

Cicatrização do cólon após mucosectomia mecânica e sutura evertente em ratos

Healing of colon after mechanic mucosectomy and evertent suture in rats

Fernanda Martins Armond¹, Ivana Duval-Araújo², Rafael Calvão Barbuti³, Cláudia Lopes Santoro Neiva⁴, Leonardo Augusto da Silva Machado⁵

RESUMO

A mucosectomia é utilizada durante a confecção de reservatórios ileais nas proctocolectomias por doença inflamatória intestinal. Entretanto, tem-se relatado aumento da incidência de obstruções intestinais em pacientes submetidos ao procedimento, sendo que o contato de uma grande área de submucosa poderia ser responsável pela ocorrência de estenoses, além de poder relacionar-se com aumento da pressão de ruptura desses segmentos. Com o objetivo de avaliar as alterações macroscópicas após a mucosectomia e a pressão de ruptura desses segmentos, foram estudados 16 ratos Holtzman distribuídos em dois grupos: A (n=8), anastomose colo-cólica em plano único extramucoso invertente com pontos separados de fio absorvível e B (n=8), mucosectomia e anastomose colo-cólica em plano único evertente com pontos separados de fio absorvível. No terceiro dia pós-operatório, foram estudadas as alterações macroscópicas e a pressão de ruptura dos segmentos colônicos contendo as anastomoses. Os resultados obtidos mostraram aumento na incidência e intensidade das aderências peritoneais nos animais do grupo B (p=0,01), incidência de 100% de estenoses das anastomoses, sem que ocorresse qualquer estenose no grupo A (p=0,01) e aumento não significativo na pressão de ruptura das anastomoses no grupo B (4,3 ± 2,4 mmHg vs. 10,5 ± 8,2 mmHg). Concluindo, a mucosectomia aumentou a reação inflamatória tecidual, sendo causa não só de aumento na pressão de ruptura como na incidência de estenoses de anastomoses colônicas de ratos.

Palavras-chave: Cicatrização de Feridas; Anastomose Cirúrgica; Colo/cirurgia; Proctocolectomia Restauradora.

ABSTRACT

The mucosectomy is used during the making of the ileal pouch in proctocolectomy due to inflammatory bowel disease. However, there are reports of increased incidence of intestinal obstructions in patients undergoing the procedure, when the contact of a large submucosal area could be responsible for the stenosis, and can relate to the increase of burst pressure of these segments. To evaluate the macroscopic alterations after the mucosectomy and the burst pressure of these segments, 16 Holtzman rats were studied divided into two groups: A (n = 8), colo-colic anastomosis in extra mucosal single invertent plan with separate absorbable sutures and B (n = 8), mucosectomy and colo-colic anastomosis in a single evertent plane with separate absorbable sutures. On the third post-operative day the macroscopic alterations and burst pressure of the colony segments containing the anastomosis were studied. The found results showed increase in the incidence and intensity of peritoneal adhesions in the animals of group B (p=0,01), incidence of 100% of the anastomosis steanosis, with no occurrence of stenosis in the group A (p=0,01), and no significant increase in the burst pressure in the group B (4,3 ± 2,4 mmHg vs. 10,5 ± 8,2 mmHg). Conclusion : the mucosectomy increased the tissue inflammatory reaction, giving cause to the increase of the burst pressure as well as the incidence of colonic anastomosis steanaosis in rats.

Key words: Wound Healing; Anastomosis, Surgical; Colon/surgery; Proctocolectomy, Restorative.

¹ Médico. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Professor Associado. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

³ Professor da UNIFENAS. Belo Horizonte, MG – Brasil

⁴ Médica. Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

⁵ Médico. Hospital Municipal de Contagem. Contagem, MG – Brasil.

Recebido em: 28/04/2009

Aprovado em: 18/02/2010

Instituição:

Laboratório de Cirurgia Experimental, Faculdade de Medicina, UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:

Ivana Duval-Araújo

Rua: Bento Mendes Castanheira, 121/102

Belo Horizonte, MG – Brasil

CEP: 31260-270

E-mail: idaraujo@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

A mucosectomia é uma técnica empregada após as proctocolectomias e construção de reservatórios ileais em “J” ou em “S”, com o objetivo de reduzir a incidência de recidiva das doenças inflamatórias no segmento retal e prevenir a ocorrência de fístulas ao se anastomosar um segmento com mucosa acometida.^{1,2,3} Segundo alguns relatos, a mucosectomia realizada nessas afecções aumenta a continência fecal e não promove aumento da morbidade associada à mucosa retal retida.² Recentemente, a mucosectomia foi também descrita na realização de anastomoses jejuno-pancreáticas, com o objetivo de aumentar a adesão do segmento jejunal ao parênquima pancreático, reduzindo a incidência de fístulas.⁴

Durante a cicatrização de alças intestinais, a eficácia e intensidade da resposta celular é o principal determinante da aquisição de força tênsil da sutura, prevenindo a formação de fístulas. Esses elementos celulares, presentes na submucosa, como macrófagos e fibroblastos, são os responsáveis pelo início e maturação do processo cicatricial.⁵ Nas anastomoses em plano único, a superfície linear de contato entre as duas camadas submucosas das duas bocas anastomóticas forneceria a quantidade e ativação ideal dessas células, resultando na formação de uma cicatriz adequada.⁶ Entretanto, após mucosectomia, teoricamente essas superfícies estariam mais expostas e, portanto, a área sujeita à reação inflamatória seria mais extensa, podendo resultar não só numa cicatriz mais forte, como também favorecer o aumento na incidência de estenoses.

Observou-se, em um estudo clínico, que aproximadamente 47% dos pacientes submetidos às técnicas de confecção dos reservatórios ileais após mucosectomia apresentam complicações pós-operatórias^{7,8}, sendo que a maioria (16%) foi decorrente de obstrução intestinal.³ Outro estudo relatou em torno de 25% de incidência de abscessos perianastomoses nesse procedimento.⁹

Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar alterações cicatriciais no cólon de ratos após a mucosectomia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 16 ratos *Holtzman* fêmeas, com quatro meses de idade e peso médio de 240,3 ± 36,4 g,

aleatoriamente distribuídos em dois grupos experimentais:

- A (n=8), anastomose colônica em plano único extramucoso;
- B (n=8), anastomose colônica evertente após mucosectomia segmentar.

Os animais foram anestesiados com xilazina (8 mg/kg) associada à quetamina (60 mg/kg) administradas por via intraperitoneal. Após a anestesia, o abdome foi aberto e feita a identificação do cólon ascendente, selecionado-se o seu terço médio para execução das anastomoses. No grupo A, após seção de $\frac{3}{4}$ da circunferência do cólon, foi feita a sutura com pontos separados em plano único extramucoso invertente, utilizando-se o categate 5-0 montado em agulha atraumática, sendo dada média de oito pontos na anastomose. No grupo B, foi retirada a mucosa em aproximadamente 0,5 cm nas duas bocas anastomóticas. Em seguida, fez-se a anastomose com pontos separados, totais, evertentes, sendo dada média de oito pontos no cólon. Após as cirurgias, os animais foram alimentados com solução de glicose a 25% durante 48 horas e, em seguida, utilizada para a alimentação ração padrão para ratos (Labina®, Purina).

Após três dias da realização das cirurgias, os animais foram mortos por sobredose de anestésico. Posteriormente à morte dos animais, foi feita nova laparotomia, identificadas e classificadas as alterações macroscópicas na linha da anastomose colônica, que foram a presença e grau das aderências (+ ausente; 2+ poucas, frouxas; 3+ intensas, frouxas; 4+ aderências firmes), abscessos perianastomose, peritonite, fístulas tamponadas ou não, dilatação de alças colônicas ou entéricas acima da linha da anastomose.

Em seguida, foi feita a remoção da anastomose colônica com aproximadamente 2 cm de cólon íntegro em cada direção. Esse segmento foi estudado em relação à pressão de ruptura conforme técnica já padronizada¹⁰, na qual a pressão de ruptura dos segmentos é avaliada pela insuflação de ar em uma das bocas, sob fluxo constante, estando o segmento imerso em uma cuba contendo solução salina a 0,9%. O cateter através do qual o ar é insuflado conecta-se também a um manômetro de mercúrio, fornecendo a pressão exercida pelo aparelho. A medida da pressão de ruptura é dada pelo valor registrado no momento da ruptura da alça, verificado pelo borbulhamento no líquido contido na cuba.

Os dados da macroscopia foram comparados entre os dois grupos pelo teste do Qui-quadrado, com correção de Yates, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$. Os dados da pressão de ruptura das anastomoses colônicas foram comparados entre os grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O peso pré-operatório dos animais do grupo A foi de $249,1 \pm 24,5$ g e do grupo B de $231,4 \pm 46,7$ g, sem diferença significativa entre eles. Observou-se redução da média do peso pós-operatório no grupo B, que foi de $245,3 \pm 21,5$ g no grupo A e de $221,0 \pm 43,6$ g no grupo B, sem diferença significativa entre os dois grupos.

No estudo macroscópico, não se constatou abscesso perianastomose ou peritonite difusa em animal algum, em ambos os grupos. Quanto às fístulas, não houve caso algum no grupo A, mas detectou-se um caso (12,5%) no grupo B ($P=NS$). Em relação às aderências, no grupo A foram 37,5% de aderências classificadas com +, 25% como 2+ e 37,5% como 3+. No grupo B, 100% das aderências foram classificadas como 4+ ($p=0,01$). As estenoses, identificadas pela dilatação intestinal à montante da anastomose, não ocorreram nos animais do grupo A, mas foram observadas em 100% dos animais do grupo B ($P=0,01$).

A pressão de ruptura das anastomoses no grupo A foi de $4,3 \pm 2,4$ mmHg e no grupo B de $10,5 \pm 8,2$ mmHg. Apesar do aumento da pressão de ruptura no grupo B, essa diferença não foi significativa.

DISCUSSÃO

A cicatrização das feridas é definida como um processo altamente regulado de sequências bioquímicas e celulares, levando à integridade do tecido após a lesão. O processo da cicatrização de alças intestinais processa-se de maneira única no organismo, com características diferentes da pele e outros tecidos orgânicos, tanto pelas características da síntese do colágeno como da migração de fibroblastos.⁵ A síntese do colágeno, mediada por fibroblastos na anastomose, é um dos fatores responsáveis pela aquisição da força tênsil capaz de tornar as cicatrizes mais fortes com o tempo e, aparentemente, essa ativação dos

fibroblastos ocorre não somente na linha de sutura, mas ao longo de todo o trato digestivo.^{11,12}

A mucosectomia é feita como tática operatória na confecção de reservatórios em "J" após proctocolectomia para doenças inflamatórias intestinais e polipose colônica familiar, com o objetivo de reduzir a recidiva da doença no segmento retal, prevenindo-se, assim, a realização da colectomia total com ileostomia terminal², mas aproximadamente 16% dos pacientes tratados por essa técnica apresentam complicações, principalmente a obstrução intestinal^{3,9}, que favoreceria exagerada reação inflamatória e, talvez, cicatrização mais forte. Os resultados obtidos neste estudo não mostraram diferença significativa na pressão de ruptura quando comparados os dois grupos, apesar do valor visto no grupo com mucosectomia ser superior, porque houve grande variabilidade no mesmo grupo.

A mucosectomia mecânica pode, eventualmente, permitir a persistência de mucosa colônica. Entretanto, observa-se que, após a mucosectomia, persistem pequenas ilhas de mucosa residual em até 14% dos casos, mas sem evidência de que essas ilhas possam ser responsáveis pela regeneração da mucosa.^{13,14} Outras técnicas de mucosectomia, a partir do desbridamento com hidróxido de sódio a 0,5 N, formalina a 1,25% e nitrato de prata podem ser utilizadas¹⁵, mas seus resultados não têm sido aplicados na prática clínica. Neste estudo, preferiu-se a realização da mucosectomia com a técnica mais convencional, a do desbridamento mecânico, evitando-se, assim, que a interferência da irritação química pudesse ter efeito deletério ou exacerbar as reações cicatriciais, mascarando nossos resultados.

Importante função das aderências peritoneais é a sua capacidade selante, produzindo o vedamento das anastomoses.¹⁶ O mecanismo de formação de aderências após procedimentos na cavidade abdominal pode estar relacionado, entre outras probabilidades, à ocupação transitória do local da injúria por macrófagos, que seriam depois substituídos por células mesoteliais; e nos animais submetidos à mucosectomia, a exacerbação da resposta inflamatória promove aumento do número de macrófagos na linha de sutura, que causaria aumento da incidência e intensidade das aderências à anastomose.

Observou-se que percentual variável de 8 a 16% dos pacientes submetidos à mucosectomia desenvolvem quadros de obstrução intestinal após a mucosectomia e confecção de reservatórios ileais.^{9,17} Em

nosso estudo, 100% dos animais mostraram, macroscopicamente, a estenose da anastomose, com semiostrução intestinal. Acredita-se que essa estenose decorreu da reação inflamatória mais intensa, com formação de uma fibrose exuberante.

Concluindo, os dados deste estudo permitem concluir que a mucosectomia associa-se a significativo aumento da reação inflamatória na linha de sutura em anastomoses colônicas de ratos, causando aumento da incidência e intensidade de aderências, estenose do segmento e aumento da pressão de ruptura. Esses resultados devem-se, provavelmente, a mais exposição da camada submucosa, que é o fator determinante na cicatrização de anastomoses intestinais. Novos estudos devem ser conduzidos com vistas a ampliar a aplicação dessa técnica em outras condições de cicatrização deficiente em anastomoses intestinais.

REFERÊNCIAS

1. Remzi FH, Church JM, Bast J, Lavery IC, Strong SA, Hull TL, *et al.* Mucosectomy vs. Stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:1590-6.
2. Gemlo BT, Belmonte C, Madoff RD. Functional assessment of ileal pouch-anal anastomotic techniques. *Am J Surg.* 1995; 169:137-41.
3. McMullen K, Hicks TC, Ray JE, Gathright JB, Timmcke AE. Complications associated with ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg.* 1991; 15:763-6.
4. Taruffi F, Dannaoui MB, Giovannini F, Cangioni G. Jejunal mucosectomy as a preliminary technique of pancreatico-jejunal anastomosis. *G Chir.* 1992; 13:217-8.
5. Martens MFWC, Huyben CMLC, Hendriks TH. Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts. *Gut.* 1992; 33:1664-70.
6. Barone B, Furlaneto JA, Maranhão RFA, Goldenberg S, Oliveira E. A submucosa e sua importância nas anastomoses em um plano. Estudo experimental em intestino grosso de cães. *An Paul Med Cir.* 1979; 106:1-14.
7. Chambers WM, McC Mortensen MJ. Should ileal pouch-anal anastomosis include mucosectomy? *Colorectal Dis.* 2007; 9:384-92.
8. Silvestri MT, Hurst RD, Rubin MA, Michelassi F, Fichera A. Chronic inflammatory changes in the anal transition zone after stapled ileal pouch-anal anastomosis: is mucosectomy a superior alternative? *Surgery (St. Louis).* 2008; 44:533-7.
9. Keighley MR. Abdominal mucosectomy reduces the incidence of soiling and sphincter damage after restorative proctocolectomy and J pouch. *Dis Colon Rectum.* 1987; 30:386-90.
10. Milagres LC, Duval-Araujo I, Barral SM, Grossi GC. Efeito do uso de povidine-iodine na cicatrização de anastomoses de colon direito de ratos. *Arch Gastroenterol.* 2005; 42:95-8.
11. Brasken P, Lehto M, Renvall S. Changes in the connective tissue composition of the submucosal layer of colonic anastomosis. *Acta Chir Scand.* 1989; 155:413-9.
12. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg.* 1970; 57:896-900.
13. Heppel J, Weiland LH, Perrault J, Pemberton JH, Telander RL, Beart Jr RW. Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 1983; 26:768-71.
14. O'Connell PR, Pemberton JH, Weiland LH, Beart RW, Dozois RR, Wolff BG, *et al.* Does rectal mucosa regenerate after ileoanal anastomosis? *Dis Colon Rectum.* 1987; 30:1-5.
15. Kojima Y, Sanada Y, Fonkalsrud EW. Evaluation of techniques for chemical debridement of colonic mucosa. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 155:849-54.
16. Aprilli F, Carril CF, Guimarães AS, Ferreira AL. Estudo comparativo da segurança de três tipos de anastomoses intestinais. *AMB Rev Assoc Med Bras.* 1975; 21:307-8.
17. Telander RL, Perrault J. Colectomy with rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis in young patients. Its use for ulcerative colitis and familial poliposis. *Arch Surg.* 1981; 116:623-9.