

# AVALIAÇÃO DA APLICAÇÃO DO BIOPOLÍMERO DE CANA-DE-AÇÚCAR COMO AGENTE HEMOSTÁTICO LOCAL APÓS HEPATECTOMIA PARCIAL. ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS.

**Erison Henrique Nascimento do Rêgo<sup>1</sup>; Salvador Vilar Correia Lima<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do Curso de medicina- CCS – UFPE; E-mail: erisonrego@hotmail.com

<sup>2</sup>Docente/pesquisador do Depto de Cirurgia – CCS – UFPE. E-mail: salvadorvilarcorreialima@gmail.com

**Sumário:** Este trabalho teve como objetivo avaliar o potencial hemostático, cicatricial e indutor de formação de aderências do Biopolímero de melação da cana-de-açúcar (BPCA) em ratos após hepatectomia parcial. A hepatectomia parcial é um procedimento cirúrgico realizado em diversas situações clínicas, tais como tratamento de grandes traumas no fígado, ressecção de tumores hepáticos e transplantes hepáticos. Uma das principais complicações cirúrgicas nesse tipo de procedimento são as hemorragias de difícil controle. Dessa forma, o uso do BPCA como agente hemostático pode ajudar controlando a hemorragia e auxiliando a cicatrização e a regeneração hepática. Para tanto, foi realizada hepatectomia parcial em ratos machos adultos e utilizado esse biopolímero na região hepática cirurgiada para promover a hemostasia e avaliação posterior de complicações pós-operatórias. Não foram observadas complicações graves relacionadas ao procedimento, não foi possível avaliar o potencial hemostático do BPCA, visto que o grupo controle e os grupos testes não apresentaram diferença de morbimortalidade e se constatou a formações de aderências intra-abdominais mais evidentes nos grupos testes estudados comparados ao controle. Dessa forma, sugere-se que para modelo hemorragia de hepatectomia parcial não se utilize ratos e que o BPCA não é um insumo adequado para evitar a formação de aderências.

**Palavras-chave:** biopolímero de cana-de-açúcar; hepatectomia; hemostasia; rato

## INTRODUÇÃO

A hepatectomia parcial, é um procedimento cirúrgico realizado em diversas situações clínicas, como a ressecção de tumores hepáticos, além de ser empregada em diversas modalidades de transplantes hepáticos e em situações em que existe acometimento hepático severo, como lacerações e perdas de parênquima consideráveis do fígado [1]. Estas lesões hepáticas são um dos principais fatores que provocam complicações hemodinâmicas para o paciente no primeiro momento do atendimento hospitalar. A intervenção cirúrgica é necessária para controlar a hemorragia e evitar um possível choque hipovolêmico que poderia levar o paciente ao óbito [2,3]. No entanto, essa abordagem também apresenta possíveis complicações, dentre as quais, a hemorragia transoperatória, principal fator agravante de elevada prevalência em tais procedimentos [4, 5]. Somado a isso, temos outro importante agravante como complicação da hemorragia cavitária: o aumento de aderências intra-abdominais, que tem a sua formação estimulada não só pela própria hemorragia intra-abdominal como também pelo aumento do tempo cirúrgico e do manejo das estruturas intracavitárias. Nesse panorama, o uso de certos agentes hemostáticos de aplicação local têm sido proposto para diminuir ambas complicações, hemorragia e formação de aderências intra-abdominais [6, 7]. O desenvolvimento de um agente hemostático ótimo, mais eficaz e eficiente, ainda está em evolução e dentre os diferentes compostos pode-se destacar o biopolímero de melação da cana-de-açúcar (BPCA)

por sua satisfatória biocompatibilidade e baixa citotoxicidade [8]. O BPCA tem sido referido inclusive como possível agente hemostático em outros sistemas do organismo, como o renal. Não obstante, é também possível que o BPCA tenha papel no desenvolvimento de aderências intraperitoneais que englobem o fígado e outros órgãos [Trabalho PIBIC realizado sob supervisão do Co-orientador Dr Renato Dornelas Câmara Neto realizado em 2012]. Portanto, este trabalho visou contribuir na descrição das possíveis ações hemostática, cicatrizante e/ou inibidora de formação de aderências do Biopolímero do melão da cana-de-açúcar, considerando que esse material seria mais eficiente para tais funções que apenas eletrocauterização empregada como método hemostático para hepatectomia parcial. O presente trabalho referiu que o modelo utilizado não é o mais adequado, visto que não foi observada uma maior morbimortalidade nos animais do grupo controle, comparada os outros dois grupos testes, em que houve aplicação do BPCA. Além disso, a presença do biopolímero, apesar de não induzir propriamente o aparecimento de aderências, agrava as características das mesmas. Infelizmente, ainda não se pôde avaliar se o BPCA apresenta caráter regenerativo, visto que a análise histológica está sendo realizada no momento. Assim, apesar de não ter sido possível avaliar efetivamente a característica hemostática do BPCA, tal material não deixa de ser um possível agente hemostático, pois representaria uma barreira adicional ao controle hemostático realizado pela coagulação, que apesar de não necessário em ratos, seria de muita valia para humanos.

### MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Núcleo de Cirurgia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco, sendo este um estudo experimental de avaliação de reações teciduais e sobrevida em modelo animal.

Foram utilizados 30 ratos machos (*Rattus norvegicus*) adultos jovens, de pelagem albina, raça Wistar, com peso entre 323 e 510 gramas, sem anormalidades físicas. Os animais foram alimentados com água e ração *ad libitum*.

Os trinta animais utilizados neste estudo foram igualmente divididos em três grupos, sendo um grupo controle e dois grupos teste, dos quais em um dos testes se empregou o BPCA na forma de apresentação de gel e no outro grupo, a forma de esponja.

O procedimento cirúrgico se deu da seguinte forma: os animais foram submetidos a anestesia geral por via intramuscular com Atropina, Cetamina e Xilazina, nas doses de 0,004mg/100g de peso do animal, 50mg/kg de peso do animal e 20mg/kg de peso do animal, respectivamente. Após atingido o plano anestésico, foi realizada a tricotomia e antissepsia da região abdominal do rato e aposição dos campos operatórios.

Foi procedida a laparotomia mediana no animal, exposição do fígado e realizada a hepatectomia parcial no lobo esquerdo, do tipo linear, com retirada de aproximadamente 1,5cm por 1,0cm por 0,5cm de parênquima hepático. Em seguida procedeu-se à eletrocauterização da superfície cruenta em todos os animais.

No grupo controle apenas essas etapas anteriormente descritas foram seguidas. Nos grupos teste com o BPCA na forma de gel ou de esponja, além dos procedimentos citados, fez-se a aposição dos respectivos materiais sobre a superfície cruenta previamente cauterizada.

Ao fim do procedimento, realizou-se a síntese da parede abdominal por planos anatômicos e posteriormente a pele foi suturada sendo seguida pelos procedimentos de limpeza e cuidados da ferida operatória.

Todos os animais foram avaliados, no pós-operatório, por um período de cento e vinte dias. Após este período de acompanhamento pós-operatório, os animais foram anestesiados e, ainda vivos, submetidos à nova laparotomia para avaliação de anormalidades e lesões na

cavidade abdominal e do fígado e retirada das peças anatômicas para análise histológica. Em seguida, procedeu-se à eutanásia com overdose de barbitúrico.

## RESULTADOS

No modelo experimental escolhido para o atual projeto, a hepatectomia parcial do lobo esquerdo do fígado dos ratos foi realizada a fim de se provocar lesões hepáticas severas, com sangramento difuso e de difícil controle. Foi observado no andamento desse trabalho que uma hemostasia inicial pode ser obtida de forma satisfatória com a eletrocauterização na maioria dos casos.

Não houve intercorrências durante o procedimento, na aposição do material e a síntese da cavidade abdominal, e mesmo após o retorno anestésico dos ratos não foram observados sinais de sangramento ativo em nenhum dos grupos.

No seguimento do pós-operatório ao longo dos 120 dias propostos, os animais apresentaram boa evolução clínica e mantiveram o crescimento esperado para a idade, assim como não foram observadas mudanças importantes no padrão alimentar dos mesmos.

Não houve variações da cavidade abdominal, como distensões ou sinais de perdas sanguíneas, tanto pela ferida operatória como por via alta ou baixa.

No momento da eutanásia, não foram encontrados sinais de sangramento no perioperatório em nenhum organismo estudado e se pôde constatar que a geração de aderências não foi diferente para os grupos estudados. No entanto, a constituição dessas aderências foi mais robusta nos grupos testes avaliados do que grupo controle, no que tange à extensão do sítio que a aderência se insere, espessura da anormalidade e sua tenacidade.

## DISCUSSÃO

As análises deste trabalho dão continuidade sobre os estudos com o Biopolímero da Cana-de-açúcar, BPCA. Dentre diversos campos de pesquisa, existe um que avalia os efeitos hemostáticos e cicatrizantes do BPCA, bem como seus efeitos colaterais e a manifestação de reações inflamatórias e aderenciais provocadas por esse material.

Neste estudo, tomamos em consideração algumas variáveis para serem analisadas que tem relação direta com os possíveis achados. Na avaliação do pós-operatório, vigiou-se sangramentos, distensão abdominal, sinais de infecção e hiporexia. Tais sinais estão relacionados não só ao controle hemostático estudado como também à formação de complicações intra-cavitárias, como as aderências.

Na eutanásia, os animais estavam em perfeito estado físico, apresentando ganho ou manutenção de massa corpórea. Tal aspecto suscita que a utilização do Biopolímero na cavidade abdominal não trouxe repercussões para o desenvolvimento do animal. Isso pode ser devido à biocompatibilidade e baixa citotoxicidade que esse material apresenta [8].

Entretanto, um problema com relação ao próprio modelo em ratos é o fato de que não houve alteração na morbimortalidade dos animais do grupo controle comparado aos outros dois, enquanto em humanos, a hemorragia hepática seria dificilmente contida e impactaria nessas taxas [4,5]. Isso indica que o modelo não é adequado para simulação do que ocorre em humanos.

Quando investigado dentro da cavidade abdominal dos ratos, encontramos a formação de aderências entre as diversas áreas e órgãos abdominais. No entanto, observou-se que as aderências nos grupos testes com o Biopolímero foram mais robustas que o grupo controle, o que pode ser elucidado pelo fato que o BPCA tanto na forma de gel como de esponja, atuam como corpos estranhos, mesmo sendo biocompatíveis [8].

Em particular, a esponja do BPCA, devido à sua própria natureza absorptiva, pode ter uma capacidade maior de absorção de sangue oriundo da lesão hepática quando comparado ao gel e isso poderia ainda exacerbar a cascata de mediadores químicos que intensificam a formação de aderências [9]. Essa capacidade absorptiva ou retentora, se expandida também para o gel poderia explicar porque as aderências nos grupos BPCA são mais intensas que no controle.

No entanto, do ponto de vista clínico, tais formações não influenciaram negativamente na sobrevivência dos animais visto que não verificamos anormalidades nos grupos estudados. Assim, este resultado é indicativo de que as aderências encontradas não provocaram obstruções no trato gastrointestinal e, portanto, não influenciaram no seu funcionamento nesses animais.

Não obstante, essas complicações não diminuem a importância do BPCA como possível agente hemostático, pois ao ser utilizado em cirurgias hepáticas humanas ele representaria uma barreira adicional no controle hemostático, assim aumentando a segurança do procedimento tendo um impacto direto na morbimortalidade.

### CONCLUSÕES

O rato (*Rattus norvegicus*) não é um modelo eficaz para o estudo de hemostasia pós-hepactetomia parcial.

O uso do BPCA como barreira para evitar a formação de aderências intra-abdominais não traz vantagens em relação ao uso de apenas eletrocautério, pelo contrário.

O BPCA ainda poderia ser usado como barreira hemostática em humanos.

### AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao CNPq e à UFPE, pela bolsa PIBIC e ao Núcleo de Cirurgia Experimental - UFPE pela cessão das instalações para manutenção dos animais em biotério e para realização dos procedimentos em sala cirúrgica. Agradecimentos também aos funcionários do mesmo Núcleo pelo apoio para a realização dessa pesquisa.

### REFERÊNCIAS

1. Parks RW, Chryso E, Diamond T. Management of liver trauma. Br J Surg 1999; 86:1121.
2. Polanco P, Leon S, Pineda J, Puyana JC, Ochoa JB, MD, Alarcon L, Harbrecht BG, Geller D and Peitzman AB. Hepatic Resection in the Management of Complex Injury to the Liver. J Trauma. 2008;65:1264 –1270.
3. Li Petri SI, Gruttadauria S, Pagano D, Echeverri GJ, Di Francesco F, Cintonino D, Spada M, Gridelli B. Surgical management of complex liver trauma: a single liver transplant center experience. Am Surg. 2012 Jan;78(1):20-5.
4. Hurtuk M, Reed RL 2nd, Esposito TJ, et al. Trauma surgeons practice what they preach: The NTDB story on solid organ injury management. J Trauma 2006; 61:243.
5. Stassen, N, Bhullar, et al. Nonoperative management of blunt hepatic injury: An Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73:S288.
6. Trochsler M., Maddern G. J., Adhesion barriers for abdominal surgery: a sticky problem. Lacet, 2014, 383: 8-10.
7. ten Broek R. P. G., Stommel M. W. J., Strik C., van Laarhoven C. J. H. M., Keus F., van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Lacet 2014; 383: 48-49.
8. Castro, C. M. M. B., Aguiar, J. L. A., Melo, F. A. D., Silva, W. T. F., Marques & E. Silva, D. B. 2004. Citotoxicidade de biopolímero de cana-de-açúcar. Anais da

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 49(2): 119-123.

9. Awonuga A. O., Belotte J., Abuanzeh S., Fletcher N. M., Diamond M. P., Saed G. M. Advanced in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress. *Reproductive Sciences*, 2014, 21 (7) 823-836