

EFEITO DO USO DE POVIDINE-IODINE NA CICATRIZAÇÃO DE ANASTOMOSES DE CÓLON DIREITO DE RATOS

Leandro Cruz MILAGRES, Ivana Duval ARAÚJO, Sumara Marques BARRAL e Giovanni César Xavier GROSSI

RESUMO – *Racional* - Dados da literatura sugerem que, possivelmente, a lavagem intraluminal de segmentos do tubo digestivo com povidona-iodine antes da execução de uma anastomose poderia favorecer a cicatrização dessas anastomoses e prevenir a formação de aderências perianastomóticas, podendo ser útil se empregada em pacientes submetidos a cirurgias do trato digestivo. *Objetivo* - Avaliar a eficácia da lavagem das bordas entéricas com povidona-iodine a 5% sobre a cicatrização do cólon direito de ratos. *Material e Métodos* – Estudaram-se 20 ratos Wistar divididos nos seguintes grupos: A (n = 10), limpeza das bordas da ferida colônica com solução salina a 0,9%; B (n = 10), limpeza das bordas da ferida colônica com solução de povidona-iodine a 5%. Os animais foram submetidos a laparotomia, secção de 75% da circunferência do cólon, preservando 25% da borda mesentérica e tratamento das bordas a serem anastomosadas segundo o grupo descrito acima. Após a realização das anastomoses, os animais foram observados durante 7 dias e, no 7º dia pós-operatório, mortos. Foram coletadas amostras de sangue para dosagem da albumina sérica e feita análise macroscópica das anastomoses, observando-se presença de fistula, aderências e dilatação acima da anastomose. O segmento contendo a anastomose colônica foi retirado com 3 cm de cólon intacto em torno da anastomose e feita medida da pressão de ruptura. *Resultados* – Não se observou presença de fistula em nenhum animal dos grupos estudados. Não houve diferença significativa em relação à presença de estenose da anastomose, aderências ou no valor da pressão de ruptura quando comparados os dois grupos. *Conclusão* - O emprego da povidona-iodine não resultou em aumento da resistência tênsil das anastomoses do cólon direito de ratos.

DESCRIPTORIOS – Povidona-iodo. Cicatrização de feridas. Anastomose cirúrgica. Cólon. Ratos.

INTRODUÇÃO

O uso do polivinilpirrolidona-iodo (PVPI) na prevenção de deiscências de anastomoses e na redução de infecção pós-operatória tem sido discutido na literatura^(8, 9, 10). Entretanto, essa terapêutica não é isenta de complicações e vários efeitos colaterais já foram atribuídos e seu uso perioperatório, como acidose metabólica, hiperclorêmia, hipernatremia, insuficiência renal e disfunção tireoidiana^(3, 14, 24). Porém, exceto por uma supressão transitória da glândula tireóide⁽⁴⁾ e pelo aumento reversível dos níveis séricos de iodo sem sintomatologia associada⁽⁵⁾, o emprego do PVPI nas anastomoses de cólon tem se mostrado seguro e efetivo, como demonstrado em vários estudos^(7, 16, 18, 19, 24), com resultados superiores àqueles obtidos com o uso de soluções salinas ou outras substâncias^(3, 8, 21).

De fato, o emprego do PVPI é alvo de inúmeras discussões, havendo divergências até mesmo quanto a

sua eficácia bactericida, já que o iodo poderia estar tão firmemente ligado à molécula, que não apresentaria efeito na prevenção de infecções. Ademais, alguns estudos sugerem que a morbimortalidade associada ao seu emprego no perioperatório, em grandes concentrações é significativa. KEATING et al.⁽¹⁵⁾ demonstraram que a administração de PVPI em concentrações superiores a 1% deve ser cautelosa. Além disso, RODENHEAVER et al.⁽²⁰⁾ encontraram uma concentração de iodine livre no produto a 10% de apenas 0,8 ppm, valor este considerado insuficiente para atuar como um agente bactericida.

A utilização do PVPI em diferentes concentrações no preparo das bocas anastomóticas de cólon, baseia-se em trabalhos experimentais e clínicos que comprovam a ação bactericida deste anti-séptico, creditando-se a essa propriedade um possível efeito no incremento da cicatrização de anastomoses primárias, diminuindo a incidência de fistulas e aumentando a força tênsil das suturas. Além disso, a formação de aderências intra-

Laboratório de Técnica Cirúrgica, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Dr. Ivana Duval Araújo - Rua Ivan Lins, 437 - Bairro Dona Clara - 31260-020 - Belo Horizonte, MG. E-mail idaraujo@medicina.ufmg.br

abdominais também é discutida amplamente na literatura. Também não se pode ignorar os efeitos sistêmicos do PVPI ao ser utilizado topicamente em anastomoses entéricas.

Há de se considerar que, se os estudos experimentais sobre o uso do PVPI como fator de incremento da cicatrização entérica de ratos são realizados através da irrigação de todo o cólon, na prática clínica, por outro lado, faz-se somente a limpeza das bocas anastomóticas com o anti-séptico. Neste contexto, é importante avaliar a eficácia do tratamento das bocas a serem anastomosadas com o PVPI, à maneira como é empregado na prática clínica.

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi estudar o preparo perioperatório das bocas anastomóticas de cólon através da limpeza das mesmas com algodão embebido de povidine-iodine a 5%.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com as normas internacionais para a pesquisa biomédica em animais (1990) e com o Guide of Animal Care.

Foram estudados 20 ratos Wistar fêmeas, com idade média de 3 meses e peso entre 180 e 230 g, divididos aleatoriamente nos seguintes grupos experimentais:

- A (n = 10): anastomose colônica com limpeza das bocas com solução salina a 0,9%;
- B (n = 10): anastomose colônica com limpeza das bocas com solução glicerinada de PVPI a 5%.

Os animais foram anestesiados com éter sulfúrico (Astral®, Rio de Janeiro, Brasil) e feita laparotomia mediana com posterior identificação do cólon direito a 10 cm da junção íleo-cecal. Após, foi feita secção parcial de cerca de 75% da circunferência do cólon, preservando-se 25% da circunferência na borda mesentérica. Em seguida, procedeu-se à limpeza das duas bocas a serem anastomosadas, através de algodão embebido com a solução correspondente para cada grupo. A anastomose subtotal, seromuscular, evertente foi executada em plano único, com fio polivícril 6.0 em pontos separados.

No período pós-operatório imediato, os animais receberam solução de glicose a 25% por 24 horas, sendo posteriormente alimentados com ração padrão para ratos (Labina®, purina) ad libitum até o 7º dia pós-operatório. Após este período, os animais foram anestesiados novamente com éter e submetidos a nova laparotomia, feita a coleta de 5 mL de sangue venoso para dosagem de albumina sérica e os animais mortos através de secção da aorta abdominal.

O local da anastomose foi identificado nos animais mortos, sendo avaliada a presença de fistulas, de dilatações à montante (em função de semi-obstruções) e de aderências com outras vísceras abdominais. Quando havia aderências, estas eram cuidadosamente dissecadas para a ressecção de um segmento de aproximadamente de 6 cm, que continha a anastomose no seu ponto médio. O segmento foi ligado em sua boca distal com fio polivícril 4.0 e a boca proximal conectada a um tubo que, por sua vez, estava ligado a uma bomba infusora de ar e a um barômetro, para verificar a pressão de ruptura. A pressão

de ruptura foi registrada no barômetro e evidenciada pelo aparecimento de bolhas de ar na água e pela rápida queda da coluna de mercúrio⁽²³⁾.

A presença ou não de fistulas foi realizada através da inspeção macroscópica da anastomose e da compressão digital proximal e distal, observando-se possível extravasamento de material.

A ocorrência ou não de obstrução colônica foi verificada macroscopicamente pela ocorrência de alças dilatadas à montante da anastomose.

As aderências foram avaliadas macroscopicamente, pela presença de tecidos ligando o cólon a outras vísceras ou à parede abdominal, e classificadas pela facilidade de separação das estruturas.

Os resultados da presença de fistula, semi-obstrução e aderência foram comparados entre os dois grupos através do teste exato de Fischer. Os resultados da pressão de ruptura e albumina sérica foram comparados pelo teste de ANOVA. Foram consideradas significativas as diferenças ao nível de 5%.

RESULTADOS

Não houve formação de fistulas em nenhum animal, havendo, entretanto, dilatação do ceco em dois ratos do grupo B, achado não observado em nenhum animal do grupo A, sem diferença significativa entre os grupos.

Em relação às aderências, foram observados quatro animais com aderências firmes no grupo A e dois com esse tipo de aderências no grupo B ($P = NS$). Em relação às aderências moderadas, houve um animal no grupo A e dois no grupo B ($P = NS$). As aderências frouxas estiveram presentes em três animais do grupo A e seis no grupo B ($P = NS$). Ausência de aderências foram observadas em dois animais do grupo A e nenhum do grupo B ($P = NS$).

Em relação à albumina sérica observou-se média de $3,5 \pm 0,3$ mg/dL no grupo A e $3,6 \pm 0,3$ mg/dL no grupo B, sem diferença estatisticamente significativa. Não se observou também diferença significativa na média da pressão de ruptura das anastomoses, que foi de $20,4 \pm 6,9$ mm Hg no grupo A e $22,2 \pm 8,6$ mm Hg no grupo B.

DISCUSSÃO

A causa e as conseqüências da deiscência de anastomoses do trato digestivo são questões bastante discutidas, uma vez que a morbimortalidade desta complicação é ainda muito alta. SCHROCK et al.⁽²²⁾ afirmaram que a infecção no local da anastomose contribui para o aumento da incidência de deiscências, dados corroborados por IRVIN e GOLIGHER⁽¹³⁾. MINOSSI et al.⁽¹⁷⁾ demonstraram o efeito deletério da infecção peritonial na cicatrização intestinal em ratos, correlacionando a presença da infecção com a diminuição na síntese de colágeno, na concentração de hidroxiprolina e na resistência das anastomoses.

Diferentes métodos têm sido utilizados com o objetivo de reduzir a incidência de fistulas após anastomoses do sistema digestório⁽⁹⁾. Dentre esses métodos, foi levantada a hipótese de se utilizar a limpeza das bocas anastomóticas com PVPI,

acreditando-se que a redução da flora bacteriana local resultasse no aumento da resistência tênsil dessas anastomoses.

Diversos trabalhos experimentais com o uso do PVPI como agente capaz de reforçar a cicatrização de anastomoses intestinais, não foram capazes de fornecer base experimental adequada ao uso rotineiro desse anti-séptico na prática clínica. Dentre os estudos experimentais, AGUILAR-NASCIMENTO et al.⁽¹⁾ não observaram aumento da pressão de ruptura de anastomoses tratadas com PVPI, quando comparadas ao grupo controle (nas quais não foi usada nenhuma substância). Por outro lado, esses mesmos autores, em estudo realizado previamente⁽²⁾, comparando a utilização de solução salina, com povidine-iodine a 10%, com glicose hipertônica a 10% e com solução de acetato de sódio a 60 mM mais propionato de sódio a 30 mM e N butirato de sódio a 40 mM, observaram aumento na tensão anastomótica quando a glicose hipertônica ou a solução de acetato, propionato e butirato de sódio eram empregadas no tratamento das bocas anastomóticas, em relação ao grupo controle. GILMORE et al.⁽¹¹⁾ não verificaram diferença nas anastomoses tratadas com este anti-séptico, quando comparadas à aplicação de soro fisiológico a 0,9%. No presente estudo, também não se observou diferença significativa na cicatrização do cólon de ratos após a limpeza com PVPI.

Entretanto, ao contrário de AGUILAR-NASCIMENTO et al.^(1, 2), que avaliaram anastomoses em segmentos obstruídos e com provável proliferação bacteriana, o presente estudo analisou o

efeito do PVPI em segmentos colônicos fisiológicos, sem nenhum mecanismo causador de proliferação da flora bacteriana. Além disso, diferentemente do que foi preconizado neste trabalho, AGUILAR-NASCIMENTO et al.^(1,2) utilizaram irrigação contínua do cólon com o anti-séptico, e não o uso do agente somente nas bocas anastomóticas. Por outro lado, GILMORE et al.⁽¹¹⁾ além de terem empregado o PVPI em concentração diferente daquela utilizada neste estudo (concentração de iodo de 0,1%), também efetuaram irrigação de todo o cólon.

Dados da literatura dão conta de que a solução de PVPI a 1%, ou em menor concentração, como a utilizada por GILMORE et al.⁽¹¹⁾, apresenta pouca ação bactericida, provavelmente em função de sua inativação por outras substâncias orgânicas⁽⁶⁾, enquanto a eficácia bactericida in vivo das soluções a 5% e 10%, como aquela usada neste estudo, é bem documentada, sem que, aparentemente, apresentem efeitos sistêmicos⁽³⁾ ou lesões mucosas no sistema digestório⁽⁷⁾. Entretanto, aparentemente há aumento significativo de excreção de iodo tanto após enemas, quanto após aplicação tópica do PVPI no preparo do cólon, o que pode indicar aumento na concentração sérica de iodo em função do aumento de sua absorção sistêmica^(3, 7, 12, 14).

Concluindo, os dados deste estudo não demonstraram ser o PVPI útil na aquisição de maior força tênsil em anastomoses colônicas de ratos. Entretanto, outros estudos devem ser conduzidos visando estabelecer a importância dessa substância na prevenção da infecção pós-operatória após anastomoses colônicas.

Milagres LC, Araújo ID, Barral SM, Grossi GCX. Efficacy of the povidine-iodine irrigation in healing of colonic anastomosis in rats. *Arq Gastroenterol* 2005;42(2):95-8.

ABSTRACT - Background - Anastomotic leakage is a major cause of mortality in colorectal surgery. Several methods have been evaluated in order to prevent anastomotic leakage, and was postulate that povidone-iodine irrigation of colon before anastomosis can improve anastomotic healing, prevent adhesion formation, and may be beneficial in patients undergoing gastrointestinal surgery. **Aim** - To evaluate the efficacy of this agent in healing of colonic anastomosis in rats. **Material and Methods** - Twenty Wistar rats were divided into two groups: Group A (n = 10), cleaning of anastomotic borders with saline solution, and group B (n = 10), cleaning of anastomotic borders with 5% povidone-iodine. The animals were submitted to laparotomy, section of colon and treatment according previously described. After anastomosis, the animals were observed, and killed in 7th postoperative day. Blood samples were collected to serum albumin measurement and anastomosis observed macroscopically in relation to presence of fistula, adhesion and dilatation. A 6 cm colonic segment with the anastomosis at the center was excised bursting pressure was determined. **Result** - There was no fistula in any animal in both groups, and there was no difference in relation to obstruction, presence of adhesion or bursting pressure when compared group A and B. **Conclusion** - The use of povidone-iodine was not able to improve anastomotic healing in rats.

HEADINGS – Povidone-iodine. Wound healing. Anastomosis, surgical. Colon. Rats.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar-Nascimento JE, Centeno-Neto A, Spiliotis J, Astre C, Mello LMC, Joyeux H. Influência do preparo per-operatório do cólon com polivinilpirrolidona-iodo na cicatrização da anastomose primária do cólon esquerdo obstruído: estudo em ratos. *Rev Bras Coloproctol* 1991;11:61-6.
2. Aguilar-Nascimento JE, Mathie RT, Man WK, Williamson RC. Enhanced intra-anastomotic healing by operative lavage with nutrient solutions in experimental left-sided colonic obstruction. *Br J Surg* 1995;82:461-4.
3. Arango A, Lester JL 3rd, Martinez OV, Malinin TI, Zeppa R. Bacteriologic and systemic effects of intraoperative segmental bowel preparation with povidine iodine. *Arch Surg* 1979;114:154-7.
4. Basha G, Penninckx F, Mebis J, Filez L, Geboes K, Yap P. Local and systemic effects of intraoperative whole-colon washout with 5 per cent povidine-iodine. *Br J Surg* 1999;86:219-26.
5. Cruz FD, Brown DH, Leikin JB, Franklin C, Hryhorczuk DC. Iodine absorption after topical administration. *West J Med* 1987;146:43-5.
6. Docherty JG, Mc Gregor JR, Purdie CA, Galloway DJ, O'Dwyer PJ. Efficacy of tumoricidal agents in vitro and in vivo. *Br Surg* 1995;82:534-7.
7. Dudley HAF, Radcliffe AG, McGeehan D. Intraoperative irrigation of the colon to permit primary anastomosis. *Br J Surg* 1980;67:80-1.
8. Fingerhut A, Hay JM. Single-dose ceftriaxone, ornidazole and povidine-iodine enema in elective left colectomy. A randomized multicenter controlled trial. The French Association for Surgical Research. *Arch Surg* 1993;128:228-32.

9. Gainant, A. Prévention des dehiscences anastomotiques en chirurgie colorectale. *J Chir* 2000;137:45-50.
10. Gilmore OJ. A reappraisal of the use of antiseptics in surgical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1977;59:73-103.
11. Gilmore OJ, Rosin RD, Exarchakos G, Ellis H. Colonic anastomosis healing. The effect of topical povidine-iodine. *Eur Surg Res* 1978;10:94-104.
12. Golub R, Golub RW, Cantu Jr R, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Col Surg* 1997;184:364-72.
13. Irvin TT, Goligher JC. Aetiology of disruption of intestinal anastomoses. *Br J Surg* 1973;60:461-4.
14. Jacobson JM, Hankins GV, Young RL, Hauth JC. Changes in thyroid function and serum iodine levels after prepartum use of povidine-iodine vaginal lubricant. *J Reprod Med* 1984;29:98-100.
15. Keating JP, Neill M, Hill GL. Sclerosing encapsulating peritonitis after intraperitoneal use of povidine iodine. *Aust N Z J Surg* 1997;67:742-4.
16. Mariani PP, van Pelt JF, Ectors N, Topal B, D'Hoore A, Penninckx F. Rectal washout with cytotoxic solution can be extended to the whole colon. *Br J Surg* 2002;89:1540-4.
17. Monossi JG, Naresse LE, Leite CUS, Rodrigues MAM, Angeleli MAY, Curi PR, Kobayasi S. Fecal peritonitis in the rat alterations of the distal colon wall. A biochemical and anatomopathologic study. *Acta Cir Bras* 1994;9:12-5.
18. Muir EG. Safety in colonic resection. *Proc R Soc Med* 1968;61:401-8.
19. Philips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72:296-302.
20. Rodeheaver G, Turnbull V, Edgerton MT, Kurtz L, Edlich RF. Pharmacokinetics of a new skin wound cleanser. *Am J Surg* 1976;132:67-74.
21. Schneider RK, Meyer DJ, Embertson RM, Gentile DG, Buergelt CD. Response of pony peritoneum to four peritoneal lavage solutions. *Am J Res* 1998;49:889-94.
22. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factors contributing leakage of colonic anastomoses. *Ann Surg* 1973;137:13-8.
23. Souza C. Uso de adesivos biológicos em anastomoses intestinais. Estudo experimental em coelhos [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1993.
24. Tsunoda A, Shibusawa M, Kamiyama G, Takata M, Choh H, Kusano M. Iodine absorption after intraoperative bowel irrigation with povidine-iodine. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1127-32.

Recebido em 23/3/2003.
Aprovado em 18/8/2004.