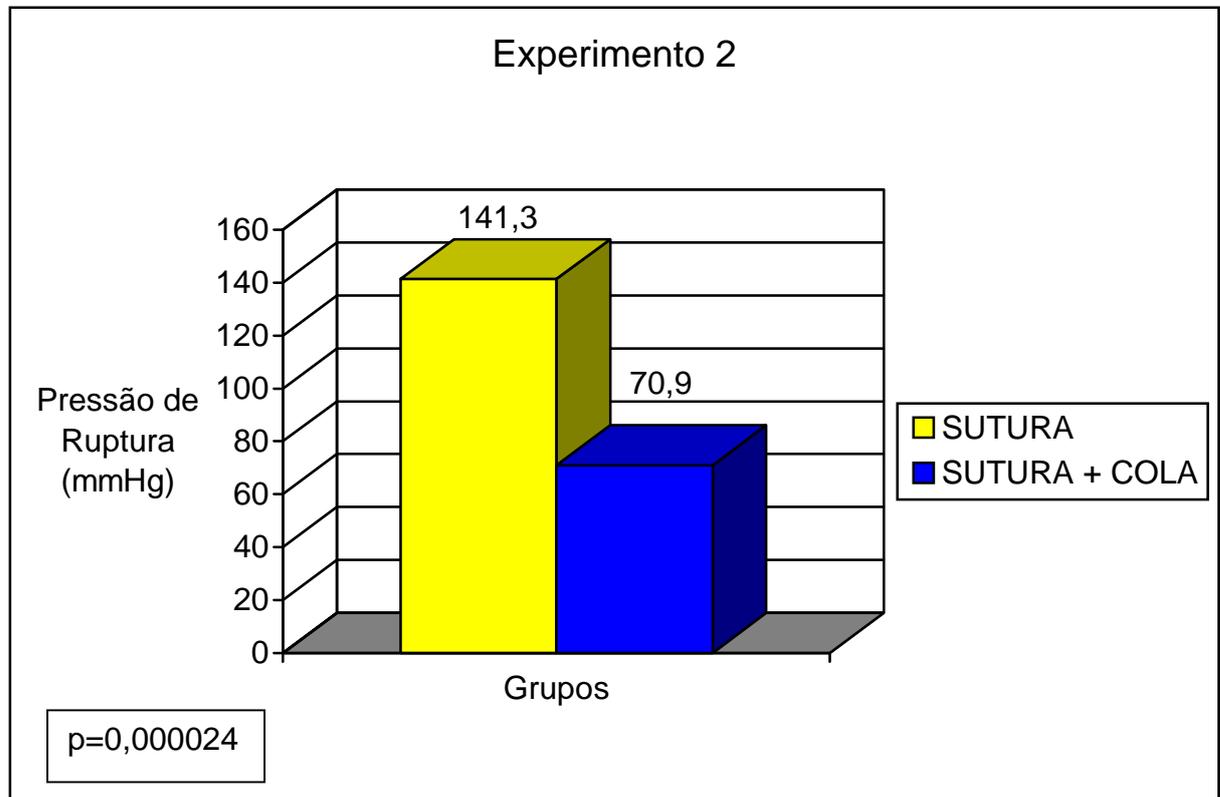


Figura 12 - Média das pressões de ruptura obtidas no 3º dia pós-operatório

5 DISCUSSÃO

A partir da hipótese de que o adesivo tecidual BioGlue® poderia conferir proteção às suturas duodenais, aumentando sua resistência, foi iniciado um planejamento de pesquisa em cirurgia experimental. A avaliação da eficácia do bioadesivo diretamente em seres humanos seria inviável devido a aspectos éticos importantes.

Para que o resultado obtido na pesquisa experimental tenha aplicabilidade clínica em seres humanos, alguns requisitos devem ser seguidos. Os animais de laboratório utilizados devem ser homogêneos quanto a sua formação biológica, condições de criação e estresse antes, durante e depois dos procedimentos.²⁸ A opção pelo rato neste experimento se deve a vários fatores: características genéticas padronizadas, suas pequenas dimensões que permitem o armazenamento de animais em pequenos espaços, menor custo, relativa facilidade de manuseio, resistência a infecções, ciclo de vida curto e reprodução em alta escala.²⁹ A opção pela utilização de fêmeas foi devido ao fato de que as fêmeas adultas (Wistar) são mais fáceis de serem obtidas junto ao biotério.

Modos diferentes de avaliar a resistência de anastomoses gastrointestinais são descritos na literatura. Dois parâmetros mecânicos – força de ruptura e pressão de ruptura – têm sido utilizados para avaliar a cicatrização das anastomoses.

A força de ruptura é a medida da resistência da parede intestinal contra uma força aplicada no sentido longitudinal da anastomose. Deve ser feita com a peça removida, que é montada em um aparelho chamado tensiômetro. Essa técnica apresenta a desvantagem da dificuldade de aplicação da mesma força em toda a circunferência da parede intestinal.³⁰

A medida de pressão de ruptura determina a resistência da parede intestinal a um aumento contínuo da pressão intraluminal e a obtenção da sua medida ocorre na pressão em que há ruptura da anastomose. Seu resultado varia com o fato de a avaliação ser feita com a anastomose *in situ* ou removida.³⁰

Manson *et al.*, comparando as duas técnicas, concluiu que a pressão de ruptura é sensível para detectar alterações precoces na cicatrização de anastomoses, pois seu valor tem um aumento progressivo imediatamente após a realização da sutura. Já a força de ruptura não é capaz de detectar diferenças entre as fases iniciais da cicatrização de anastomoses, uma vez

que seu valor permanece o mesmo durante as primeiras 72 horas após a confecção da anastomose.³⁰

Uma vez que este experimento objetivou a obtenção da resistência das suturas no pós-operatório imediato e após 72 horas, o método escolhido para a obtenção desses valores foi a determinação da pressão de ruptura.

Um método laboratorial bastante descrito na literatura para avaliar a cicatrização intestinal é a dosagem de hidroxiprolina. A hidroxiprolina é um aminoácido exclusivo do colágeno, onde está presente em concentrações elevadas e que é indispensável para a estabilidade da tríplice hélice desta proteína.³¹ A dosagem de hidroxiprolina é um método indireto de avaliar a deposição de fibras de colágeno gerado durante o processo de cicatrização da anastomose.³² Uma vez que o colágeno é a principal proteína de cicatrização, maiores valores obtidos de hidroxiprolina relacionam-se com melhor cicatrização. A dosagem de hidroxiprolina não foi objetivo deste estudo.

Durante o experimento piloto, foi treinada extensivamente a aplicação da cola, até que fosse desenvolvida habilidade com o aplicador. A pressão no gatilho da pistola aplicadora deve ser leve o suficiente para que a quantidade de adesivo colocado sobre a sutura seja pequena – cerca de 1mm de espessura – conforme a orientação do fabricante. Ao mesmo tempo, a aplicação deve ser rápida, uma vez que após o contato dos dois componentes (albumina bovina e glutaraldeído) a polimerização do bioadesivo ocorre rapidamente dentro do dispositivo descartável do aplicador (*tip*), inutilizando-o.

Durante o projeto piloto, algumas dificuldades foram encontradas e adaptações foram feitas, visando corrigi-las e otimizando a técnica, sem interferir no método.

Nos animais em que a anastomose iria ser coberta com o adesivo cirúrgico, um campo de papel alumínio evitava o contato da cola com os tecidos adjacentes.

Foi optado pela realização do experimento *in vivo*, ou seja, o teste de pressão de ruptura foi aplicado com a alça no interior da cavidade abdominal. Assim, foi mantida a vascularização, a inervação e a relação entre as estruturas abdominais, reproduzindo o cenário anatomo-fisiológico encontrado na prática clínica.

A sutura duodenal do procedimento padrão foi realizada pelo mesmo cirurgião em todos os animais, de todos os grupos. Assim, manteve-se a uniformidade da sutura, sendo as diferenças de resistência entre as suturas atribuíveis às particularidades do organismo de cada animal e principalmente à aplicação ou não do adesivo cirúrgico.

Uma vez que o método permitia, dois observadores eram responsáveis por perceber em diferentes locais o valor de pressão de ruptura da alça – queda da coluna de mercúrio e

aparecimento de bolhas de ar na solução salina. Essa observação por duas pessoas permitiu maior exatidão do valor obtido, diminuindo a probabilidade de erro.

Durante o Experimento 2, em que a medida de pressão de ruptura era feita 72 horas após o procedimento inicial, alguns animais apresentaram hipotermia no pós-operatório imediato, devido à anestesia geral. Três animais apresentaram cianose e receberam calor por lâmpada incandescente e oxigênio em cateter próximo às narinas, recuperando a sua coloração normal. Para evitar a perda de calor para o meio externo, nos dias frios os animais foram operados em ambiente climatizado. No pós-operatório imediato, enquanto ainda anestesiados, os animais eram mantidos em sacos de plástico-bolha, também como proteção contra a hipotermia.

O adesivo cirúrgico Bioglue® foi aprovado para uso nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999, como Humanitarian Device Exemption (HDE) – uma licença supervisionada de uso - como coadjuvante no tratamento de aneurismas dissecantes de aorta torácica. Em 2001, foi aprovado para uso como auxiliar em reparos cirúrgicos abertos de grandes vasos em pacientes adultos.²⁰

Na Europa, foi liberado como coadjuvante em reparo vascular em 1998 e para uso em parênquima pulmonar em 1999. Em 2002, foi liberado para reparo em outras áreas, como coração, trato genitourinário, meninges, trato gastrointestinal, pâncreas, baço, fígado e via biliar. Também foi aprovado para fixação de telas na correção cirúrgica de hérnias.²⁰

No Canadá, o adesivo BioGlue® foi aprovado para uso em vasos e no parênquima pulmonar no ano de 2000. Em 2003 foi liberado para uso em outras áreas.²⁰

Na Austrália, foi liberado em 2001 como auxiliar em reparos de vasos e parênquima pulmonar.²⁰

No trato respiratório, o adesivo tecidual BioGlue® foi utilizado como coadjuvante em anastomoses brônquicas e em lesões do parênquima pulmonar, apresentando bons resultados.²¹ No sistema nervoso central, foi aplicado experimentalmente no reparo da dura-máter, também com resultados positivos.²² Já foi utilizado para hemostasia em lacerações esplênicas e no parênquima renal.²³ Em nefrectomias parciais, reduz o sangramento e o tempo de isquemia quente, diminuindo o tempo de cirurgia.³³ Experimentalmente, também já foi aplicado para prevenção de seroma em mastectomia, com resultados positivos.²⁷ Em seres humanos, seu uso mais documentado é na área cardiovascular, incluindo pericárdio, miocárdio e principalmente grandes vasos, na maioria das vezes com resultados positivos.^{24-26,}

³⁴ Porém, algumas complicações relativas ao seu uso também são documentadas, como o mau funcionamento de valva mecânica com a aplicação do adesivo em um relato de caso,³⁵

ocorrência de estenose de veia cava superior após a aplicação da cola,³⁶ e persistência do biadesivo dois anos após sua aplicação na dura-máter.³⁷

Mesmo tendo sido liberado para uso em órgãos do trato gastrointestinal na União Européia e no Canadá, nenhum estudo foi encontrado a respeito, em pesquisa nas bases de dados Lilacs e Medline.

Após extensa procura de relato da utilização da BioGlue® no trato gastrointestinal, descobriu-se que na Universidade Cornell (NY – EUA) o serviço de Proctologia realizava estudos experimentais com BioGlue®.

Em vários contatos via e-mail com o Dr Sang Lee, pesquisador daquela universidade, este afirmou ter realizado um estudo *ex-vivo* em alça intestinal de cães. O estudo consistiu na realização de anastomoses com grampeadores em alça intestinal. Em um grupo de animais, foi criado um defeito na anastomose com a remoção de alguns grampos. O grupo com o defeito na anastomose recebeu o adesivo cirúrgico sobre a sutura e o grupo sem o defeito não recebeu a cola. Sang Lee observou que a pressão de ruptura no grupo com o defeito e aplicação da cola era similar à pressão de ruptura obtida no grupo sem defeito e sem a aplicação da cola. Apesar dos resultados encorajadores obtidos, Sang Lee afirmou estar ainda inseguro sobre a utilização do adesivo BioGlue® no trato gastrointestinal, devido à possível ocorrência de infecção, predisposta pelo adesivo, e suas possíveis conseqüências. Afirmou ter interesse em continuar a pesquisa nesta área e nos manter informado sobre seu trabalho.

A cola de fibrina é o adesivo cirúrgico que vem sendo mais amplamente estudado e utilizado na prática médica. Vários relatos do seu uso no trato gastrointestinal são encontrados na literatura, principalmente em estudos que abordam seu uso como reforço em suturas no cólon. Kanellos *et al.* realizou um estudo semelhante a este, com algumas diferenças: uso de adesivo de fibrina em anastomoses colônicas e teste de pressão de ruptura realizado no oitavo dia pós-operatório; e concluiu que a aplicação da cola de fibrina promove maior resistência às suturas.¹⁷

Em esôfago, um órgão não protegido por serosa, Prado *et al.* realizou um estudo morfológico em cães, com a aplicação do adesivo de fibrina. Concluiu que no 7º dia de observação os aspectos macroscópicos da cicatrização com o uso de fibrina mostraram-se inferiores aos da anastomose com fio de sutura, e no 14º dia os aspectos microscópicos da cicatrização com o uso de fibrina foram maiores.¹⁸ A.C. van der HAM estudou a aplicação do adesivo de fibrina em anastomoses colônicas, e encontrou no 4º dia pós-operatório uma menor pressão de ruptura e menores níveis de hidroxiprolina no grupo com a aplicação da cola. Concluiu que a aplicação do adesivo de fibrina em anastomoses colônicas não melhora a

cicatrização; ao contrário, tem influência negativa durante a primeira semana após o procedimento.³⁸

Uma das qualidades do adesivo cirúrgico ideal é ter a capacidade de produzir rápida e firme adesão tecidual.¹¹ O Experimento 1, em que o valor da pressão de ruptura foi obtido de imediato, avalia a adesão do adesivo BioGlue® ao tecido duodenal. A média de pressão de ruptura no grupo em que foi realizada sutura sem a aplicação da cola foi de 92,6mmHg. A média dos valores obtidos no grupo em que foi realizada sutura e aplicada a cola como reforço foi de 158,8mmHg. De acordo com o teste t de Student, os valores obtido apresentam significância estatística ($p=0,001932$). Esta adesividade imediata não está relacionada ao processo cicatricial e à produção de colágeno, é causada pelas propriedades de ligação mecânica do próprio adesivo.³⁸ Esta proteção imediata é particularmente importante no estudo em alças intestinais, pois o material de reforço deve ser efetivo desde a aplicação para manter a sutura impermeável e suportar um possível aumento imediato de força intraluminal, como por exemplo a distensão por íleo reflexo. A comprovação de que o adesivo tecidual BioGlue® apresenta boa adesividade ao tecido duodenal permitiu a continuação do projeto, com a realização do Experimento 2 que avaliou se o adesivo tecidual confere proteção às suturas duodenais 72 horas após o procedimento cirúrgico.

No tecido intestinal, a força da linha de sutura é indicativa da qualidade e quantidade do processo reparador. Numerosos estudos têm demonstrado uma redução da resistência em feridas intestinais durante os primeiros três a quatro dias. Especula-se que esta alteração da força esteja relacionada à reorganização das fibras de colágeno na lesão, por meio da ação da collagenase.³⁹

Jönsson avaliou a resistência de anastomoses em jejuno e íleo utilizando o método mecânico de força de ruptura no pós-operatório imediato, 1º, 2º, 3º, 4º, 7º e 14º dia pós-operatório. Observou que tanto as anastomoses jejunais quanto as ileais apresentam alta resistência no pós-operatório imediato, porém perdem rapidamente a força durante os três primeiros dias após a cirurgia. No terceiro dia a resistência da anastomose apresentou valores 85% menores que os obtidos no pós-operatório imediato.⁴⁰

Högström, em um estudo semelhante, encontrou resultados similares. Avaliou a força de ruptura de anastomoses de esôfago, duodeno, íleo e cólon imediatamente após o procedimento e após 24 horas no íleo e 48 horas nos demais órgãos. No duodeno, a força de ruptura após 48 horas diminuiu 64% em relação ao pós-operatório imediato; no íleo diminuiu 70% em 24 horas. Högstrom concluiu que a cicatrização efetiva, estimulada por fibroblastos com a deposição de colágeno, inicia após três a quatro dias, e é precedida por uma fase em

que a integridade da anastomose depende completamente da sutura. Esse decréscimo da resistência da sutura observado nos primeiros dias após o procedimento pode ser um fator importante na ocorrência de deiscências da sutura, uma vez a resistência à tração mecânica é bem menor.⁴¹

Na pesquisa em que A.C. van der HAM comparou o papel do adesivo de fibrina na resistência de anastomoses colônicas e observou que a sua aplicação diminuía ainda mais a resistência da sutura no quarto dia pós-operatório, sua principal preocupação era que este é o período crítico no qual ocorre o maior número de deiscências, e este era o momento primordial em que o adesivo deveria conferir maior proteção à anastomose.³⁸

Desta forma, estudos que pretendem avaliar o valor de algum produto ou técnica coadjuvante, que possam aumentar a resistência de suturas gastrointestinais, podem ser realizados 72 horas após o procedimento cirúrgico. Este é o momento crítico em que a resistência da sutura apresenta maior dependência do material e técnica utilizados, e menor dependência do processo cicatricial em si.^{42, 43}

O Experimento 2, que testa o papel do adesivo BioGlue® como reforço na sutura duodenal, foi realizado após 72 horas.

No 3º dia pós-operatório, a média dos valores de pressão de ruptura do grupo em que foi realizada sutura para fechamento da incisão foi de 141,30mmHg, e a média do grupo em que foi feita a sutura seguida da aplicação da cola foi de 70mmHg. Os valores obtidos apresentam significância estatística ($p=0,000024$). Esses valores demonstram que a cola BioGlue® não confere proteção às suturas duodenais 72 horas após o procedimento cirúrgico. Ao contrário, a sua aplicação diminui a resistência da sutura.

Esses resultados podem ter ocorrido por uma característica do próprio bioadesivo, como, por exemplo, ser tóxico para o tecido em que foi testado. Ou então, o que pode ter influenciado nos resultados é o fato de o experimento não ter sido realizado em condições de assepsia, predispondo infecção local, o que poderia alterar os resultados.

Em alguns experimentos para avaliação da cicatrização em suturas e anastomoses, testes como a dosagem de hidroxiprolina e a análise histopatológica têm sido utilizados associados aos testes mecânicos (pressão de ruptura e força de ruptura). Sua realização não foi o objetivo desta pesquisa.

Outros estudos como a dosagem de hidroxiprolina, a análise histopatológica e a determinação da pressão de ruptura em outras fases do processo cicatricial são necessários para uma total compreensão do papel do adesivo cirúrgico BioGlue® como reforço das suturas duodenais.

6 CONCLUSÕES

No experimento 1, em que o teste de pressão de ruptura foi realizado de imediato, os valores de PR foram significativamente maiores no grupo sutura + cola.

No experimento 2, em que o teste de pressão de ruptura foi realizado no 3º dia pós-operatório, os valores de PR foram significativamente maiores no grupo sutura.

Esses valores demonstram, neste estudo, que o adesivo glutaraldeído-albumina (BioGlue®) confere maior resistência às suturas duodenais de imediato. No 3º dia após o procedimento cirúrgico, o adesivo BioGlue® não confere maior resistência às suturas duodenais; ao contrário, a sua aplicação diminui a resistência da sutura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabiston DC, Townsend CM. Tratado de Cirurgia: a base biológica da moderna prática cirúrgica. 17^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
2. Pierro AC, Mantovani M, dos Reis NS, Morandin RC, Fraga GP. Tratamento do trauma duodenal complexo: comparação entre sutura simples e sutura associada à exclusão pilórica e gastrojejunostomia em cães. *Acta Cir Bras* 2005;20(1):28-38.
3. Cogbill TH, Moore EE, Feliciano DV, Hoyt DB, Jurkovich GJ, Morris JA, et al. Conservative management of duodenal trauma: a multicenter perspective. *J Trauma* 1990;30(12):1469-75.
4. Jansen M, Du Toit DF, Warren BL. Duodenal injuries: surgical management adapted to circumstances. *Injury* 2002;33(7):611-5.
5. Rezende Neto JB, Silva AL. Avaliação da resistência de suturas duodenais com ou sem omentoplastia pediculada: estudo experimental em ratas. *Acta Cir Bras* 1999;14(3):125-30.
6. Ziaja K, Kubicki B, Ginko T, Luciak M, Brzozowski T. Management of experimental defects of duodenal wall with application of small intestinal loop and tissue glue. *Mater Med Pol* 1977;9(1):70-3.
7. Trugilho JCV, Refinetti RA, Maia FJS, Pereira JCR. Da aplicabilidade do retalho gástrico, sem mucosa, no tratamento de feridas duodenais extensas: estudo experimental em cães. *Arq Bras Cir Dig* 2003;16(4):159-64.
8. Fujimura I, Birolini D, Horita LT, Okagawa T, Simonsen OS, de Oliveira MR. A standardized operative procedure in patients with duodenal trauma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1988;43(1):35-9.
9. Medeiros Júnior AA, Vasconcelos CH, Xavier Júnior SD. Traumatismo duodenal. *HFA Publ Tec Cient* 1990;5(3/4):86-90.
10. Mattox KL. Complicancies of trauma. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1994.
11. Biondo-Simões MLP, Vivi AAG, Fagundes DJ. Adesivos em anastomoses do trato digestivo. *Acta Cir Bras* 1993;8(1):41-44.
12. Fagundes DJ, Taha MO, Montero EFS. Adesivo em cirurgia. In: *Conduas em cirurgia*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 685-90.
13. Cuschieri A. Tissue adhesives in endosurgery. *Semin Laparosc Surg* 2001;8(1):63-8.
14. Fagundes DJ, Taha MO, Rivoire HC. Adesivos cirúrgicos. *J Bras Med* 2002;82(3):101-3.
15. Amaral AT, Taha MO, Fagundes DJ, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo morfológico das entero-anastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. *Acta Cir Bras* 2004;19(4):393-405.
16. Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras* 2004;19(1):37-42.
17. Kanellos I, Mantzoros I, Goulimaris I, Zacharakis E, Zavitsanakis A, Betsis D. Effects of the use of fibrin glue around the colonic anastomosis of the rat. *Tech Coloproctol* 2003;7(2):82-4.
18. Prado Filho OR, Fagundes DJ, Nigro AJT, Bandeira COP, Novo NF, Juliano Y. Estudo morfológico da anastomose esôfago-esofágica cervical com adesivo de fibrina, em cães. *Acta Scien* 2002;24(3):697-701.

19. Ozmen MM, Ozalp N, Zulfikaroglu B, Abbasoglu L, Kacar A, Seekin S, et al. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. *ANZ J Surg* 2004;74(12):1107-0.
20. Cryolife I. BioGlue® Surgical Adhesive. In: Cryolife, Inc. Biotechnologies for Medicine; 2005 Apr [acesso em 2005 Apr 28]. Disponível em: <http://www.cryolife.com.br>.
21. Herget GW, Kassa M, Riede UN, Lu Y, Brethner L, Hasse J. Experimental use of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive for sealing pulmonary parenchyma and bronchial anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19(1):4-9.
22. Stylli SS, Kumar A, Gonzales M, Kaye AH. The biocompatibility of BioGlue with the cerebral cortex: a pilot study. *J Clin Neurosci* 2004;11(6):631-5.
23. Biggs G, Hafron J, Feliciano J, Hoenig DM. Treatment of splenic injury during laparoscopic nephrectomy with BioGlue, a surgical adhesive. *Urology* 2005;66(4):882.
24. Garcia Paez JM, Jorge Herrero E, Rocha A, Maestro M, Castillo-Olivares JL, Millan I, et al. Comparative study of the mechanical behaviour of a cyanoacrylate and a bioadhesive. *J Mater Sci Mater Med* 2004;15(2):109-15.
25. Rotker J, Trosch F, Grabosch D, Jahn UR, Kloska S, Grabellus F, et al. Vascular anastomosing by gluing--an experimental study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(1):6-9.
26. Chao HH, Torchiana DF. BioGlue: albumin/glutaraldehyde sealant in cardiac surgery. *J Card Surg* 2003;18(6):500-3.
27. Menon NG, Downing S, Goldberg NH, Silverman RP. Seroma prevention using an albumin-glutaraldehyde-based tissue adhesive in the rat mastectomy model. *Ann Plast Surg* 2003;50(6):639-43.
28. d'Acampora AJ, Silva CAJ, Pinheiro CE, Araújo EJ, Cardoso EJ, Galego GN, et al. Investigação experimental: do planejamento à redação final. Florianópolis: Papa-Livro; 2001.
29. Waynforth HB, Flecknell PA. Experimental and surgical technique in the rat. In: Academic Press, *Experimental and surgical technique in the rat*. London: Hartcourt Brace & Company; 1992. p. 116-17.
30. Mansson P, Zhang XW, Jeppsson B, Thorlaciuss H. Anastomotic healing in the rat colon: comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure. *Int J Colorectal Dis* 2002;17(6):420-5.
31. Lauand F, Féres O, Rocha JJR, Campos AD, Carvalho FG. Efeito da hipovolemia sobre a cicatrização de anastomoses colônicas: estudo experimental em ratos. *Rev Bras Colo-Proctol* 2004;24(4):317-21.
32. Bezuti MT, Féres O, Campos AD, Aprilli F, Rocha JJR, Garcia RS, et al. Cicatrização de anastomoses colônicas na vigência de obstrução intestinal: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras* 2002;17(Suppl 13):109-15.
33. Hidas G, Kastin A, Mullerad M, Shental J, Moskovitz B, Nativ O. Sutureless nephron-sparing surgery: use of albumin glutaraldehyde tissue adhesive (BioGlue). *Urology* 2006;67(4):697-700; discussion 700.
34. Erasmi AW, Sievers HH, Wolschlager C. Inflammatory response after BioGlue application. *Ann Thorac Surg* 2002;73(3):1025-6.
35. Karimi M, Kerber RE, Everett JE. Mechanical aortic valve malfunction: an intraoperative BioGlue complication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(6):1442-3.
36. Economopoulos GC, Dimitrakakis GK, Brountzos E, Kelekis DA. Superior vena cava stenosis: a delayed BioGlue complication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(6):1819-21.
37. Yuen T, Kaye AH. Persistence of Bioglue in spinal dural repair. *J Clin Neurosci* 2005;12(1):100-1.

38. van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, van den INGH HFGM, Jeekel J. Influence of fibrin sealant and fibrin sealant-antibiotic combination on the healing of colonic anastomosis in the rat. [periódico na Internet] 2004 Jul [acesso em 2004 Jul 27]. Disponível em <http://www.tissue sealing.com>.
39. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77(3):549-73.
40. Jonsson K, Jiborn H, Zederfeldt B. Breaking strength of small intestinal anastomoses. *Am J Surg* 1983;145(6):800-3.
41. Hogstrom H, Haglund U. Postoperative decrease in suture holding capacity in laparotomy wounds and anastomoses. *Acta Chir Scand* 1985;151(6):533-5.
42. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Efron DT, Barbul A. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. *J Gastrointest Surg* 2001;5(3):303-11.
43. Hamzaoglu I, Karahasanoglu T, Aydin S, Sahin DA, Carkman S, Sariyar M, et al. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg* 1998;176(5):458-61.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 17 de novembro de 2005.