

Efeito da quimioterapia antineoplásica com cisplatina (cis-diaminodicloroplatina-II) na cicatrização de anastomoses do intestino delgado em ratos. Aspectos macroscópicos

PAULO CÉSAR ALVES CARNEIRO¹, TEREZA CRISTINA FERREIRA GUTMAN², ONOFRE FERREIRA DE CASTRO³

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Resumo

Os AA. estudaram a ação da cisplatina (cis-diaminodicloroplatina-II) administrada intraperitonealmente sobre a cicatrização de anastomoses do intestino delgado do rato, do ponto de vista macroscópico. Foram operados 48 ratos Wistar, machos, com peso médio de 315,5 gramas, no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Nos 24 animais do grupo-controle foi injetado por via intraperitoneal soro fisiológico a 0,9% (20% do peso corporal) e 24 horas após realizou-se laparotomia mediana associada a ressecção de 1 cm de íleo e anastomose término-terminal com fio de seda 6-0 em plano único total com sutura contínua. Nos ratos do grupo-experimento foi administrada cisplatina (5 mg/kg de peso corporal associada a soro fisiológico a 0,9%, na proporção de 20% do peso corpóreo) e, após um dia, foi efetuado o mesmo procedimento cirúrgico no grupo-controle. Foi feita uma avaliação macroscópica da ferida da parede do abdome, da cavidade peritoneal e da anastomose intestinal. A presença de aderências ocorreu na totalidade dos animais operados, com distintos graus de intensidade. As aderências foram mais extensas e firmes no subgrupo-A₂ (sete dias com cisplatina). Não foram observadas infecção, deiscências, eventração ou evisceração da ferida cirúrgica da parede abdominal, bem como peritonite, abscessos, fístulas ou deiscências da sutura intestinal em ambos os grupos. Observou-se, macroscopicamente, que em todos os subgrupos com cisplatina foi menor a protuberância ao nível da linha de sutura intestinal do lado intraluminal do segmento do intestino delgado durante a necropsia.

Unitermos: cicatrização das feridas; anastomoses intestinais; aderências; cisplatina; macroscopia; ratos

Introdução

Sabe-se que o paciente na vigência de quimioterapia antineoplásica pode precisar de uma cirurgia de emergência ou eletiva [1].

A administração de drogas citotóxicas no período perioperatório pode melhorar a possibilidade de ressecção de tumores ou promover a diminuição da incidência de recidivas locais e metástases, como, por exemplo,

destruindo células tumorais no momento do ato operatório [2].

Na prática oncológica, contudo, as operações de emergência efetuadas em pacientes portadores de câncer metastático ou disseminado na vigência de quimioterapia apresentam altas taxas de morbidez e mortalidade cirúrgicas [3-5].

Assim nos parece de real valor o estudo do efeito de cada droga citotóxica isolada ou em associação, e se

¹Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina UFRJ. Ex-residente do INCa. Especialista (CBC/PUC/CFM). Mestre e Doutor em Medicina (Cirurgia Geral) da UFRJ. Livre-docente em Clínica Cirúrgica da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-Rio). Livre-docente em Cirurgia Geral da Universidade Gama Filho (UGF), TCBC; ²Mestre em Anatomia Patológica da UFF; ³Prof. Titular do Departamento de Patologia da UFF. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do INCa. TCBC. Endereço do autor para correspondência: Clínica Cirúrgica Dr. Paulo Cesar Alves Carneiro. Rua Monsenhor Alves da Rocha, 140/714, Penha - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21070-540.

exercem ou não um efeito adverso sobre a cura de ferimentos cirúrgicos, em especial na cicatrização de anastomoses intestinais.

Mesmo na atualidade, com a incorporação em ritmo acelerado da moderna tecnologia e considerando os grandes avanços das bases científicas da cirurgia, da técnica operatória, da imunobiologia, do conhecimento mais acurado da metabologia cirúrgica e do controle clínico pré, per e pós-operatórios, a deiscência de uma anastomose intestinal ainda constitui uma complicação muito temida pelos cirurgiões [1].

A influência dos agentes antineoplásicos, tais como mostarda nitrogenada [6], ciclofosfamida [7, 8], tiotepa [6, 10], metotrexato [10,11], 5-fluorouracil [12], doxorubicina [13], mitomicina [14], bleomicina [15], carmustina [16] e do alcalóide vegetal vincristina [16, 17], no processo de cicatrização, vem sendo relatada há mais de três décadas.

Ultimamente, a cisplatina (cis-diaminodichloroplatina II), um composto hidrossolúvel inorgânico, que inibe a síntese do ácido desoxirribonucléico (ADN) (*in vitro* e *in vivo*) por ligações intra e interfilamentares, vem sendo amplamente utilizada como droga antineoplásica, no tratamento do câncer humano e em animais de laboratório [1, 18-24].

O objetivo do presente trabalho é estudar a ação da cisplatina, administrada intraperitonealmente (IP) sobre a cicatrização de anastomoses do intestino delgado do rato Wistar, do ponto de vista macroscópico.

Método

Foram utilizados 48 ratos, brancos, machos, adultos, da raça Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), cujos pesos oscilaram de 200 a 444 gramas, enquanto o peso médio foi de 315,5 gramas. As idades variaram de quatro a oito meses.

Os referidos animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Fundação Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Ministério da Saúde, no Rio de Janeiro, RJ, os quais foram mantidos e operados no Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia (FM-UFRJ).

Os ratos foram divididos em três grupos de 16 animais cada um, cada subgrupo em dois subgrupos de oito animais, totalizando seis subgrupos designados como A₁, A₂, B₁, B₂, C₁ e C₂.

Os 48 ratos foram distribuídos de forma randomizada em dois grupos a seguir caracterizados:

1 - grupo-controle (não tratado) (A₁, B₁ e C₁): formado de 24 animais, com oito animais em cada subgrupo. Receberam soro fisiológico (SF) a 0,9% por via IP, um dia antes do ato cirúrgico e em volumes equivalentes ao grupo-experimento. Em cada um deles foi feita laparotomia mediana associada à ressecção de um centímetro de intestino delgado + anastomose término-ter-

minal (T-T) com sutura contínua em plano único total com fio de seda 6-0;

2 - grupo-experimento (tratado) (A₂, B₂ e C₂): constituído de 24 animais, com oito em cada subgrupo. Foram submetidos à quimioterapia com cisplatina em dose única, seguida de SF a 0,9%, na proporção de 20% do peso do animal, administrada 24 horas antes do ato cirúrgico, ambas por via IP. A cirurgia constou de ressecção de 1 cm do intestino delgado (íleo) + anastomose e sutura contínua em plano único total com fio de seda 6-0.

Os ratos permaneceram em jejum para alimentos sólidos nas 24 horas anteriores à cirurgia e mantidos em dieta de água *ad libitum*.

Utilizou-se como droga a cisplatina (cis-diaminodichloroplatina-II, CDDP, DDP, cisplatinum-II) em frasco-ampola de 50 mg, contendo 100 ml. A dose empregada foi de 5 mg/kg de peso corporal do rato em dose única, 24 horas antes do ato cirúrgico, por via IP sob anestesia superficial.

Os animais foram submetidos individualmente à anestesia inalatória, iniciada em campânula de vidro hermeticamente fechada, contendo em seu interior uma compressa umedecida com éter sulfúrico. A anestesia era controlada em pequena campânula com algodão embebido no anestésico supracitado, no transcorrer da cirurgia. Tal procedimento foi usado tanto para injeção IP de cisplatina quanto para efetivação da operação proposta.

Técnica operatória:

a - via de acesso foi realizada através de uma incisão longitudinal mediana na pele, de aproximadamente quatro centímetros de extensão, iniciando-se três centímetros abaixo do apêndice xifóide e prolongando-se em direção caudal; diérese da linha alba e peritônio, no mesmo sentido longitudinal e extensão; hemostasia por compressão manual com gaze umedecida com soro fisiológico a 0,9%;

b - abertura da cavidade peritoneal e tração das bordas da ferida cirúrgica da parede abdominal;

c - exteriorização do ceco, parte dos cólons e do intestino delgado, os quais ficaram cobertos com gazes umedecidas em solução salina;

d - marcação do local a ser ressecionado, que se situa acerca de 15 cm do intestino delgado, a partir da junção ileocecal, que foi feita com fio cirúrgico, de comprimento previamente determinado pela borda antimesentérica (Figura 1);

e - ressecção de aproximadamente 1 cm de extensão do íleo, o qual foi seccionado em sentido transversal até a borda mesentérica, tomando-se o devido cuidado para não lesar o segmento vascular da região, que poderia modificar os resultados (Figura 2);

f - exérese do segmento intestinal, com aproximação das extremidades proximal e distal para confecção da anastomose.

g - abertura de um pequeno orifício na borda



Figura 1. Observa-se o ceco (na porção inferior à direita) e parte do intestino delgado (íleo) com a sua vascularização arterial e venosa íntegra. Verifica-se a medida de aproximadamente 15 cm do intestino delgado com fio cirúrgico preto na borda antimesentérica, cujo tamanho foi previamente determinado entre duas pinças, a partir da junção ileocecal.



Figura 2. Pode-se observar a extremidade proximal e distal do intestino delgado do rato, sem lesão mesentérica, após ressecção de aproximadamente 1 cm do íleo. Verificar a colocação do segmento ileal ressecionado (1 cm) entre as extremidades proximal e distal.

antimesentérica com bisturi, a seis centímetros de distância da boca cranial, sendo introduzida uma sonda uretral nº 4 para moldar a luz intestinal e facilitar a anastomose;

h - anastomose T-T iniciada na borda mesentérica em sutura contínua cruzada com fio de seda 6-0; primeiro foi realizada a sutura da parede anterior e em seguida a da posterior;

i - retirada da sonda uretral nº 4 e suturado o local do pequeno orifício de introdução da mesma, com fio de seda 6-0;

j - reintrodução manual à cavidade abdominal das alças dos intestinos delgado e grosso, delicadamente;

k - reinfusão de soro fisiológico a 0,9%, suficiente para manter a cavidade peritoneal repleta;

l - fechamento da parede abdominal em dois planos; o peritônio, os músculos retos abdominais e a aponeurose foram suturados em plano único total (chuleio contínuo com interrupções), utilizando-se fio mononáilon 5-0 com agulha cuticular; a síntese da pele foi efetuada também com mononáilon 5-0 em pontos separados.

Os animais que sobreviveram e completaram o período de observação foram mortos em câmara fechada com éter sulfúrico em alta concentração.

Foram sacrificados obedecendo ao seguinte cronograma: os subgrupos A₁ e A₂ no 7º dia de pós-operatório (PO), os subgrupos B₁ e B₂ no 14º dia (PO) e os subgrupos C₁ e C₂ no 21º dia (PO).

Após a eutanásia dos mesmos, procedeu-se a uma ampla incisão da parede abdominal em forma de "U", com inclusão da cicatriz cirúrgica pediculada ao rebordo costal (Figura 3).



Figura 3. Animal sacrificado no 21º dia de pós-operatório. Observa-se uma ampla incisão em forma de "U" na parede do abdome, com inclusão da cicatriz cirúrgica, dando origem a um retalho pediculado junto ao rebordo costal.

A seguir as aderências foram desfeitas, procurando-se evitar ao máximo lesões da anastomose (Figura 4). Posteriormente, seccionou-se o intestino delgado 1,5 cm à montante e 1,5 cm à jusante, com inclusão da referida anastomose. Retirada da peça operatória (Figuras 5 e 6).

Os animais que faleceram antes da data prevista para o sacrifício foram necropsiados para determinação da possível *causa mortis* e, conseqüentemente, excluídos do presente estudo, sendo substituídos por outros.

Critério de avaliação:

- Exame macroscópico da ferida operatória, da cavidade peritoneal e da anastomose intestinal.

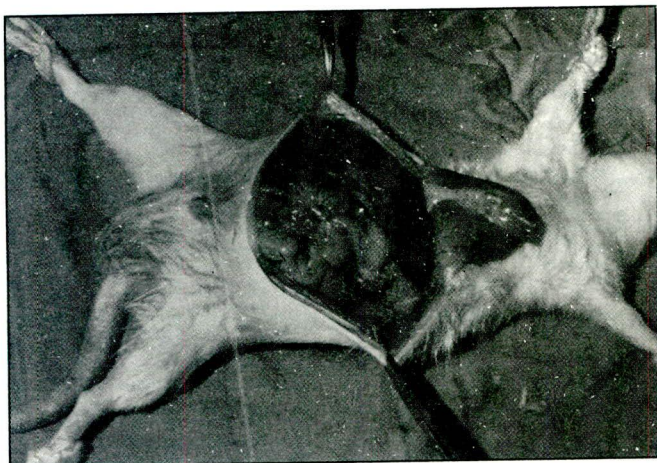


Figura 4. Visão panorâmica da cavidade peritoneal do rato sacrificado no 21º dia de pós-operatório. A parte central da parede do abdome mostra-se rebatida superiormente. Presença de discretas aderências frouxas entre as alças intestinais na zona da anastomose e de aderências frouxas do intestino delgado ao ceco.



Figura 5. Segmento do intestino delgado (íleo) resseccionado após sacrifício do animal (21º dia de pós-operatório) com inclusão da anastomose. Uma sonda uretral nº 4 intraluminal pode ser observada. Ausência de dilatação à montante da anastomose.

Procurou-se verificar a presença eventual de infecção, deiscência, eventrações e eviscerações no ferimento da laparotomia.

Avaliou-se a possível presença de peritonite, abscessos intracavitários, perianastomóticos e aderências.

As aderências foram graduadas de acordo com a seguinte escala reproduzida de Houston e Rotstein (1988) [25]:

Tipo 0 - nenhuma aderência;

Tipo 1 - aderências mínimas e frouxas, principalmente entre o omento e a área de anastomose;

Tipo 2 - aderências moderadas e firmes, entre o

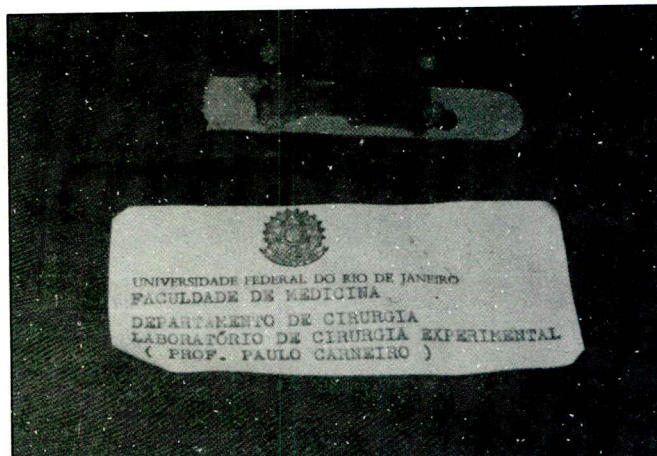


Figura 6. Após a abertura do espécime anatomopatológico na borda antimesentérica, o segmento intestinal foi resseccionado e fixado com alfinetes nas suas extremidades proximal e distal.

omento e a área da anastomose e entre esta última e algum ponto do intestino delgado ou à parede abdominal.

Tipo 3 - aderências severas e extensas ou em "bloqueio", entre a área da anastomose e diversos pontos dos intestinos delgado e grosso e à parede abdominal.

Investigou-se a presença ou não de fístulas na anastomose intestinal, bem como o aspecto macroscópico da cicatrização da sutura no lado intraluminal do intestino delgado após sua abertura no sentido longitudinal.

Resultados

Avaliação macroscópica da ferida operatória, da cavidade peritoneal e da anastomose intestinal.

Não se observou caso de infecção, deiscência, eventração ou evisceração da ferida cirúrgica da parede abdominal.

Também não foi verificada a presença de peritonite localizada ou generalizada, abscessos, fístulas ou deiscências da sutura intestinal, quer no grupo-controle, quer no grupo onde foi administrada a cisplatina por via IP, 24 horas anteriores à cirurgia proposta nos animais sacrificados com sete, 14 e 21 dias.

Nestes períodos preestabelecidos, notou-se que a presença de aderências nas zonas da anastomose com as alças intestinais vizinhas e o omento constituiu um achado constante na totalidade dos animais, com ou sem a utilização da droga citotóxica, conforme observado na Tabela 1.

As aderências que se fizeram com a parede abdominal foram localizadas predominantemente ao nível da linha de sutura peritoneal.

Verifica-se na Tabela 1 que o grau de aderências foi decrescente em quantidade e extensão a partir do 7º

Tabela 1. Distribuição dos ratos utilizados, de acordo com os subgrupos com e sem cisplatina, os quais foram sacrificados com sete, 14 e 21 dias de pós-operatório, segundo avaliação macroscópica dos tipos de aderências encontradas (classificação de Houston & Rotstein) [25].

| Subgrupos (ratos) | Grau de aderências | | | |
|---|--------------------|---------------|---------------|--------------|
| | Tipo 0 | Tipo 1 | Tipo 2 | Tipo 3 |
| Subgrupo A ₁ (sete dias sem cisplatina) | - | 1 | 6 | 1 |
| Subgrupo A ₂ (sete dias com cisplatina) | - | 2 | 1 | 5 |
| Subgrupo B ₁ (14 dias sem cisplatina) | - | 3 | 5 | 1 |
| Subgrupo B ₂ (14 dias com cisplatina) | - | - | 6 | 2 |
| Subgrupo C ₁ (21 dias sem cisplatina) | - | 6 | 2 | - |
| Subgrupo C ₂ (21 dias com cisplatina) | - | 6 | 1 | 1 |
| Total | - | 18 (37,5%) | 21 (43,8%) | 9 (18,7%) |

dia de pós-operatório. E que no subgrupo-A₂ (sete dias com cisplatina) houve um predomínio de aderência de maior extensão (tipo 3) em relação ao subgrupo-A₁ (sete dias - grupo-controle). Entretanto, nos subgrupos sacrificados com 21 dias (PO) a reação inflamatória e o grau de aderência foram menores (tipo 1), quer nos animais tratados e não-tratados.

Vale destacar que em todos os subgrupos analisados houve uma discreta dilatação do intestino delgado à montante da linha de sutura intestinal, a qual foi efetuada com fio de seda 6-0, em sutura contínua, e que foi diminuindo à medida que se prolongava o tempo de observação, ou seja, foi menor no subgrupo de ratos sacrificados com 21 dias (Figura 4), sem no entanto evidenciar sinal de obstrução intestinal.

Observou-se, macroscopicamente, que em todos os subgrupos com cisplatina (A₂, B₂ e C₂) foi menor a protuberância ao nível da linha de sutura intestinal no lado intraluminal do segmento do intestino delgado durante a necrópsia. Muitas vezes foi difícil de identificá-la.

No pós-operatório imediato, os animais onde se administrou cisplatina pareceram mais debilitados e com evidente perda de peso, motivo pelo qual foi fornecida nesta fase solução glicosada a 20% *ad libitum*.

Discussão

A escolha do rato como animal de experimentação possibilitou que fossem atingidos os objetivos previamente estabelecidos para este trabalho, considerando a similaridade morfofuncional do intestino delgado do referido animal com o do homem [26], bem como a pos-

sível aplicabilidade dos resultados encontrados em *anima nobile*.

A opção por animais do sexo masculino levou em consideração que estes apresentam variações de ordem hormonal [26], que poderiam interferir no processo de cicatrização.

A idade dos ratos teve que ser relativamente homogênea, pois sabe-se que a mesma tem importância fundamental no ritmo de renovação do epitélio do intestino delgado [27].

Na uniformização do nosso material, procurou-se executar a cirurgia proposta para ambos os grupos de animais de experimentação, dentro de um mesmo ciclo circadiano [28], visando a não-interferência dos mesmos nos resultados desta pesquisa.

Procurou-se otimizar as condições de confinamento dos ratos nos pré e pós-operatórios, dentro das melhores condições ecológicas e de higiene exigidas pelo referido animal, conseqüentemente minimizando a morbimortalidade.

Um bom "status nutricional" dos animais de laboratório integrantes deste trabalho foi imprescindível, pois sabe-se, da literatura, que a nutrição é um fator relevante na cicatrização das feridas [29].

Portanto, os animais utilizados no presente estudo permaneceram no mínimo por oito dias de adaptação com a dieta padronizada e balanceada.

Foi escolhido o intestino delgado para tal estudo por este apresentar regularidade no seu calibre e maior atividade propulsiva do seu conteúdo do que o intestino grosso, por conseguinte menor estase e pela menor quantidade e tipo de flora bacteriana, a qual no homem em condições normais ocupa uma posição intermediária.

ria entre a flora do estômago e do intestino grosso [30, 31]. Ressalta-se que outros animais usados em estudos experimentais podem ter o mesmo tipo de microorganismos residentes nos intestinos delgado e grosso [32]. Fato este justificado pela coprofagia e por distintos aspectos fisiológicos na mucosa do intestino delgado de tais animais. Sabe-se da literatura especializada que uma maior população bacteriana intraluminal contribui para um índice mais elevado de deiscências e fístulas nas anastomoses intestinais, portanto aumentando a morbidez e a mortalidade cirúrgicas, sendo este o fato mais freqüente e melhor comprovado nas suturas do intestino grosso sem preparo prévio [33].

Uma pequena ressecção intestinal de 1 cm de extensão, sem lesão vascular e mesenterial foi proposta, por não apresentar os sérios problemas de ordem metabólica e morfofuncionais presentes nas ressecções intestinais maciças [34, 35]. Contudo, tal procedimento preenchia totalmente a proposição desta pesquisa, que seria a de avaliar a participação da cisplatina no processo de cicatrização de anastomoses do intestino delgado.

Considerou-se o jejum pré-operatório de pelo menos 12 horas para alimentos sólidos de fundamental valor em cirurgia do aparelho digestivo do rato, pois que o mesmo contribui para a redução das complicações pós-operatórias imediatas e do número de óbitos, quer de origem anestésica ou cirúrgica. Entretanto, preferiu-se um período de jejum mais prolongado para sólidos e oferta de água à vontade.

A preparação de cisplatina utilizada foi na forma líquida em frascos-ampola e não na forma de pó liofilizado, também existente no mercado.

Optou-se pela administração da droga na cavidade peritoneal, tendo em vista as facilidades de ordem técnica e a certeza de uma absorção. Por outro lado, procurou-se minimizar os seus efeitos colaterais, com a injeção simultânea de 20% de solução de cloreto de sódio a 0,9%.

Greene e cols., em 1979, assinalaram que a cisplatina é uma droga estável em solução salina a 0,9%, pelo menos por 24 horas à temperatura ambiente; entretanto, é instável em solução de dextrose a 5%, conforme citação de Earhart e cols. [36].

Quanto à anestesia no rato de laboratório, pode-se realizá-la com distintos agentes anestésicos e vias de administração [30].

Nesta pesquisa utilizou-se a anestesia inalatória com éter sulfúrico, a qual permitiu que o animal permanecesse inconsciente, sedado por tempo adequado à execução de injeção IP de cisplatina, bem como durante o procedimento cirúrgico proposto. E ainda com a mesma evitou-se uma possível interação da droga citotóxica com o agente anestésico, caso tivesse optado pela anestesia intraperitoneal.

A incisão cirúrgica efetuada na totalidade dos ani-

mais foi a longitudinal mediana, por ser de rápida execução, lesar menos tecido da parede abdominal e oferecer uma boa exposição do campo operatório.

Terra e Aberg [37], em 1976, verificaram que as incidências medianas suportaram o triplo da tensão de rompimento das incisões paramedianas fechadas por planos.

Objetivando a profilaxia de possíveis alterações hemodinâmicas, provocadas pela quantidade de sangue e líquidos do segmento ileal a ser ressecionado, e considerando o tempo de exposição visceral com abdome aberto durante o per-operatório, foi adicionada à sistematização da técnica cirúrgica a hidratação do animal com soro fisiológico a 0,9%, via IP, em quantidade suficiente para manter a cavidade abdominal repleta, sem que houvesse, contudo, transbordamento extracavitário logo após a abertura e inspeção da cavidade.

Quanto à medida de parte do intestino delgado (íleo), para delimitar a pequena ressecção intestinal, preferiu-se fazê-la com fio cirúrgico preto, de comprimento preestabelecido (15 cm), após diversas avaliações, até ser delimitado de modo mais aproximado possível o segmento pretendido. A necessidade desse procedimento deve-se às alterações do comprimento intestinal, que podem ocorrer devido à manipulação, ao ressecamento pela exposição do intestino ao meio ambiente e às contrações musculares (Figura 1).

Etala [38] e posteriormente Bianchi [39] descreveram outra maneira de medir-se o intestino delgado, ou seja, utilizaram uma régua rígida, que, apesar de mais traumatizante, cumpria os seus objetivos. Ambos os métodos ainda são utilizados atualmente em estudos experimentais e clínicos sobre ressecções intestinais extensas.

A escolha do tipo de sutura intestinal e do fio cirúrgico empregados foi, indiscutivelmente, dependente das peculiaridades do intestino delgado do animal, das facilidades técnicas, da rapidez da execução, dos objetivos a serem alcançados, e ditada pelo aprendizado, experiência, julgamento e treinamento do cirurgião. Ainda hoje sabe-se que tal assunto apresenta muitas controvérsias entre os cirurgiões gerais e/ou especializados [40, 41].

É indiscutível a necessidade de uma excelente técnica cirúrgica para o sucesso de uma sutura gastrintestinal.

Uma boa anastomose intestinal deve apresentar uma aposição uniforme das superfícies intestinais, boa irrigação sangüínea, ausência de tensão na linha de sutura, impermeabilidade das anastomoses e também apresentar resistência satisfatória de rompimento.

A sutura contínua nas anastomoses intestinais apresenta as seguintes justificativas [42, 43]:

- a - possibilita uma diminuição significativa do tempo operatório;
- b - constitui uma sutura mais econômica, tendo em

vista que requer menor quantidade de fio cirúrgico para sua confecção;

c - apresenta menor reação inflamatória e menor quantidade de aderências às estruturas vizinhas intra-abdominais.

No presente trabalho, como já mencionado, optou-se por uma anastomose término-terminal, com sutura contínua cruzada em plano único total com fio de seda 6-0 em agulha atraumática.

Foi de real valia a utilização de uma sonda uretral nº 4 para moldar a luz intestinal, facilitando a anastomose, não sendo imprescindível o uso de lupa ou microscópio óptico. E ainda: por ser o intestino delgado tênue, e não ocasionalmente, com relativa facilidade poderia-se transfixar a parede intestinal oposta sob o risco de instalar-se um quadro de retardo do esvaziamento intestinal ou mesmo obstrução intestinal. Tais complicações não ocorreram nesta pesquisa.

Preferiu-se as anastomoses em um plano de sutura, por se considerar que são mais precocemente revascularizadas e menos isquemiantes, tão ou mais resistentes que as anastomoses em dois planos, de acordo com diversos autores [44, 45].

A escolha da seda como fio de sutura deveu-se ao fato da mesma apresentar bom manuseio, prender bem o nó, promover uma modesta reação tecidual, manter uma resistência adequada, não lacerar as extremidades proximais e distais do intestino delgado do rato Wistar, e, por ser um fio inabsorvível, facilitar a identificação da anastomose, quando da autanásia do animal, apesar de promover uma importante reação inflamatória granulomatosa.

Por acreditar-se que a sutura peritoneal minimiza a formação de aderências, efetuou-se o fechamento da parede abdominal em plano único englobando o peritônio. Este tema é muito controverso, considerando-se que diversos pesquisadores afirmam justamente o contrário [46, 47], talvez pela diferente reação inflamatória ao traumatismo peritoneal e distintas espécies de animais de laboratório usados em pesquisa experimental.

Stangel e cols. [48], em 1984, assinalaram que o aparecimento de aderências é uma complicação potencialmente grave, bem reconhecida e muito pesquisada nas cirurgias abdominais.

A formação de aderências peritoneais depende de vários fatores, tais como isquemia tecidual, presença de corpos estranhos, sangue na cavidade peritoneal, exposição e manipulação excessiva das vísceras, vulto da cirurgia, técnicas e táticas operatórias [49, 50]. Portanto, neste trabalho procurou-se afastar, dentro do possível, os fatores supramencionados.

Um conceito fundamental que deve ser lembrado, quando se ministra a quimioterapia antineoplásica por via IP, é o do risco de se induzir esclerose peritoneal e extensa formação de aderências, as quais estão em relação direta com a droga empregada [51, 52].

Howell e cols. [53], em 1982, assinalaram que a cisplatina, quando utilizada como agente único, parece produzir poucas aderências peritoneais e mínima dor abdominal em pacientes submetidos a laparotomias e laparoscopias.

Em 1986, Markman e cols. [49] trataram 115 pacientes cancerosos com quimioterapia antineoplásica cisplatina por via intraperitoneal, relatando sete casos (6,1%) de obstruções intestinais, cujo tempo médio de aparecimento dos sintomas foi de 2,5 meses após o final da terapêutica.

Os achados da avaliação macroscópica da ferida operatória, da cavidade peritoneal e da anastomose intestinal vieram confirmar a tese de que uma boa técnica operatória, na síntese da parede do abdome e na confecção da sutura intestinal com material adequado, constitui o fator mais relevante para a profilaxia das deiscências de suturas intestinais, por conseguinte diminuindo as taxas de morbidez e mortalidade pós-operatórias.

Na presente pesquisa, o autor, à proporção que foi adquirindo maior domínio da técnica, conseguiu minimizar a frequência de aderências (Tabela 1) (Figura 4).

Conclusões

1 - Ocorreram aderências na totalidade dos animais operados; todavia, as mesmas foram mais extensas e firmes no subgrupo-A₂ (sete dias com cisplatina).

2 - A não ocorrência de deiscências, fístulas e eventrações comprova que uma boa técnica operatória é indispensável para o êxito de uma anastomose intestinal.

3 - A cisplatina retardou o processo de cicatrização, constatado pela menor protuberância intraluminal ao nível da linha de sutura intestinal nos subgrupos tratados com a referida droga citotóxica.

Summary

The authors studied the effect of the cisplatinum (cis-diaminedichloroplatinum-II) intraperitoneally administered, on the healing of anastomosis of the small intestine of rats from the macroscopic point of view, 48 Wistar male rats having an average weight of 315.5 grammes, were operated in the Experimental Surgery Laboratory at the Surgical Department of the Medical School of the Universidade Federal do Rio de Janeiro. The control group of 24 animals, received sodium chloride 0.9% (20% of the corporeal weight) intraperitoneally, and 24 hours late, was performed a median laparotomy associated with the resection of 1 cm of the ileum and end-to-end anastomosis with 6-0 silk suture in total single plain with a continuous suture. In the experimental group, cisplatinum was administered (5 mg/kg of body weight together with sodium chloride 0.9% in the proportion of 20% of the body weight) and, after one day, the same surgical procedure, used

in the control group, were performed. A macroscopic appraisal of the wound on the abdomen wall, peritoneal cavity and of the intestinal anastomosis was made. The adhesions presence occurred in all the operated on animals, with intensity of different degrees. The adhesions were more extensive and firm in subgroup A₂ (seven days with cisplatinum). No infection, dehiscence, evitration or evisceration of the surgical wound on the abdominal wall as well as peritonitis, abscesses, phystulae or dehiscences of the intestinal suture in both groups was observed. It was observed macroscopically that in all the subgroups with cisplatinum the protuberance at the level of the intestinal suture line on the intraluminal side of the segment of the small intestine during the necropsy was smaller.

Key words: wound healing; anastomosis; adhesions; cisplatinum; macroscopy; rats

Referências bibliográficas

- CARNEIRO PCA. Efeito da quimioterapia antineoplásica com cisplatina (Cis-diaminodichloroplatina II) na cicatrização de anastomoses do intestino delgado, estudo experimental em ratos. Rio de Janeiro, RJ, UFRJ, 1990: 140. (Tese - Doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro).
- VAN ZUIDEWIJN DBW, WOBES T, HENDRIKS T, KLOMPMAKERS A, BOER HHM. The effect of antineoplastic agents on the healing of small anastomoses in the rat. *Cancer* 1986; 58: 62-66.
- KEMENY MM, BRENNAN MF. The surgical complications of chemotherapy in the cancer patient. *Curr Probl Surg* 1987; 24: 613-75.
- TOROSIAN MH, TURNBULL ADM. Emergency laparotomy for spontaneous intestinal and colonic perforations in cancer patients receiving corticosteroids and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 291-6.
- VILLAR HV, WARNEKE JA, PECK MD, DURE B, BJELLAND JC, HUNTER TB. Role of surgical treatment in the management of complications of the gastrointestinal tract in patients with leukemia. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 217-22.
- CONN JH, LEB SM, HARY JD. Effects of nitrogen mustard and thio-tepa on wound healing. *Surg Forum* 1967; 8: 80-3.
- COHEN SC, GABELNICK HL, JOHNSON RK, GOLDIN A. Effects of cyclophosphamide and adriamycin on the healing of surgical wounds in mice. *Cancer* 1975; 36: 1277-81.
- MYLLARNIEKMI H, PELTOKALLIO P. The effect of high dose cyclophosphamide therapy in the abdominal cavity of the rat: adhesions and their vascular pattern. *Ann Chir Gynaecol* 1974; 63: 238.
- HARDESTY WH. The effect of cytotoxic drugs on wound healing in rats. *Cancer Res* 1958; 18: 581-4.
- CALNAN J, DAVIES A. The effect of methotrexate (amethopterin) on wound healing: and experimental study. *Br J Cancer* 1965; 19: 505-12.
- CARNEIRO PCA. Aspectos macroscópicos e histológicos da reparação tecidual de feridas cutâneas abertas sob efeito de quimioterapia com metotrexato: estudo experimental em ratos. Rio de Janeiro, RJ, UGF, 1992: 75. (Tese - Livre-docência — Universidade Gama Filho).
- ASZODI A, PONSKY JL. Effects of 5-fluorouracil on the healing of bowel anastomosis in rats. *Am Surg* 1985; 51: 671-4.
- DEVEREUX DF, THIBAUT L, BORETOS J, BRENNAN MF. The quantitative and qualitative impairment of wound healing by adriamycin. *Cancer* 1979; 43: 932-8.
- SHAMBERGER RC, DEVEREUX DF, BRENNAN MF. The effect of chemotherapy agents on wound healing. *Int Adv Surg Oncol* 1981; 4: 15-58.
- SMITH RW, SAMPSON MK, LUCAS CE, LEDGERWOOD AM, GRABOW DE. Effect of vinblastine, etoposide, cisplatin and bleomycin on rodent wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 323-6.
- COHEN SC, GABELNICK HL, JOHNSON RK, GOLDIN A. Effects of cyclophosphamide and adriamycin on the healing of surgical wounds in mice. *Cancer* 1975; 36: 1277-81.
- FERGUSON MK. The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 421-9.
- CALABRESI P, PARKS JR. RE. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: GILMAN AG, GOODMAN LS, RALL TW, MURAD F (Eds.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. port. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1987: 813-56.
- CARNEIRO PCA, CASTRO OF, BERTOLOZZO W. Aspectos farmacológicos da cisplatina (Cis-diaminodichloroplatina-II, CDDP, DDP). *Acta Cir Bras* 1992; 7: 112-7.
- EL-SHAZLY MO, AFFY MMH, EL-DIEB MK. Histopathological study into side-effect toxicity of source drugs used in treatment of cancer. *Arch Exp Veterinarmed* 1998; 43: 319-26.
- ENGELMAN U, SONNTAG E, JACOBI GH. Influence of perioperative cis-platinum on breaking strenght of bowell anastomoses in rats. *Rec Res Cancer Res* 1985; 98: 35-9.
- FARRIS FF, KING FG, DEDRICK RL, LITTERST CL. Physiological model for the pharmacokinetics of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (DD) in the tumored rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1985; 13: 13-40.
- UOZUMBI J, SAGIYAMA K, AOKI I, IWAMOTO Y, BABA T. Effectiveness of "two-rout chemotherapy" using cisplatin and its antidote, sodium thiusulfate, on the lifespan or rats bearing metastatic liver tumors. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 1067-74.
- WIEH, BRUASTI, ECKERSBERG T. Effect of cyclophosphamide on open granulating skin wounds in rats. *Acta Pathol Microbiol Scand. (A Pathol)* 1979; 87: 185-92.
- HOUSTON KA, ROTSTEIN OD. Fibrin sealant in high-risk colonic anastomoses. *Arch Surg* 1988; 123: 230-4.
- HOFF MB, CHANG WWL. Effect of strogen on epithelial cell proliferation and diferentiation in the crypts of descending colon of the mouse: authradiographic study. *Am J Anat* 1979; 155: 507-16.
- THRASHER JD. Age and the cell cycle of the mouse colonic epithelium. *Anat Rec* 1967; 157: 621-6.
- CHANG WWL. Renewal of the epithelium in the descending colon of the mouse. III. Diurnal variation in the proliferative activity of epithelial cells. *Am J Anat* 1971; 131: 111-9.
- GREENHALG DG, GAMELLI RL. Do nutritional alterations contribute to adriamycin-induced impaired wound healing? *J Surg Res* 1988; 45: 261-5.
- BIVIN WS, CRAWFORD MP, BREWER NR. Morphophysiology. In: BAKER HJ, DINDSEY JR, WEISBROTH SH (Eds.). *The laboratory rat*. 1ª Ed., New York, Academic Press 1979; 1: 73-103.
- SIMON GL, GOBACH SL. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147-62.
- SMITH HW. Observations on the flora of the alimentary tract of animals and factors affecting its composition. *J Pathol Bact* 1965; 89: 95-122.
- JIBORN H, AHONEN J, ZEDERFELDT B. Healing of experimental colonic anastomoses I. Bursting strenght of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am J Surg* 1978; 136: 587-94.
- MULLER JM, BRENNER U, DIENST C, PICHLMAIER H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982; 1: 68-71.
- URBAN E, STARR RE, MICHEL AM. Morphologic and functional adaptations of large bowell after small-bowell resection in the rat. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 265-72.
- EARHART RH, MARTIN PA, TUTSCH KD, ERTUKE, WHEELER RH, BULL FE. Improvement in the therapeutic index of cisplatin (NSC-119, 875) by pharmacologically induced chloruresis in the rat. *Cancer Res* 1983; 43: 1187-94.
- TERA H, ABERG C. Tissue strenght of structures involved in

- musculo-aponeurotic layer sutures in laparotomy incisions. *Acta Chir Scand* 1976; 142: 349-55.
38. ETALA E. Resecciones masivas del intestino delgado y syndrome de malabsorcion. Su tratamiento. *Prensa Med Argent* 1971; 58: 1467-76.
 39. BIANCHIA A. Intestinal loop lengthening: a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 145-51.
 40. BALLANTYNE GH. Intestinal suturing. Review of the experimental foundations for traditional doctrines. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 836-43.
 41. POSTLETHWAIT RW. Princípios de cirurgia operatória: anti-sepsia, técnica, suturas e drenos. In: SABISTON Jr. DC (Ed.) - *Tratado de Cirurgia de Davis-Christopher*, 1ª Ed. Port. Rio de Janeiro: Interamericana, 1979; 1: 303-18.
 42. RICHARDS PC, BALCH CM, ALDRETE JS. Abdominal wound closure. *Ann Surg* 1983; 197: 238-44.
 43. STONE HH, HOEFLING SJ, STROM PR. Abdominal incisions: transverse vs vertical placement and continous vs. interrupted closure. *South Med Jr.* 1983; 76: 1106-8.
 44. CASE GD, GLENN JF, POSTLETHWAIT RW. Comparison of absorbable sutures in urinary bladder. *Urology* 1976; 7: 165-8.
 45. YESILKAYA Y, SOYHAN N, BENGISU N, SEN M, ARITAS Y. The effects of different suture techniques on collagen metabolism in experimental distal colonic anastomosis. *Br J Surg* 1985; 72: 987-9.
 46. JENKINS VK, PERRY RR, GOODRICH WE. Effect of cisdiaminedichloroplatinum (II) on hematopoietic stem cells in mice. *Exp Hematol* 1981; 9: 281-7.
 47. PARULKAR BG, SUPE AN, VORA IM, MATHUR SK. Effects of experimental non-closure of peritoneum on development of suture line adhesions on wound strenght in dogs. *Indian J Gastroenterol* 1986; 5: 251-3.
 48. STANGEL JJ, NISBET II JD, SETTLES H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med* 1984; 29: 143-56.
 49. MARKMAN M, CLEARY S, HOWELL SB, LUCAS WE. Complications of extensive adhesion formation after intraperitoneal chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 445-8.
 50. SILVA MAC, BASSI DG, PAULA PR, CAUDURO AB, MOURA LAR, NOVO NF, SPERANZINI MB. Influência da sutura peritoneal na formação de aderências na cicatriz cirúrgica de incisões abdominais: estudo experimental em cães. *Acta Cir Bras* 1990; 5: 71-5.
 51. JENKINS J, SUGARBAKER PH, GIANOLA FJ, MYERS CE. Technical considerations in the use of intraperitoneal chemotherapy administered by Tenkhoff cateter. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 858-64.
 52. SPEYER JL, MYERS CE. The use of peritoneal dialysis for delivery of chemotherapy to intraperitoneal malignancies. *Rec Res Cancer Res* 1980; 74: 264-9.
 53. HOWELL SB, PFEIFLE CE, WUNG WE, OLSHEN RA. Inraperitoneal cis-diaminedichloroplatinum with systemic thiosulfate-protection. *Cancer Res* 1983; 43: 1426-31.