



## Dr. Alberto Bicudo Salomão

---

### CICATRIZAÇÃO

---

#### *Sobre o autor*

Possui graduação em Medicina (2001), especialização em Cirurgia Geral (2003), título de especialista em Cirurgia do Aparelho Digestivo (2009), Mestrado (2007) e Doutorado (2014) em Ciências da Saúde, área de Cirurgia e Metabolismo. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá. Médico assistente do Hospital Universitário Júlio Müller/Universidade Federal de Mato Grosso.



Cuiabá-MT



@dr.albertobicudo



albertosalomao@gmail.com



www.dr.albertobicudo.com



# Cicatrização das feridas

Alberto Bicudo-Salomão

## Introdução

Diérese e síntese são procedimentos habituais dos cirurgiões, e uma compreensão dos mecanismos que promovem a cicatrização é fundamental na prática cirúrgica. Na última década houve grande número de estudos experimentais e clínicos do processo da cicatrização permitindo um avanço no conhecimento da intimidade do processo cicatricial e enriquecimento do arsenal de medidas clínicas para melhorar o reparo das feridas. Uma falha na cicatrização das feridas representa um problema clínico com significativo índice de morbidade e mortalidade.

Cicatrização perfeita tem significado diferente para diversos especialistas da cirurgia geral. O cirurgião do aparelho digestivo deseja uma ferida de laparotomia sem aderências e firmemente cicatrizada, assim como anastomoses intestinais resistentes, sem fístula ou estenose; o cirurgião ortopédico deseja uma consolidação óssea tenaz e tendões com cicatrização resistente e sem aprisionamento que impeça movimentos; o cirurgião plástico deseja uma cicatriz forte porém invisível. Além destes, o paciente deseja uma cicatriz rápida e indolor. Apesar dos avanços no conhecimento e da modernização dos materiais empregados nas suturas, estes anseios não foram todos ainda respondidos.

## Aspectos Históricos

A história da cicatrização das feridas é, claramente, a história da Humanidade. Os primeiros escritos médicos mencionavam exaustivamente o tratamento das feridas, como os referidos no **PAPIRO SMITH**, 1700 a.C.

De maneira empírica, no antigo Egito, Grécia, Europa desenvolveram-se métodos de tratamento das feridas, ressaltando-se a necessidade de retirar corpos estranhos e proteger os tecidos.

No séc. XIV, com o advento da pólvora e suas conseqüências traumáticas, surge nova era no tratamento das feridas, caracterizada por atitudes mais agressivas no intuito de "acelerar" o processo de reparação tecidual, entretanto pelo fato de promoverem aumento do trauma local, apresentavam efeitos indesejáveis. Na metade do séc. XVI, **AMBROISE PARÉ**, grande cirurgião do Exército Francês, empregando tratamentos mais delicados nas feridas traumáticas, observou cicatrização rápida, sem complicações. Iniciou-se a Era Moderna da tratamento das feridas, cuja característica seria basicamente o cuidado com a ferida, destacando-se **HUNTER, HALSTED, CARREL** e muitos outros biólogos que demonstraram a melhora da cicatrização quando da redução da lesão tecidual.

Em relação à cicatrização visceral, as primeiras descrições de ressecção intestinal são encontradas nos relatos médicos de Susruta Samhita, que viveu na Índia há cerca de 2500 anos.

Materiais de sutura, como o catagute e a seda são mencionados desde o início da Era Cristã. No séc. XIV é descrita sutura invaginante para reparo intestinal.

No séc. XIX , o fio de catagute tomou-se largamente utilizado, e com a evolução dos conceitos de anti-sepsia, a partir de 1930 era disponível de maneira estéril. Surgiram então inúmeros outros materiais, como o algodão, e mais recentemente materiais sintéticos, como nylon e polipropileno e finalmente os sintéticos absorvíveis, como o ácido poliglicólico.

Até o séc. XIX, a exteriorização visceral era a principal técnica empregada no tratamento das lesões intestinais; a partir de então os métodos empregados para anastomose sofreram grande progresso.

**LEMBERT, em 1826**, enfatizou àquela época a importância da aposição das camadas serosas e a inversão das bordas intestinais, representando o início dos modernos conceitos na cirurgia digestiva.

**HALSTED, em 1887**, enfatizou a importância da camada submucosa no processo de cicatrização anastomótica e preconizou a sutura em plano único extra-mucoso.

As anastomoses em dois planos compreendem uma primeira linha de sutura envolvendo todas as camadas do órgão e outra camada, mais externa, serosa ou muscular. Este tipo de sutura foi proposto por **CZERNY, em 1881**, com a finalidade de evitar o extravasamento do conteúdo intestinal observado eventualmente nas suturas em um plano. Com **CORNEL** tivemos destaque para a possibilidade de utilização de suturas contínuas, também com característica invaginante.

Instrumentos mecânicos para auxílio na anastomose foram relatados desde o início do século, como o descrito por **HUMER HULTL**, de Budapest. Estes instrumentos foram bastante utilizados no Oriente especialmente por médicos russos, porém na década de cinquenta, cirurgiões americanos (Steichen e Ravitch), tornaram estes instrumentos mais práticos e difundiram o seu emprego no Ocidente.

Atualmente dispositivos intra-luminares usados para anastomoses viscerais também são utilizados, seguindo orientação inicialmente proposta por Murph, em Chicago, no final do século passado.

## **Princípios gerais da cicatrização das feridas**

A diérese desencadeia uma cascata organizada e complexa de eventos celulares e bioquímicos que resultam em uma ferida cicatrizada. Para melhor compreensão, o processo pode ser dividido em 3 fases distintas, porém superpostas: **1) inflamação, 2) proliferação e 3) maturação.**

### ***Fase Inflamatória***

A fase inflamatória é uma fase essencial da cicatrização, porém precedida pela hemostasia. A lesão e ruptura obrigatória concomitante dos vasos expõe o colágeno subendotelial as plaquetas e resulta em sua agregação e na ativação da parte intrínseca da cascata da coagulação. O mecanismo de coagulação ativa protrombina para trombina que converte fibrinogênio em fibrina. A fibrina é

fator importante na estabilização do coágulo e representa a matriz para migração e fixação inicial de células. O contato entre colágeno e plaquetas, assim como a presença de trombina, fibronectina e seus fragmentos resulta na liberação de citocinas e fatores de crescimento que terão papel fundamental no afluxo de células ao local, diferenciação e reprodução. O coágulo de fibrina formado funciona como andaime para as células invasoras. Três tipos principais de substâncias são liberadas nesta fase inicial de degranulação das plaquetas: a) liberados nos *alfa grânulos* - especialmente os fatores de crescimento, assim com fibronectina e fibrinogênio; b) *drogas amino vasoativas* como a serotonina que aumenta a permeabilidade vascular; c) *lisossomos* que contêm hidrolases e proteases. Entre estes merece destaque atual os fatores de crescimento. A interação destes produtos levam a formação do coágulo e a hemostasia.

Posteriormente, inicia-se a fase inflamatória, com a diapedese e afluxo local inicialmente de neutrófilos e a seguir de monócitos. Os neutrófilos são a primeira onda de células migrantes que se dirigem para a ferida. A maior permeabilidade vascular devida à inflamação e liberação de prostaglandinas juntamente com um grande gradiente de concentração de substâncias quimiotáticas estimulam a migração dos neutrófilos. Os neutrófilos tem a função principal, auxiliado por inúmeras outras substâncias ativas como por exemplo cininas (TNF- $\alpha$  e IGF-1), e o complemento 5 (CD-5), de reter os debrís celulares e as bactérias. A seguir, os monócitos infiltram a ferida e são transformados em macrófagos, que tem importância fundamental na orquestração da reparação tecidual. A grande maioria dos macrófagos são provenientes da conversão dos monócitos recrutados da circulação, porém podem ser provenientes de replicação de macrófagos do tecido local. Os macrófagos continuam o trabalho de limpeza de debrís celulares e bactérias, porém mais importante, secretam uma gama de fatores de crescimento que são fundamentais na angiogênese e na fibroplasia, pois ativam células endoteliais, fibroplastos e células epiteliais para iniciarem suas funções respectivas na formação de tecido de granulação. Depleção de monócitos e macrófagos causam importantes alterações na cicatrização com debridamento impróprio, retardo na proliferação de fibroblastos e angiogênese inadequada.

Em fase mais tardia há aparecimento dos linfócitos, que contribuem no processo com liberação de linfocinas. Interleucina-1 é um produto dos linfócitos que regulam a atividade da colagenase, portanto o linfócito pode estar envolvido na modelação do colágeno.

A ativação das células durante a cicatrização das feridas significa também uma profunda mudança fenotípica de certas populações de células. O fibroblasto que deriva da ferida se caracteriza por maior síntese de colágeno e contração, porém com menor capacidade de proliferação em comparação com o fibroblasto dérmico normal, recebendo assim a designação de fibroblasto da ferida. Outras células também sofrem esta alteração fenotípica, como por exemplo as células epiteliais, e estas alterações são realizadas pelos fatores de crescimento liberados pelos macrófagos.

As respostas inflamatórias reduzidas afetam profundamente a cicatrização, como foi demonstrado clinicamente e experimentalmente no diabetes e no tratamento esteróide. No diabetes, a ativação reduzida das células inflamatórias juntamente com uma quimiotaxia reduzida, resulta em destruição menos eficiente das bactérias com subsequente maior incidência de infecção e menor

deposição do colágeno. A inflamação reduzida induzida pelos esteróides afeta a migração celular, a proliferação e a angiogênese.(**ROBBINS et al, 1996**).

## **Fatores de Crescimento**

Os fatores de crescimento são moléculas polipeptídicas que controlam o crescimento, a diferenciação e o metabolismo das células durante as fases da cicatrização das feridas. Estão presentes em todo o corpo em concentração apenas mínimas, porém exercem uma poderosa influência local sobre o reparo das feridas. Interagem com receptores específicos na superfície das células, dando origem a respostas específicas determinadas pelas vias de transdução dos sinais mediados por receptores dentro das células alvo. Os fatores de crescimento estimulam a proliferação celular, a quimiotaxia, a angiogênese, a expressão das proteínas e a produção de enzimas. A sua ação pode ser sobre células adjacentes (função parácrina), sobre a célula que produz o fator de crescimento (função autócrina) ou podem agir dentro da célula produtora (função interócrina). Alguns são transportados através do plasma ligados a proteínas carreadoras e, desta forma, são fornecidos como fatores endócrinos (Tabela 1).

### **TGF (fator transformador de crescimento)**

Dentre as diversas citocinas implicadas na cicatrização das feridas, o TGF afeta todas as suas fases, desde a resposta inflamatória até a formação da matriz. Todas as células possuem receptores para o TGF e potencialmente podem responder a este fator de crescimento. Para é sintetizado principalmente por plaquetas e macrófagos, e estimulam a deposição de colágeno e outras componentes da matriz pelo fibroblasto, inibe a colagenase, promove angiogênese e tem efeito quimiotáxico para fibroblastos, monócitos e macrófagos. Trata-se de um fator anabólico que induz a fibrose e angiogênese.

### **PDGF (fator de crescimento derivado de plaqueta)**

O PDGF é um polipeptídeo encontrado nos grânulos das plaquetas, podendo também ser produzido por macrófagos, endotélio vascular e fibroblastos. Na fase inicial de injúria, é liberado pelas plaquetas e tem importante papel na quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e macrófagos, além de funcionar como importante mitógeno. Nas fases posteriores, estimula os fibroblastos na síntese de material da matriz, tanto colágeno como especialmente não colágeno. O PDGF foi testado em vários ensaios clínicos. **STEED, 1995**, em um ensaio duplo cego prospectivo, destinado a comparar o PDGF com apenas um placebo no tratamento de 118 pacientes com úlceras neutróficas diabéticas do pé, observou-se um benefício significativo na obtenção do fechamento completo da ferida ao se utilizar o PDGF. Vinte e nove (48%) de 61 pacientes conseguiram a cicatrização ao utilizarem o PDGF, enquanto apenas 14 (25%)

de 57 pacientes conseguiram a cicatrização ao utilizarem apenas um placebo controle ( $p=0,01$ ). Não foram observados efeitos adversos significativos com a utilização do PDGF.

### **FGF (fator de crescimento do fibroblasto)**

O FGF é um fator de crescimento potencialmente mitógeno de células endoteliais e que funciona como potente angiogênico, estimulando o crescimento de novos vasos sanguíneos através da proliferação de células endoteliais capilares. São principalmente depositados na membrana basal destas células e liberados na ocasião do trauma e lesão das mesmas. **RICHARD, 1995**, utilizou FGF humano recombinante topicamente em úlceras neutrófilas diabéticas do pé em 17 pacientes em um estudo duplo cego, e não observou vantagem clínica quando comparado com o placebo.

### **EGF (fator de crescimento epidérmico)**

O EGF é uma pequena molécula formada por 53 aa, e que sua função principal consiste em estimular as células epiteliais. Entretanto, o EGF pode estimular também os fibroblastos e as células musculares lisas e também células do endotélio vascular. O EGF é também quimiotático para células endoteliais e aumenta a secreção da colagenase, o que lhe confere papel na remodelação da cicatriz. Estudo duplo cego comparando EGF com placebo realizado por **BROWN et al., 1989** aplicado em áreas doadoras de enxertos cutâneos resultaram em cicatrização em menor tempo com emprego do fator de crescimento, sugerindo que seu emprego tópico aprimora a cicatrização das feridas.

### **IGF (fator de crescimento semelhante a insulina)**

Os IGF ou somatomedinas são polipeptídeos que compartilham uma homologia de aa com a proinsulina e que exercem uma atividade semelhante a insulina. São hormônios anabólicos que estimulam a síntese de glicogênio, proteína e glicosaminoglicanos. Estimulam também o transporte da glicose e dos aa através das membranas celulares. Podem estimular também a síntese de colágeno por seu efeito sobre os fibroblastos.

Os cirurgiões em futuro próximo poderão melhorar as condições de cicatrização utilizando fatores de crescimento no seu arsenal terapêutico. O uso da tecnologia com recombinação de DNA tem permitido o desenvolvimento de inúmeros peptídeos de função biológica ativa. Estas substâncias estão sendo cada vez mais estudadas e em breve deverão ter seu emprego clínico melhor definido.

Tabela 1 - Fatores de crescimento e seus principais efeitos biológicos

<b>Fator de crescimento</b>	<b>Efeito biológico</b>
<b>fator <math>\beta</math> transformador de crescimento</b> (derivado da plaqueta, macrófago e linfócito)	aumenta a síntese da matriz, proliferação de diferentes células
<b>fator de crescimento derivado de plaquetas</b> (derivado principalmente da plaqueta, porém também do macrófago e da célula endotelial)	quimiotaxia para neutrófilos, fibroblastos. mitógeno para células musculares lisas e fibroblastos. Induz a síntese da matriz
<b>fator de crescimento epidérmico</b> (derivado de plaqueta, ceratinócitos)	estimula a epitelização e proliferação e fibroblastos.
<b>fator <math>\alpha</math> transformador do crescimento</b> (derivado de macrófago, linfócito T)	induz angiogênese, epitelização - ação semelhante ao EGF
<b>Fator de crescimento semelhante a insulina</b> (derivado do fígado)	mitógeno para fibroblastos, ação anabólica importante
<b>fator de crescimento de fibroblasto</b> (derivado do macrófago, tecido neural)	estimula o crescimento das células endoteliais, estimula a angiogênese. mitógeno para células de derivação mesodérmica e neuroectodérmica

### ***Fase Proliferativa***

Esta fase é caracterizada pela grande proliferação dos fibroblastos para formação da matriz celular e pela proliferação de células endoteliais para fornecer a oxigenação e nutrição local. A matriz é composta principalmente por fibrina, glicosaminoglicano e ácido hialurônico (Tabela 2). A especialização celular dos fibroblastos e a neoformação vascular é dependente dos fatores de crescimento, especialmente os liberados pelos macrófagos.

**Tabela 2 - Componentes da Matriz Extracelular e sua Função**

<b>COMPONENTE</b>	<b>FUNÇÃO</b>
colágeno	suporte e resistência para grande maioria dos tecidos
elastin	permite os tecidos e estruturas de contrair e relaxar
fibronectina	promove aderência das células da matriz
laminina	adere as células ao colágeno
ácido hialurônico	movimento celular em ambiente líquido

### ***Fase de Maturação***

A principal característica da fase de maturação é a deposição de colágeno na ferida. Clinicamente, essa é a fase mais importante da cicatrização, pois a velocidade, a qualidade e a quantidade total da deposição da matriz determinam a resistência da cicatriz. Há uma gradação de aparecimento dos elementos que a compõe, sendo inicialmente com fibrina e fibrinectina, depois glicosaminas e finalmente o *colágeno*. O colágeno é a proteína mais comum no mundo animal e proporciona o arcabouço estrutural de todos os organismos multicelulares. Com base na composição bioquímica das cadeias que constituem a tríplice hélice da molécula de colágeno, podem ser distinguidos cerca de 14 tipos de colágeno. É sintetizado na célula sob a forma de procolágeno e logo após sua excreção as procolagenopeptidases clivam as cadeias terminais peptídicas e promovem a formação de fibrilas. Fibrilas verdadeiras formam-se no espaço extra-celular e conferem força ao tecido conjuntivo. Isto é resultado da formação de ligações cruzadas entre as cadeias  $\alpha$  de moléculas adjacentes e corresponde à base para a estabilidade estrutural do colágeno. A formação de ligações cruzadas é um componente importante do potencial de resistência do colágeno. O colágeno mais comum no tecido conjuntivo é o do tipo I e tipo III (**THORNTON; BARBUL, 1997**).

A quantidade final do colágeno contido depende não apenas da síntese, mas também da degradação do colágeno. A degradação do colágeno e de outras proteínas de matriz extra-celular é realizada por uma família de enzimas proteolíticas, a *colagenase*. A colagenase cliva o colágeno, a fibronectina e atua sobre diversos componentes da matriz extra-celular. Estas enzimas são produzidas por diversos tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviais e algumas células epiteliais) e sua secreção é induzida por vários estímulos, como fatores de crescimento (PDGF, FGF), citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ) e estímulos fagocitários. A degradação ajuda a desbridar as regiões agredidas e a remodelar o tecido conjuntivo necessário à reparação do defeito.



O equilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz determina a resistência da ferida (**HERMANN et al; 1964**).

Quando as suturas são retiradas, geralmente ao final da primeira semana, a força da ferida corresponde a aproximadamente 10% da força da pele ílesa. No entanto, ao longo das quatro semanas seguintes, esta força aumenta rapidamente até três meses aproximadamente após a incisão original, quando é atingido um patamar correspondente a 70 - 80% da força de estiramento original da pele ílesa. A recuperação da força de estiramento decorre do fato de nos primeiros dois meses, a síntese de colágeno superar sua degradação e da modificação das estruturas das fibras colágenas (formação de ligações cruzadas, aumento do tamanho da fibra) quando cessa a síntese do colágeno posteriormente (**ADZICH, 1997**). Normalmente há equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno. Uma quebra nesse equilíbrio pode levar a formação de cicatrizes com concentração aumentada de tecido fibrótico, e com aspecto hipertrófico, conhecido como quelóide. O prolongamento do estágio inflamatório nas grandes feridas tipo queimaduras, ou após uma infecção, exagera a fase inflamatória da cicatrização e, conseqüentemente, exacerba a atividade das citocinas fibrogênicas, aumentando o risco de surgimento de uma cicatriz hipertrófica. Isto pode ser devido a aumento na produção do colágeno como também uma degradação deficiente por parcial inativação da colagenase.

As feridas abertas, com ou sem perda de substância, embora apresentem os componentes morfológicos e químicos semelhantes da sutura fechada, tem na contração e na epitelização uma participação importante. As feridas incisais que são deixadas abertas iniciam o processo de cicatrização normalmente. Surgem um exsudato inflamatório na superfície, as células epiteliais marginais são mobilizadas, dividem-se e migram para os bordos da lesão; as vênulas lesadas se agregam dando origem a redes capilares e os fibroblastos invadem a lesão, formando um aspecto granular designado de tecido de granulação. Neste tipo de cicatrização, a contração da ferida e conseqüente aproximação das bordas é fundamental. Atualmente acredita-se que tal propriedade é derivada da especialização do fibroblasto, que apresentaria componente muscular em seu citoplasma, dando origem ao miofibroblasto. Estas células tem sido identificadas em inúmeros tecidos que apresentam contratura importante, como nos queimadas e na síndrome de Dupuytren. Entretanto, em determinadas situações a contração pode ser exacerbada e provocar deformidades estéticas ou alterações funcionais para o paciente. É interessante lembrar que esta reação não é apenas na pele, podendo acontecer em vísceras ocas como esôfago e vias biliares, impedindo ao órgão desenvolver sua função.

Em relação as anastomoses intestinais, a resistência altera conforme as fases iniciais da cicatrização, e é sugerido que acompanha as alterações de concentração do colágeno, sendo mínima até os 3 primeiros dias pós-operatórios (no intestino delgado, a anastomose leva à redução de 50% nessa resistência, e no cólon de 35 - 75%, comparando-se com a víscera ílesa, segundo **HESP et al, 1984**, após os quais a resistência aumenta rapidamente. Uma semana após a anastomose, a força de explosão é semelhante ao grupo controle com vísceras não operadas (**JIBORN et al., 1978**).

Podemos concluir esta discussão da cicatrização e colagenização da ferida enfatizando que a cicatrização de feridas, enquanto protótipo de muitas outras formas de reparação tecidual, é um processo dinâmico e em constante transformação. A fase inicial inflamatória é seguida por uma etapa de fibroplastia e pelo remodelamento tecidual e formação da cicatriz. Diferentes mecanismos, que ocorrem em variadas ocasiões, desencadeiam a liberação de sinais químicos que modulam a migração, a proliferação e a diferenciação ordenadas das células, bem como a síntese e a degradação de proteínas da matriz extra-celular. Estas proteínas, por sua vez, afetam diretamente os eventos celulares e modulam a responsividade celular a fatores de crescimento solúveis (Figura 1 e Figura 2).

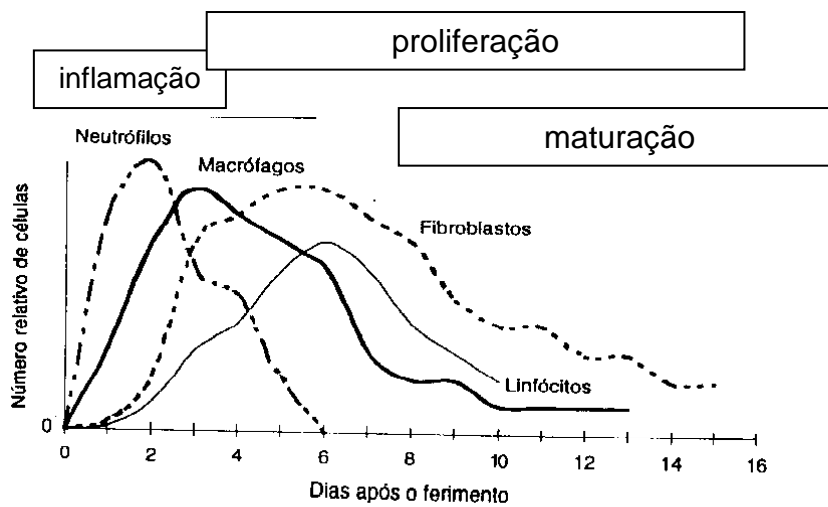
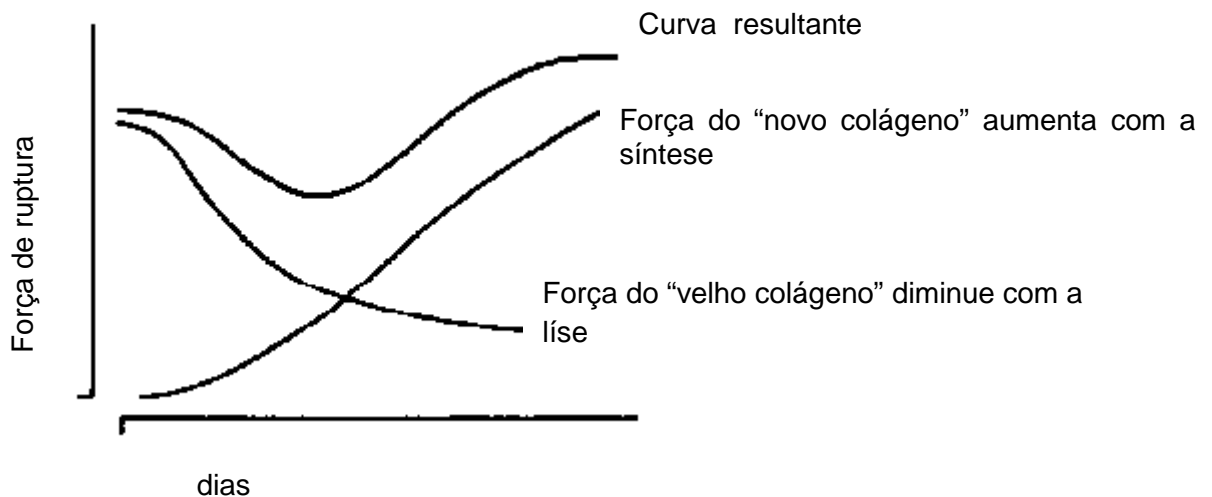


Figura 1 - Evolução temporal das diferentes células no processo de cicatrização



## 1. Cicatrização no trato Gastrointestinal

### Anatomia e fisiologia

O trato gastrointestinal é dividido em várias distintas camadas do ponto de vista estrutural e fisiológico. A camada interna - mucosa - que tem função absorviva, a mediana muscular com função contrátil e a externa protetora.

A resposta inflamatória do trato gastrointestinal é determinado por 2 importantes fatores: a grau de penetração do processo e tempo de exposição ao mesmo. A inflamação da mucosa observada na gastrite desaparece sem cicatriz, entretanto as alterações de caracter mais profundo, como exemplo a inflamação crônica e que atinge todas as camadas na doença de Chron, acionam todo mecanismo de cicatrização e levam a formação de tecido granular, que podem levar a estenose e obstrução intestinal. Ingestão de substâncias corrosivas atingindo o esôfago e uso de tratamento radioterápico são exemplos de alterações que atingem a o tubo digestivo, penetrando a mucosa e atingido estruturas profundas com resposta fibróticas e possibilidade de estenose.

Nas anastomoses, submucosa proporciona ao trato gastrointestinal (GI) intacto a maior parte de sua força tensional, sendo responsável pela ancoragem das suturas nas anastomoses GI. A submucosa é o sítio de maior concentração do colágeno, juntamente com exuberância de fibras nervosas, gânglios e linfáticos. A análise bioquímica dessa camada mostra uma predominância de colágeno do tipo I (68%), com o tipo III (20%) e o tipo V (12%) representando o restante. A descoberta deste fato por **HALSTED** no século passado representou um grande avanço no sentido de aprimorar o resultado da cirurgia GI e constitui a base para as muitas diferentes técnicas de sutura e de grampeamento utilizadas na atualidade

A mucosa nas anastomoses GI é de vital importância, pois ela cobre o tecido de granulação subjacente, vedando o "defeito" e impedindo a passagem de material luminal. A sua cicatrização é rápida, estando completa em três dias quando colocada em aposição. A reparação da mucosa é mais rápida na cicatrização do delgado do que do cólon. Ao final da primeira semana de pós-operatório de anastomose ileal o defeito de mucosa já está reparado, enquanto na anastomose cólica, invariavelmente, nesse período, ainda persiste algum defeito (**HESP et al, 1984**). A reparação mucosa inicia-se pelas bordas da ferida. Tem-se demonstrado que "stem cels" habitam as criptas mucosas, e não estando completamente diferenciadas, estas "stem cels" podem dividir-se indefinidamente, tendo as células sucessoras a capacidade de também dividirem-se ou de diferenciarem-se em células epiteliais, reparando o defeito mucoso (**ROBBINS et al, 1996**).'

A serosa recobre a alça como um todo, e está internamente em contato com a camada muscular e externamente é revestida por tecido mesenquimal do

peritônio. É necessária uma boa aposição das serosas para impedir o extravasamento de material luminal, e os segmentos que não possuem serosa, apresentam maior índice de fístula, como o esôfago e o reto.

As células produtoras de colágeno são os fibroblastos e as células da musculatura lisa, geralmente oriundas de células mesenquimas diferenciadas (**THORNTON; BARBUL; 1997**).

### **Comparação da cicatrização normal na pele e no tecido gastrintestinal**

Embora seja conveniente acreditar que todos os tipos de tecidos cicatrizam de maneira idêntica, isso não é inteiramente verdadeiro. Muitos componentes do processo de cicatrização são comuns a todos os tecidos, tais como a resposta inflamatória inicial após uma lesão (traumatismo), a deposição de colágeno novo e a maturação eventual da cicatriz. No entanto, há também muitas variações entre os tecidos que podem alterar o ritmo ou o resultado da cicatrização. Primeiro, um aumento na força das feridas intestinais em condições normais é muito mais rápido do que nas feridas cutâneas. Segundo, as células musculares lisas, assim como os fibroblastos, produzem colágeno no trato GI, diferentemente do tecido dérmico, no qual os músculos lisos não desempenham esse papel. Terceiro, a síntese de colágeno dos fibroblastos nas feridas da pele e do trato GI é regulada de maneira diferente conforme demonstrado pelos efeitos divergentes de várias substâncias reguladoras. Efeitos significativamente deletérios de determinadas drogas para a cicatrização da derme não foram observadas com a mesma intensidade clínica ou experimentalmente em relação a cicatrização das anastomoses GI. É exemplo clássico os resultados controversos em relação ao uso de cortisona nestes diferentes tecidos. Na ferida cutânea, **EHRlich** mostrou uma redução de 28% na força pelo tratamento com cortisona, que era abolida pela vitamina A. Entretanto, nunca foi comprovado, de maneira inequívoca, qualquer efeito deletério da terapia esteroide sobre a cicatrização das anastomoses GI em estudos tanto clínicos quanto experimentais. Outrossim, determinados compostos que interferem na ligação cruzada do colágeno como a  $\beta$  aminopropionitrila) ou a D-penicilamina desempenham ações diferentes na cicatrização GI e cutânea (**WITTE, BARBUL; 1997**).

Os fatores adicionais que diferenciam o trato GI de outros tecidos no que concerne à cicatrização são a sua arquitetura com múltiplas camadas, o grande conteúdo em microorganismos da luz, a influência da serosa sobre a vedação da linha de sutura e o suprimento vascular ímpar do trato GI, que realiza uma redução descendente seletiva de sua própria perfusão nos estados de hipovolemia.

A maior parte da pesquisa acerca da cicatrização das feridas focalizou os modelos cutâneos, por causa do fácil acesso a esses tecidos. Portanto, é essencial ter cautela ao transferir esses dados para a cicatrização no trato GI.

### **Fatores que influenciam na cicatrização da anastomose**

Muitos fatores foram implicados no sucesso ou na falha do processo de cicatrização. Alguns são relacionados com a técnica cirúrgica e material de sutura utilizado, e outros relacionados com o paciente (Quadro 3).

Quadro 3. - **Fatores locais e sistêmicos que influenciam a cicatrização GI**

<b>Fatores locais</b>	<b>Fatores sistêmicos</b>
técnica cirúrgica com observação da: vascularização preservada, ausência de tensão anastomótica bordas saudáveis de tecido, tipo de anastomose, obstrução distal, colocação de drenos	imunocompetência
material de sutura	estado nutricional
contaminação bacteriana	sepse, volemia
preparo intestinal	transfusão sangüínea
lesão por irradiação	idade, patologias associadas(diabetes, icterícia, neoplasia)
repouso intestinal	medicações

### ***Técnica Cirúrgica***

A técnica cirúrgica é de primordial importância para o bom resultado de qualquer operação. Os cirurgiões experientes têm menor incidência de complicações das feridas do que os cirurgiões que ainda estão treinando. Com a experiência vem o reconhecimento da necessidade de manipular os tecidos com delicadeza, de utilizar instrumentos delicados e dissecação cortante e de garantir uma boa hemostasia ao mesmo tempo que se evita a necrose tecidual. O preparo intestinal pré operatório é discutido, especialmente em cirurgias do cólon, pois em contrario as evidências que o resíduo fecal pode representar a causa de rotura da anastomose (**HENDRIKS, MASTBOOM; 1985**). **BURKE** et al mostraram que o uso do preparo intestinal não apresenta diferença no índice de complicação pós operatório em cirurgia coloretal quando comparado com pacientes sem preparo intestinal. Afirma ainda, que a omissão do preparo intestinal evita a condição do cólon “semi preparado” com o intestino cheio de fezes líquidas, situação essa difícil de ser enfrentada no intra-operatório e que pode resultar em vazamento e contaminação peritonal no pós-operatório (**BURKE, MEALY, GILLEN; 1994**). É necessário realizar mais estudos acerca desse tópico, para esclarecer a necessidade do preparo intestinal pré-operatório.

O ressecamento do tecido deve ser evitado com a utilização de compressas úmidas, que podem também isolar o intestino aberto e separá-lo da cavidade peritonal circundante. As suturas devem ser colocadas a uma distância apropriada da margem e os nós cirúrgicos devem ser amarrados com firmeza, porém sem estrangular o tecido incluído na laçada. À medida que cada anastomose é completada, a adequação da luz e a viabilidade das margens

teciduais devem ser examinadas e será confirmada a ausência de tensão, torção e obstrução distal. Finalmente, a limpeza exaustiva da cavidade peritoneal adjacente minimiza o risco de formação de abscessos locais, que é prejudicial para a cicatrização das anastomoses GI.

### **Anastomose em Um versus em Dois planos**

Em 1887, **HALSTED** preconizou o uso de sutura intestinal realizada com pontos separados em apenas um plano, extra-mucoso. Essa técnica tinha como objetivo a aproximação mais efetiva das estruturas a serem anastomosadas, e o menor edema das mucosas, com conseqüente melhor permeabilidade da anastomose e cicatrização. A sutura em plano único tem sido largamente utilizada na prática clínica, até os dias atuais.

A sutura em plano único pode ser de 4 tipos:

a) seromuscular com inversão de bordas, englobando as camadas musculares e a submucosa, descrita por **HALSTED**, 1887; b) seromuscular com justaposição das bordas, também englobando as camadas musculares e submucosa, procurando não apertar excessivamente os pontos, visando apenas a justaposição das túnicas, sem acarretar inversão ou eversão da mucosa (**GORODICHE, JOURDAN, 1951**); c) perfurante total, englobando todas as camadas, promovendo mínima invaginação e aposição sero-serosa (**GAMBEE, 1951**) e d) com eversão das bordas, também englobando todas as túnicas (**GETZEN et al., 1966**). Comparando estas variedades de sutura em plano único, **TRUEBLOOD, 1969** e **YALE; GEMERT, 1971**, concluíram pela superioridade da sutura com inversão. **ROSEMBERG et al., 1973** também concluiu pela superioridade da sutura com justaposição das bordas sobre a com eversão, a qual apresentou aderências, coaptação inadequada e intensa reação inflamatória.

As anastomoses intestinais em dois planos compreendem uma primeira linha de sutura envolvendo todas as camadas do órgão e outra, camada mais externa, serosa ou muscular, com a finalidade de se evitar o extravasamento do conteúdo intestinal observado eventualmente, nas suturas em um plano.

Esta é uma fonte de discordância entre os cirurgiões, com ambas as técnicas possuindo fraquezas potenciais que poderiam comprometer a anastomose (**BALLANTYNE, 1983**).

O conceito de que “duas camadas (planos) são melhores do que apenas uma” poderia parecer prático, e as duas camadas (planos) poderiam proporcionar uma maior força inicial, porém aumentam a resposta inflamatória nos estágios iniciais da cicatrização em virtude do material de sutura extra e da isquemia do tecido invertido. Essa inflamação resulta em uma anastomose mais fraca porque é fracionado mais colágeno durante a fase inflamatória de cicatrização (**HENDRIKS, MASTBOOM, 1990**). A sutura em dois planos, como assinala **LEONARDI, 1973** em sua tese de docência, determina: - maior infiltrado inflamatório; - formação de esporão por invaginação das paredes suturadas, que pode ser causa de estenose e, - menor vascularização e conseqüente isquemia.

Anastomoses realizadas em 2 planos determinam processo inflamatório mais intenso, conseqüente a maior estrangulamento tecidual e necrose local

(**HAMILTON, 1967, McADAMS et al., 1970, BALLANTYNE, 1984**). A concentração de colágeno é mais reduzida nas anastomoses em 2 planos comparada à anastomose em plano único, sendo semelhantes a resistência ao aumento da pressão intra-luminal - força de explosão (**HENDRIKS, MASTBOOM, 1990**).

Entretanto, não se pode negar a grande eficácia da sutura em dois planos quando avaliada em estudos clínicos. Poucas complicações foram relatadas com sutura em 2 planos em estudo clínico de **McADAMS et al., 1970, e LEONARDI et al; 1977**.

**MANTOVANI et al. 1976** puderam comparar estas variedades de sutura em plano único entre si e com a sutura em dois planos, nas formas perfurante total com seromuscular invaginante e mucomucosa com seromuscular invaginante, aplicadas no intestino delgado, em estudo experimental em cães. Concluíram haver vantagens da técnica em plano único com justaposição das bordas; resultados pouco inferiores foram encontrados na técnica com inversão de bordas e plano único perfurante total; e os resultados menos satisfatórios foram obtidos com a técnica plano único com eversão de bordas e com as duas variedades da sutura em dois planos. As vantagens dizem respeito tanto à avaliação macroscópica, quanto microscópica, analisados aspectos relativos ao processo inflamatório exsudativo e a fibroplasia. **MANTOVANI et al. 1976** também defende o uso de plano único argumentado também que resulta em uma luz mais ampla, com menos dano das bordas teciduais

### **Anastomose com Eversão versus Inversão**

Por muitos anos, foram discutidos os méritos relativos das técnicas anastomóticas com inversão e eversão. Segundo **GETZEN et al, 1966**, as anastomoses com eversão têm maior risco de fístula e causam maior formação de aderências, porém exibem menor incidência de estenose que as invertidas. **GOLIGHER et al., 1970** realizaram estudo controlado comparando sutura invaginante ( em dois planos) e evaginante ( plano único) para anastomose cólica e observaram incidência significativamente maior de complicações anastomóticas na variedade evaginante, condenando assim sua utilização. A concentração de colágeno de suturas evertidas e invertidas foi comparada em estudo realizado por **IRVIN; HUNT; 1974**, apresentando resultado semelhantes para estas suturas. Muitos estudos comparam os dois métodos com resultados contraditórios.

### **Anastomose Manual versus Mecânica**

Os resultados clínicos da utilização das suturas mecânicas são notáveis. Estes aparelhos além de facilitarem a realização de anastomoses em determinadas situações, apresentam resultados bastante semelhantes as suturas manuais

em relação aos índices de complicação. A literatura atual indica que este tipo de sutura promove uma cicatrização em segunda intenção, com pequena reação inflamatória e aposição deficitária da mucosa, porém mantendo resistência elevada na fase inicial da cicatrização (**CAPOROSI, 1997**). A maior resistência tênsil na fase precoce da cicatrização com a sutura mecânica provavelmente se deve ao espaçamento e tensão uniformes dos grampos metálicos em toda a circunferência da anastomose e maior rapidez na concentração colágena (**WONG, 1991**). **SOTOTUKA, 1991**, em estudo experimental para Tese de Doutorado, também observou maior resistência á insuflação no grupo de sutura mecânica, quando comparado à sutura manual para realização de anastomose colo-retal baixa.

A reação inflamatória exsudativa mínima é destacada por **RAVITCH et al., 1981**, mesmo sendo mais demorada a reepitelização na sutura mecânica, pela presença de úlcera circunferencial na linha anastomótica, devido à aposição exclusiva das camadas seromusculares (**POLGLASE, 1981**).

O processo de neoformação vascular na área anastomótica pode ser comparado entre ambas suturas - manual e mecânica - em estudo experimental angiográfico realizado após anastomose intestinal em cães (**SCOTT-CONNER et al., 1993**), que observaram um crescimento da rede vascular submucosa no terceiro dia pós-operatório na anastomose manual e no quarto dia na mecânica, sendo mais intensa na sutura manual, provavelmente devido a maior intensidade da reação inflamatória neste tipo de sutura.

Em estudo clínico comparativo com anastomose cervical do esôfago, **SALLUM et al., 1995** mostrou que os diferentes índices de complicações observadas quando comparado anastomose manual e mecânica no esôfago cervical não são relacionados propriamente ao método, porém sim relacionado com o local de transposição do órgão que será levado para anastomose cervical. **HONKOOP et al.; 1996** relata que alta taxa de estenose encontrada em fase inicial do emprego deste método encontra-se hoje reduzida com a utilização de grampeadores com diâmetro maiores, conforme permitido pelo tamanho da alça a ser anastomosada.

### ***Materiais de Sutura***

Materiais de sutura tanto absorvíveis quanto inabsorvíveis são usados na cirurgia GI com um sucesso variável, com a evidência sugerindo que nenhum deles é ideal no sentido de promover a cicatrização anastomótica. Um bom fio de sutura deve ser pouco irritante para os tecidos, determinando fase exsudativa de pequena intensidade, não retardando a proliferação dos fibroblastos; deve também conservar a sua resistência á tração, pelo menos na fase exudativa, quando sabemos que a resistência da anastomose é diretamente proporcional a do fio utilizado (**FAGUNDES, KHARMANDAYAN, 1991**). No trato GI, os materiais de sutura monofilamentares inabsorvíveis aproximam-se mais do fio ideal, no sentido de promover a cicatrização anastomótica bem sucedida, acrescida da maior facilidade de esterelização e pequena ou ausente reação alérgica.

**FARIA et al.**, no final da década de 60, realizaram estudo experimental em cães, comparando diferentes tipos de fio (mononylon, sêda, categute cromado e algodão) para realização de sutura gástrica extramucosa, em 2 planos. Concluíram que macroscopicamente inexistiam diferenças entre as várias



suturas. Microscopicamente puderam observar que a neoformação vascular também apresentava-se semelhante. Em relação à reação inflamatória, constataram que se processa em ordem crescente para o mononylon, catagute cromado, algodão e sêda, ressaltando que o conteúdo de fibras colágenas é maior com o algodão e mononylon. Concluem, ainda, pela inviabilidade do fio de sêda, devido à reação exsudativa intensa, que se prolonga pelo fato da trama das fibras que compõe o fio serem frouxas e promoverem o acúmulo de exsudato, retardando a cicatrização, como pôde ser observado no vigésimo - primeiro dia de pós-operatório.

**CHAIB et al., 1972** também estudaram experimentalmente, em cães, os diferentes tipos de fio de sutura, praticando simultaneamente suturas em plano único, extramucosa, com pontos separados, no estômago, intestino delgado e cólon. Observaram semelhança em relação aos aspectos macroscópicos das suturas realizadas com os diversos materiais, inexistindo quaisquer complicações anastomóticas. Nos aspectos microscópicos, puderam comparar o processo de cicatrização analisando o infiltrado linfoplasmocitário, a fibroplasia e acúmulo de fibras colágenas, concluindo que o mononylon provoca menor reação inflamatória. O fio de poliéster também promove diminuta reação inflamatória, e que a mesma é intensa com os outros fios avaliados: algodão, seda e catagute. Em relação à fibroplasia, algodão e sêda foram os fios que mais retardaram o aparecimento de fibroblastos.

O aço inoxidável, usado agora amplamente no grampeamento cirúrgico, também produz uma reação tecidual mínima .

As anastomoses sem suturas vem sendo utilizadas desde a introdução do botão de **MURPHY, 1892**. O botão de **BOEREMA**, usado para a transecção do esôfago nos casos de varizes esofagianas e o anel anastomótico biofragmentável VALTRAC também foram utilizados com sucesso. Trata-se de um dispositivo segmentado, duplo, proporcionando sutura "em bolsa" de fixação de ambas bordas viscerais, com coaptação das mesmas após o sua aproximação e travamento e fechamento do instrumento por compressão digital, promovendo, assim, anastomose por aproximação e compressão dos tecidos. O tubo central do anel tem diâmetro de 19 a 29 mm, dependendo da variação do diâmetro do próprio anel. E composto de ácido poliglicólico (87,5% ) e sulfato de bário (12,5 % ). Sua fragmentação na luz intestinal ocorre cerca de 3 semanas após, sendo os fragmentos eliminados com o conteúdo intestinal.

As anastomoses com colas biológicas foram feitas apenas em animais, porém não parecem ser seguras. As anastomoses soldadas a laser, apesar de serem promissoras nos estudos iniciais, ainda não tiveram sua eficácia comprovada (**THORNTON, BARBUL, 1997**).

## ***Nutrição Local e Sistêmica***

### **Local**

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a glutamina ganharam importância nos últimos anos como combustível primordial para as células do cólon e

delgado, respectivamente (**AGUILAR-NASCIMENTO et al., 1995**). Os AGCC estimulam a proliferação de células epiteliais e lhes proporcionam uma fonte de energia. O uso de antibióticos, os preparos mecânicos e as dietas pobres em resíduos reduzem o conteúdo bacteriano do intestino e, portanto, a produção de AGCC, e podem resultar em cicatrização mucosa deteriorada. A glutamina, que atinge o enterócito tanto por via venosa e especialmente “in loco” através da ingestão oral, é considerada hoje fundamental na fisiologia da replicação destas células, especialmente em situações de stress infeccioso (**CAMPOS et al., 1996**).

## **Sistêmica**

È incontestável a associação entre desnutrição e redução na resistência da anastomose assim com o maior taxa de fístula em estudos experimentais e clínicos. Os tipos tanto prolongado quanto a curto prazo de desnutrição retardam a cicatrização anastomótica. O mecanismo pelo qual a desnutrição afeta a cicatrização anastomótica ainda não foi plenamente compreendido, e pode ser devido à ausência de aminoácidos para a síntese do colágeno ou então à deterioração na imunocompetência do paciente. **AKIYAMA, 1973** sugere que a hipoalbuminemia tem importância significativa nas fístulas dos quase sempre desnutridos pacientes com câncer de esôfago. Ainda há controvérsias acerca do uso da nutrição parenteral e da nutrição enteral plena no paciente cirúrgico e acerca do momento mais apropriado para implementar esses esquemas. Em casos selecionados, há vantagens do uso tanto pré-operatório quanto pós-operatório das duas modalidades de reposição nutricional, com uma tendência quando possível da utilização da nutrição enteral principalmente pelo fornecimento de AGCC e glutamina que como referidos anteriormente, são combustíveis seletos do tubo GI.

O ácido ascórbico é essencial para o processo de cicatrização GI, através de seu papel na secreção de procolágeno. Sua deficiência resulta em incapacidade de secretar procolágeno para dentro do espaço extracelular. Os corpos cetônicos foram estudados como apoio nutricional na cirurgia GI e parecem ser superiores à glicose como componentes da nutrição parenteral nos casos de acentuada ingestão hipocalórica, assim como também inibem a atrofia da mucosa intestinal associada à nutrição parenteral baseada em glicose (**THORNTON, BARBUL, 1997**).

## **Sepse**

**DUNPHY, 1970** explicou através de estudos bioquímicos os achados clínicos de que a infecção aumenta as complicações nas suturas. Ele mostrou que o crescimento bacteriano na superfície da anastomose promove atividade colagenolítica e diminuí a resistência das anastomoses. Ele baseou seus estudos nos achados de Hawley et al., 1970, que mostraram maior atividade da colagenase no GI durante infecção. A infecção promove inflamação e estimula a colagenase na anastomose, o balanço entre produção e destruição do

colágeno fica prejudicado , e conseqüentemente a resistência da anastomose é reduzida.

Em cirurgia, é uma norma bem estabelecida evitar a realização de uma anastomose primária na presença de sepse abdominal; essa norma deu origem aos procedimentos em duas e três etapas, antes de o paciente recuperar a sua continuidade intestinal.

### ***Suprimento Sangüíneo e Oxigenação***

O suprimento sangüíneo para uma anastomose é de primordial importância, e depende, principalmente, da árvore vascular intrínseca. A mobilização cirúrgica do intestino é um fator chave que determina a perfusão subsequente da anastomose, pois a mobilização excessiva ou vigorosa pode lesar vasos sangüíneos importantes, o mesmo podendo ocorrer com o grampeamento ou as suturas por demais apertadas. Inversamente, se a mobilização for insuficiente, a tensão sobre a anastomose também pode comprometer a perfusão anastomótica e além disso, resultar em maiores infiltrados de células inflamatórias. O efeito da tensão sobre a microcirculação local é menos tolerado no cólon. O fluxo sangüíneo anastomótico também pode ser comprometido pela hipovolemia, pois, nessa circunstância, o trato GI desvia seu próprio suprimento sangüíneo para apoiar a perfusão de outros órgãos vitais. A isquemia resultante produz condições adversas dentro do meio ambiente anastomótico. O melhor método para monitorizar a oxigenação do tecido GI é a mensuração do pH intramural. Como alternativa, a fluxometria Doppler com laser também pode prever uma cicatrização anastomótica (**PIERIE et al., 1994**). A hipovolemia reduz a tensão tecidual de oxigênio quando medida com o eletródio de oxigênio de Clarke nas anastomoses colônicas. Valores de 25 mm Hg ou menos são incompatíveis com a cicatrização, e a taxa de vazamento é de 10%, com uma tensão tecidual de oxigênio de 55mm Hg. Há também, uma íntima correlação entre tensão tecidual de oxigênio e força de ruptura anastomótica e conteúdo de hidroxiprolina. Uma ligeira anemia normovolêmica não afeta o transporte de oxigênio e não exerce nenhum efeito significativo sobre o resultado da ferida.

### ***Transfusão de Sangue***

As transfusões de sangue suprimem a resposta imune e resultam em crescimento tumoral acelerado, assim como em maiores taxas de recidiva do tumor, maior suscetibilidade às infecções assim como sobrevida prolongada do aloenxerto nos procedimentos de transplante. Elas afetam, também, a cicatrização, em especial das anastomoses colônicas e elevam a incidência de sepse intra peritonal. Ainda não foi esclarecido se o efeito deletério da transfusão de sangue sobre a cicatrização é devido a um aumento na sepse peritonal ou a algum dano direto do processo de cicatrização. Discute-se uma disfunção imunológica dos linfócitos nestas situações, ou se representasse

uma co-variável, já que os pacientes que utilizam a transfusão geralmente estão em situação clínica pior. É razoável uma filosofia de restrição de reposição sanguínea no pré-operatório (**ADZICH, 1997**).

## **Outros fatores**

### **Idade e patologias associadas**

A incidência de complicações anastomóticas aumenta com a idade. Isso pode ser secundário a processos patológicos que são mais prevalentes nos pacientes mais velhos, como descompensação cardíaca ou respiratória, à desnutrição e aos efeitos das medicações ou de uma malignidade. **PETERSEN et al.** também mostraram que a cicatrização colônica era imune aos efeitos da idade. Dentre as patologias associadas, o diabetes, as hepatopatias com icterícia e as malignidades apresentam maior índice de complicação, que parecem relacionados especialmente com a queda da imunidade e predisposição a infecção ou desnutrição associada (**HENDRIKS, MASTBOOM, 1990**).

### **Radioterapia e medicações**

A maior utilização da radioterapia pré e per-operatória para malignidades GI e ginecológicas gerou preocupações acerca da perda de viabilidade tecidual e da capacidade de cicatrização, pois exerce outros efeitos agudos e crônicos indesejáveis sobre o tecido sadio adjacente. No trato GI, esses efeitos a longo prazo incluem fibrose, formação de estenoses e isquemia secundária à vasculites. Foi proposto que, se a irradiação for aplicada antes de ocorrer o influxo de macrófagos, uma população sadia de células inflamatórias poderá povoar a ferida e promover uma cascata normal da cicatrização. Entretanto, a necessidade de operar uma alça intestinal previamente irradiada continua sendo uma tarefa assustadora para o cirurgião, com um aumento comprovado nas complicações anastomóticas em relação ao trabalho realizado num tecido normal (**BARDINI et al., 1994**).

Embora a inflamação prejudica a cicatrização das feridas, o uso de antiinflamatório não hormonais não parece exercer efeito satisfatório, embora em alguns estudos o uso de cortisona mostre efeitos deletérios na cicatrização (**BALLANTYNE, 1983**).

Os esquemas de medicação quimioterápica exerce efeitos benéficos sobre determinados tipo de câncer, embora como a maioria das fármacos usados na quimioterapia, exerce um efeito imunossupressor que pode ser prejudicial para a cicatrização das feridas. A síntese do colágeno é reduzida na presença de 5-FU, porém esse efeito é minorado quando se espera 3 dias após a cirurgia, antes de iniciar a administração do medicamento .

O Hormônio de Crescimento (GH) Recombinante, devido a sua ação anabolizante acelerando a absorção intestinal e utilização dos aminoácidos e favorecendo a síntese protéica, aprimora a cicatrização das feridas em geral assim como das intestinais por apresentar absorção seletiva especial para a glutamina (**CHRISTENSEN, OXLUND; 1994**).

## Drenos

A colocação de drenos no local anastomótico tem sido, por muito tempo, um problema controverso entre os cirurgiões. Aqueles que favorecem sua utilização alegam que eles drenam os acúmulos líquidos antes de poder ocorrer uma infecção, além de constituírem um alerta precoce acerca da possível ocorrência de um vazamento anastomótico. Aqueles que se opõem à utilização dos drenos alegam que eles proporcionam um conduto retrógrado para a penetração de organismos na cavidade peritoneal, a partir de exterior, podem produzir erosão da anastomose, promovem a formação de aderências e causam desconforto para o paciente (**DOUGHERTY, SIMMONS; 1992**).

A cicatrização no trato GI é rápida na ausência de complicações. Diferentemente da cicatrização cutânea, na qual o processo pode ser observado diariamente e as intervenções instituídas precocemente, quando necessário, a cicatrização na anastomose intestinal é obscurecida anatomicamente e difícil de ser inspecionada, proporcionando ao cirurgião apenas os parâmetros de bem-estar geral do paciente, para julgar o sucesso da operação. Pela mesma razão, em geral as complicações tornam necessária uma reoperação, associada à morbidez de uma laparotomia e de uma anestesia geral adicional. Isso impõe uma grande responsabilidade ao cirurgião, que deverá conhecer todos os fatores pré-operatórios, intra-operatórios e pós-operatórios relacionados com a cicatrização anastomótica e que poderiam comprometer o processo de cicatrização. Tendo isso em mente, associado à devida atenção aos detalhes técnicos, consegue-se limitar as complicações a um nível aceitável.

## Referência Bibliográfica

1. ADZICH, N.S. Wound Healing In: Sabiston, D.C., ed: **Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice**. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997, cp.12, p.207-20.
2. AGUILAR-NASCIMENTO, J.E.; MOTHIE, R.T.; MAN, W.; WILLIANSO, R.C.N. Enhanced intra-anastomotic healing by operative lavage with nutrient solution in experimental left-sided colonic obstruction. **Br. J. Surg.**, v. 82, p. 461-4, 1995.

3. AKIYAMA, H. Esophageal anastomosis. **Arch. Surg.** v.107, p.512-4, 1973.
4. BALLANTYNE, G.H. Intestinal suturing. Review of the experimental foundations for traditional doctrines. **Dis. Col. Rectum**, v.26, p. 836-43, 1983.
5. BARDINI, R.; ASOLATI, M.; RUOL, A.; BONAVINA, L.; BASEGGIO, S.; PERACCHIA, A. Anastomosis. **Word J. Surg.**, v.18, p.373-8, 1994.
6. Brown, G.L.; Nanney, L.B.; Griffen, J. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. **N Engl J Med**, v.321, p.76-80, 1989.
7. BURKE P., MEALY, K., GILLEN, P.; et al. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. **Br. J. Surg.** v.81, p.907, 1994
8. CAMPOS, F.G.; WAITZBERG, D.L.; LOGULO, A. F.; HABR-GAMA, A.. Importância da Glutamina em nutrição na prática clínica. **Arg. Gastroenterol.**, v.33, p.86-92, 1996.
9. CAPOROSSI, C. **Anastomose esofágica manual e mecânica Estudo experimental em cães.** São Paulo, 1997. Tese (Mestrado) Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
10. CHAIB, S. A.; LING, W.S.; VASCONCELOS, E. Avaliação experimental dos fios na sutura em um só plano. **Rev. Paul. Med.**, v.80, p.217-26, 1972.
11. CHRISTENSEN H.; OXLUND H.: Growth hormone increases the collagen deposition rate and breaking strength of left colonic anastomoses in rats. **Surgery 116:550-556,1994**
12. DOUGHERTY, S.H.; SIMMONS, R.L. The biology and practice of drains..**Cur Prob. Surg.** v. 29, p. 635-730, 1992.
13. DUNPHY, J.E. The cut gut. **Am. J. Surg.** v.119 p.1-8, 1970.
14. FAGUNDES, D.J.; KHARMANDAYAN, P. O fio cirúrgico. **Acta Cirurg. Bras.**, v.6, p.177-81, 1991.
15. FARIA, P.A.J. **Sutura gastrointestinal em plano único extramucoso e em dois planos, um total e um seromuscular invaginante: estudo experimental no cão.** São Paulo, 1972 - Tese Doutorado - Escola Paulista de Medicina.
16. GAMBEE, L.P. A single layer open gastrointestinal anastomoses applicable to the small as well as the large intestine. **West J. Surg. Obstet. Gynecol.**, v.59, p.1-5, 1951

17. GETZEN, L.C.; ROE, R.D.; HOLLOWAY, C.K. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.123, p.1219-27, 1966.
18. GOLIGHER, J.C.; LEE, P.W.G.; SIMPKINS, K.C.; LINTOTT, D.J. A controlled comparison of one and two layer techniques of sutures for high and low colorectal anastomoses. **Br. J. Surg.**, v.64; p.609-14, 1977.
19. GORODICHE, J.; JOURDAN, P. Anastomoses digestivas en plano de sutura. **Sem. Hosp.**, v.4, p.3740-7, 1951.
20. GRAHAM, M. F.; DRUCKER, D.E.; DIEGALMANN, R. F. et al. Collagem synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. **Gastroenterology** v.92, p.400, 1987.
21. HALSTED, W.S. Circular suture of the intestine. **Am. J. Med. Sci.**, v.94, p.436, 1887 apud HENDRIKS; MASTBOOM, 1990, p.891-901.
22. HAMILTON, J.E.; Reappraisal of open intestinal anastomoses. **Ann. Surg.** , v.165, p. 917-23, 1967.
23. HAWLEY, P.R. Infection, the cause of anastomotic breakdown: an experimental study. **Proc. R. Soc. Med.**, v.63, p.752, 1970.
24. HAWLEY, P.R.; FAULK, W.P.; HUNT, T.K.; DUNPHY, J.E. Collagenase activity in the gastro intestinal tract. **Brit. J. Surg.**, v.57, p.896-900, 1970.
25. HENDRIKS, T.; MASTBOOM, W.J.B. Healing of experimental intestinal anastomoses: early events. **Exp. Mol. Pathol.**, v.42, p.411, 1985.
26. HENDRIKS, T.; MASTBOOM, W.J.B. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters of repair. **Dis. Col. Rectum**, v.33, p.891-901, 1990.
27. HERMANN, J.B.; WOODWARD, S.C.; PULASKI, E.J. Healing of colonic anastomosis in the rat. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.119, p.169-75, 1964.
28. HESP, F.L.; HENDRIKS, T.; LUBBERS, E.J., DE BOER, H.H.M. Wound healing in the intestinal wall: effects of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. **Dis. Colon Rectum**, v.27, p.462-7, 1984.
29. HONKOOP, P.; SIERSEMA, P.D.; TILANUS, H.W.; HOP, W.C.J.; VAN BLANKENSTEIN, M. Benign anastomotic strictures after transhiatal esophagectomy and cervical esophagogastronomy: risk factors and management. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v.111, p.1141-8, 1996

30. IRVIN T.T.; HUNT, T.K. Pathogenesis and prevention of disruption of colonic anastomoses in traumatized rats. **Br. J. Surg.** v. 61, p.437-9, 1974.
31. JIBORN, H.; AHONEN, J.; ZEDERFELDT, B. Healing of experimental anastomoses: the effect of suture technic on collagen concentration in the colonic wall. **Am. J. Surg.**, v.135, p.333-40, 1978.
32. LEONARDI, L.S.; MANTOVANI, M.; ALCÂNTARA, F.G.; HADLER, W.A. Estudo comparativo entre suturas em plano único e em dois planos no intestino delgado na vigência de peritonite: trabalho experimental no cão. **Rev. Paul. Med.**, v.89, p.5-11, 1977.
33. MANTOVANI, M.; LEONARDI, L.S.; ALCANTARA, F.G.; MEDEIROS, R.R.; FAGUNDES, J.J.; HADLER, W.A. Estudo comparativo entre variedades de suturas em um e dois planos no intestino grosso: trabalho experimental no cão. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.22, p.245-51, 1976.
34. McADAMS, A.J.; MEIKLE, A.G.; TAYLOR, J.O. One layer or two layer colonic anastomoses. **Am. J. Surg.**, v.120, p. 546-50, 1970.
35. PIERIE, J.P.; DE GRAAF, P.W.; POEN, H., et al. Impaired healing of cervical oesophagogastrostomies can be predicted by estimation of gastric serosal blood perfusion by laser Doppler flowmetry. **Eur. J. Surg.** v.160, p. 599, 1994.
36. POLGLASE, A.L.; HUGLES, E.S.R.; MC DERMOTT, F.T.; BURKE, F.R. A comparison of end-to-end staple and suture colorectal anastomosis in the dog. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.152, p.792-6, 1981.
37. RAVITCH M.M.; BOLIN, R.; KOLTER, J.; YAP, S. Studies in the healing of intestinal anastomoses. **World J. Surg.**, v.5, p.627-33, 1981.
38. Richard, J.L.; Parer-Richard, C.; Daures, J.P. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neutrophic ulcers of the foot. **Diabetes Care**, v.18; p.64-9, 1995.
39. ROBBINS, S.L.; COTRAN, R.S.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional.** 5.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996. Cap.3, p.45-83: Inflamação e reparação.
40. ROSEMBERG, D.; NASSER, A.; REGEM, J.B.; BEHMER, O.A. Suturas intestinais: estudo comparativo entre a sutura clássica e a sutura extramucosa em plano único



com emprego de um novo fio absorvível, o ácido poliglicólico. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.19, p.249-58, 1973.

41. SALLUM, R.A.; CECCONELLO, I.; ZILBERSTEIN, B.; FELIX, V.N.; PINOTTI, H.W. **Hand-sewn versus stapled cervical esophagostomy-analysis of 129 cases.** [Apresentado no 6th World Congress of the ISDE, Milão, 1995].
42. SCOTT-CONNER, C.; DOWSON, D.L.; BENNETT, J.M. Neovascularization of canine sutured and stapled small intestinal anastomoses. **Am. Surg.**, v.59, p.645-9, 1993.
43. Steed, D.L.; Webster, M.W.; PDGF study Group Topical recombinant human platelet derived growth factor accelerates healing of diabetic neuropathic foot ulcers. **J Vasc. Surg.**, v.21, p.71-81, 1995
44. THORNTON, F.J.; BARBUL, A.; Cicatrização no trato gastrointestinal. **Clínica Cirúrgica da América do Norte**, v.3, p.547-70, 1997.
45. TRUEBLOOD, H.W.; NELSEM, T.S.; KOHATSU, S.; OBERHELMAN, H.A. Wound healing in the colon: comparison of inverted and everted closures. **Surgery**, v.65, p.919-30, 1969.
46. VAN DOOR, K.; DE MAN HENDRIKS, T. The effects of lathyrogens on intestinal anastomoses in the rat. **Exp. Mol. Pathol.** V.52, p.37, 1990.
47. WITTE, M.B.; BARBUL, A.; Princípios gerais de cicatrização das feridas. **Clínica Cirúrgica da América do Norte**, v.3 p.511-27, 1997.
48. WONG J.; FOLK, M.; AH-CHONG, A.K.; CHUNG, S.W.K. Comparison of a single layer continuous hand-sewn method and circular stapling in 580 oesophageal anastomoses. **Br. J. Surg.**, v.78, p.342, 1991.
49. YALE, C.E; GEMERT, J.V.V. Healing of inverted and everted intestinal anastomoses in germ free rats. **Surgery**, v.69, p.382-8, 1971.