



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**PROGRAMA PROFISSIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM**  
**SAÚDE HUMANA E ANIMAL**

**HAROLDO BRASIL BARROSO**

**DESENVOLVIMENTO DE GEL À BASE DE ÁGUA DE COCO EM PÓ COMO**  
**INTERFACE EM TECIDOS DE COELHOS PARA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS**  
**EM CIRURGIAS CARDIOVASCULARES: ESTUDO EXPERIMENTAL**

**FORTALEZA – CEARÁ**

**2022**

HAROLDO BRASIL BARROSO

DESENVOLVIMENTO DE GEL À BASE DE ÁGUA DE COCO EM PÓ COMO  
INTERFACE EM TECIDOS DE COELHOS PARA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS  
EM CIRURGIAS CARDIOVASCULARES: ESTUDO EXPERIMENTAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Pós-Dr. José Ferreira Nunes.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Pós-Dr.<sup>a</sup> Cristiane Clemente de Mello Salgueiro.

FORTALEZA – CEARÁ

2022

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação**  
**Universidade Estadual do Ceará**  
**Sistema de Bibliotecas**

Barroso, Haroldo Brasil.

Desenvolvimento de gel à base de água de coco em pó como interface em tecidos de coelhos para prevenção de aderências e fibroses em cirurgias cardiovasculares: estudo experimental [recurso eletrônico] / Haroldo Brasil Barroso. – 2022.

76 f. : il.

Dissertação (MESTRADO PROFISSIONAL) - Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Curso de Programa De Pós-graduação Em Biotecnologia Em Saúde Humana E Animal, Fortaleza, 2022.

Área de Concentração: Biotecnologia.

Orientação: Prof. Pós-Dr. José Ferreira Nunes.

Coorientação: Prof.<sup>a</sup> Pós-Dra. Cristiane Clemente de Mello Salgueiro

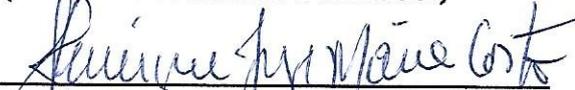
1. Pós-operatório. 2. Aderência pericárdica. 3. Água de coco. I. Título.



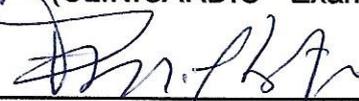
**ATA DA SESSÃO PÚBLICA PARA JULGAMENTO DA  
86ª DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE HAROLDO  
BRASIL BARROSO, DO PROGRAMA PROFISSIONAL  
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM  
SAÚDE HUMANA E ANIMAL.**

Ao vigésimo primeiro dia do mês de dezembro de 2022, às 09 h 00, reuniu-se, no(a) Sala III no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV) a Universidade Estadual do Ceará, a Banca Examinadora constituída conforme determina o Regimento Interno do Curso aprovado pela Resolução Nº 4202/2017 do Conselho de Ensino, Pesquisa e Extensão (CEPE) da Universidade Estadual do Ceará, tendo sido composta pelos membros: Prof. Dr. José Ferreira Nunes (Universidade Estadual do Ceará, Presidente), Prof. Dr. Henrique Jorge Maia Costa (Universidade Estadual do Ceará, Titular), Prof. Dr. Francisco Militão de Sousa (Universidade Estadual do Ceará, Titular) e Prof. Dr. José Sebastião de Abreu (CLINICARDIO - JAC Métodos e Diagnósticos SS, Titular) perante a qual **Haroldo Brasil Barroso**, aluno(a) regularmente matriculado(a) no Programa Profissional de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal - PPGBiotec, Ponto Focal Universidade Estadual do Ceará, defendeu, como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre, sua Dissertação intitulada "**DESENVOLVIMENTO DE GEL À BASE DE ÁGUA DE COCO EM PÓ COMO INTERFACE EM TECIDOS DE COELHOS PARA PREVENÇÃO DE ADERÊNCIAS EM CIRURGIAS CARDIOVASCULARES: ESTUDO EXPERIMENTAL**". A sessão pública foi aberta pelo(a) presidente da Banca, que após as formalidades de praxe fez a apresentação da banca e das regras da sessão, passando em seguida a palavra a(o) pós-graduando(a) para a apresentação de seu trabalho. Concluída a arguição às 11 h 00, a Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta para a apreciação e deliberação quanto à defesa da dissertação, decidindo, por unanimidade, que o(a) candidato(a) foi  **APROVADO** ( ) **REPROVADO** e sua defesa ter recebido o conceito  **SATISFATÓRIO** ( ) **INSATISFATÓRIO** e a nota 9,75 (NOVE VÍRGULA SETENTA E CINCO). Encerrada a sessão secreta, (o)a Presidente da Banca Examinadora proclamou o resultado. Nada mais havendo a tratar, foi encerrada a sessão da qual eu, **Prof. Dr. José Ferreira Nunes**, que presidi a Banca de Dissertação, lavrei a presente ata, à qual assino com os demais membros da Banca Examinadora. Fortaleza/CE, 21 de dezembro de 2022.

  
Prof. Dr. José Ferreira Nunes  
(UECE – Presidente/Orientador)

  
Prof. Dr. Henrique Jorge Maia Costa  
(UECE - Examinador(a))

  
Prof. Dr. José Sebastião de Abreu  
(CLINICARDIO - Examinador(a))

  
Prof. Dr. Francisco Militão de Sousa  
(UECE - Examinador(a))

Aos meus pais: Aluisio Girão Barroso e  
Maria Marta Brasil Barroso (*in memoriam*).  
Aos meus amores: Sheyla e nossos filhos.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Aluisio Girão Barroso e Maria Marta Brasil Barroso (*in memoriam*), maiores exemplos para mim e minha vida. Ambos envidaram os maiores esforços pessoais e financeiros para que eu pudesse obter boa formação pessoal e profissional.

À minha amada esposa, Sheyla Melo Brasil Barroso, pela paciência, pelo amor incondicional, pela dedicação, pelo suporte e pelo carinho no cotidiano, também, pela compreensão pelos momentos em que necessitei ficar longe do convívio dela e de nossos filhos. Sem esse apoio e dedicação à nossa família, eu jamais teria conseguido realizar este trabalho.

Aos nossos filhos, Marta Louise, Haroldo Filho, Marianna, Samuel, Raquel, Eduardo e Luisa, os quais, de alguma forma, souberam me apoiar e me perdoar pelos momentos de minha ausência, especialmente, à minha filha caçulinha, Luisa, pela incondicional dedicação, pelo carinho e pelo amor dispensados a este pai que nem sempre pode corresponder às demandas domésticas, também, por sempre me reconfortar nos meus momentos mais difíceis com seu sorriso espontâneo e angelical. À Deus, por ter me conduzido com saúde e perseverança, mesmo através da Pandemia de Covid-19, no árduo exercício da Medicina, bem como por ter me dado forças para dar início a este Mestrado e, certamente, concluí-lo.

Também, agradeço a Deus por ter “incrivelmente” me dirigido ao afortunado encontro em uma simples barbearia da nossa cidade com a pessoa que mais me incentivou a enfrentar este trabalho, que se tornou meu orientador, Professor Doutor José Ferreira Nunes, pelo qual nutro grande estima, consideração e amizade, além do respeito à pessoa, à competência e à simplicidade dele. Então, expresso meus mais sinceros agradecimentos.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Cristiane Clemente de Mello Salgueiro, por ter me ajudado desde o início deste projeto, sempre muito solícita, atenciosa e gentil, que também foi imprescindível ao desenvolvimento e à conclusão deste trabalho. Deu-me ânimo e esclareceu minhas dúvidas nos momentos de maior dificuldade. Além de muito grato, a tenho em muito respeito, consideração e boa amizade.

Agradeço, ainda, a todos os professores do Mestrado PPGBiotec pela dedicação e pelo afinho na realização das aulas, dos seminários e das práticas didáticas. Nossa pesquisa, por ser de relativa complexidade, envolveu múltiplos profissionais e grande estrutura logística, portanto compartilho o sucesso com todos que participaram. Então, agradeço ao Prof. Dr. Dárcio Teixeira, Diretor do Hospital Veterinário da UECE, que prontamente nos cedeu a estrutura do hospital e insumos para a realização das cirurgias experimentais; à Dra. Camila Goersch Barroso, médica-veterinária anestesista da UECE, que nos deu imprescindível suporte nas desafiantes intubações e anestésias dos animais; à Dra. Maria Carolina Silveira Furtado, médica-veterinária anestesista da UECE, que também nos deu grande suporte na difícil missão de intubar os coelhos; à Dra. Kelly Linhares Pedrosa, médica-veterinária cirurgiã que participou como auxiliar nas cirurgias; ao Dr. Isaac Airam Souza Pereira, médico-veterinário anestesista que conduziu parte dos trabalhos de anestesia; e à médica-veterinária Residente desta escola, a Dra. Lídia Sampaio. Meus sinceros agradecimentos ao Professor Adjunto na UECE Dr. Paulo Ricardo de Oliveira Bersano, do Laboratório de Patologia e Medicina Veterinária Legal, por ter examinado e emitido o Laudo Histopatológico das lâminas das biopsias dos animais operados. Também, agradeço imensamente a excelente contribuição da Professora da UFC Dra. Emília Tomé de Sousa, médica-patologista do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, por ter realizado o Estudo Histopatológico das biopsias com Histomorfometria com Reticulo, também nos permitindo a quantificação das alterações morfológicas.

Agradeço ao Senhor Alexandre Barroso, da Surgimed Representações Ltda/ Bioline Fios Cirúrgicos Ltda, e à Senhora Luciliane Arruda, da Point Suture do Brasil Indústria de Fios Cirúrgicos Ltda, pelo fornecimento na forma de donativo dos fios cirúrgicos usados nas cirurgias experimentais.

Por fim, na pessoa do Professor Dr. Militão e da médica-veterinária Dra. Bruna, doutoranda do IEPRO/PPGBiotec, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me ajudaram neste trabalho, mas que não foram mencionados, contudo, não foram menos relevantes para a consecução deste estudo.

“Se Deus existe, quem Ele é? Se não,  
quem somos nós?”

(Gesualdo Bufalino)

## RESUMO

É sabido que a formação de aderências e fibroses provenientes da cicatrização tecidual entre o pericárdio e o epicárdio são alguns dos maiores fatores causadores de complicações e acidentes em reabordagens cirúrgicas, conseqüentemente, provocam considerável elevação da morbi-mortalidade em cirurgia cardíaca. Quando determinado paciente cardiopata é submetido a alguma operação em que se faz necessária a abertura do pericárdio para a abordagem do coração ou dos grandes vasos da base, no pós-operatório, desde a curto prazo, ocorre o processo natural de inflamação e posterior cicatrização provocando a formação de aderências, sinéquias e fibroses, principalmente entre o epicárdio e o pericárdio, que dificultam sobremaneira nova abordagem dessas estruturas na eventual necessidade de se realizarem reoperações nesses mesmos indivíduos, principalmente, a médio prazo, variando o grau de aderências em função de cada indivíduo, da técnica cirúrgica utilizada e da própria predisposição genética para a formação dessas aderências. Várias propriedades da Água de Coco em Pó (ACP) são benéficas ao ser humano, porém muitas ainda estão em estudo e restam ser estabelecidas. O bioproduto ACP contém todas as propriedades benéficas da água de coco *in natura*, além disso, apresenta-se de forma padronizada, sem a utilização de conservantes, nem aditivos químicos, reduzindo gastos com armazenamento e transporte, diminuindo o risco de contaminação, podendo ainda ser conservada por um período prolongado. A matéria-prima (cocos) é abundante e apresenta custo reduzido. Por ser um produto de origem puramente vegetal, não apresenta risco de transmissão de doenças virais ou bacterianas. A despeito disso, a ACP é submetida ao processo de esterilização para evitar qualquer tipo de contaminação cirúrgica. A ACP possui tecnologia genuinamente nacional, com baixos custos de fabricação, também é um produto totalmente inovador, que contribui de forma positiva na balança comercial brasileira. Este trabalho tem como objetivo provar que a ACP tem aplicação em cirurgias cardíacas, especialmente na superfície epicárdica, reduzindo ou até inibindo a formação de aderências pericárdicas, facilitando o trabalho do cirurgião cardiovascular, mitigando acidentes transoperatórios nos casos de reoperações, evitando grandes hemorragias, lacerações de órgãos vitais e transfusões sanguíneas e elevando sobremaneira a segurança e a sobrevivência dos pacientes submetidos às reoperações. Procuramos o aprimoramento na formulação dos elementos de estudo

e um maior número de testes de validação *in vivo* e *in vitro*, seguido de estudo de viabilidade econômica frente aos produtos atualmente disponíveis no mercado (bioglue, tissue-col, surge-cell, etc.). A fase prática da pesquisa foi realizada no Hospital Veterinário Professor Sylvio Barbosa Cardoso, da Faculdade de Veterinária da UECE. Após a autorização do Comitê de Ética Animal para a utilização de 10 (dez) coelhos machos da raça Castor Rex com peso padrão de 3kg (em torno de 12 meses de idade), sendo que 5 (cinco) exemplares compuseram a população controle e 5 (cinco) formaram o grupo de estudo com ACP Gel. Infelizmente, dois animais do grupo de controle foram perdidos, pois foram a óbito após a indução anestésica devido à dificuldade de intubação, portanto ficaram fora do experimento. Os demais animais foram todos operados, submetidos à toracotomia e à pericardiotomia para a indução de aderências e fibroses, sendo que os três exemplares remanescentes do grupo de controle não receberam o tratamento com ACP. Os outros 5 coelhos (grupo em estudo), que também tiveram a indução à formação de aderências e fibroses, receberam o tratamento da ACP Gel intrapericárdico. Na Sala de Cirurgia do Centro Cirúrgico do referido hospital, os coelhos foram monitorizados com ECG e oximetria pulsátil e foi realizada a cateterização venosa periférica para a infusão de medicações anestésicas e hidratação. Depois da indução anestésica geral, foi realizada a intubação orotraqueal, às cegas. Posicionamento do animal em decúbito lateral direito. Tosa torácica lateral esquerda. Realização da assepsia e antisepsia torácica, desde a região cervical até abaixo do rebordo costal esquerdo, ao nível umbilical. Incisão transversa, acompanhando o trajeto costal, ao nível do 5º espaço intercostal esquerdo. Toracotomia por divulsão tecidual e rebatimento da musculatura peitoral esquerda. Secção do músculo serrátil esquerdo. Pleurotomia esquerda. Rebatimento do pulmão esquerdo. Pericardiotomia. Aspiração de todo o líquido pericárdico. Nos 3 animais do grupo controle, realizamos apenas escarificações no epicárdio com gaze seca para provocar a formação de inflamação e aderências. O pericárdio foi deixado aberto para evitar eventual tamponamento e parada cardíaca. Toracorráfia convencional. Para os animais objetos da investigação científica, realizamos as mesmas escarificações com gaze seca, porém, logo em seguida, fizemos a aplicação de 1ml de ACP Gel em todo o saco pericárdico e tecido epicárdico de todo o coração, inclusive, vasos da base cardíaca. Revisão da hemostasia. Drenagem torácica esquerda por sonda temporária de pequeno calibre introduzida por orifício contralateral à incisão transversa. Sutura costal. Síntese por planos. Curativo oclusivo.

Reversão da anestesia geral. Extubação em sala cirúrgica. Transferência do animal à sala de pós-operatório. Realizamos a reabordagem cirúrgica de cada animal operado após passados 30 dias da primeira operação, individualmente, porém, sequenciadas. Durante a referida segunda etapa das cirurgias foram feitas duas fotografias do coração de cada animal para avaliação macroscópica. Em mesmo ato, também foram colhidas duas biopsias de pericárdio (2cm x 2cm) para exames histopatológicos. Todos os animais foram submetidos à Toracorráfia da forma usual, depois, extubados em sala de cirurgia e, em seguida, conduzidos aos cuidados pós-operatórios imediatos no próprio Centro Cirúrgico. Após encontrarem-se bem acordados e ativos, foram reconduzidos ao biotério da Faculdade de Veterinária da UECE. Ainda na segunda etapa das cirurgias (reoperações), após 20 dias de pós-operatório (dia 28/01/2020), um dos animais apresentou sinais de infecção no sítio operatório, foi tratado com antibióticos e anti-inflamatório, porém foi a óbito no 32º dia de P.O. (10/02/2020). Também perdemos um animal no pós-operatório imediato da segunda fase do experimento devido à hemorragia incoercível, por provável laceração do átrio direito durante a colheita das biópsias pericárdicas. Os resultados do experimento mostraram que a totalidade dos animais que receberam ACP Gel não formaram aderências no período estudado. Em contrapartida, os demais animais que não receberam o tratamento com ACP Gel formaram aderências incipientes e apresentaram alterações histopatológicas compatíveis com os achados macroscópicos. Com esse experimento, concluímos que ACP Gel apresenta fortes indícios de que funciona bem como agente físico-químico na interface pericárdico-epicárdica, impedindo a formação de aderências e posterior fibrose a curto prazo, após 30 dias da manipulação cirúrgica cardíaca. O ACP Gel se mostrou bastante promissor para o uso futuro em humanos com o objetivo de mitigar ou evitar aderências pericárdicas em pacientes operados do coração.

**Palavras-chave:** pós-operatório; aderência pericárdica; água de coco.

## ABSTRACT

It is known that the formation of adhesions and fibrosis resulting from tissue healing between the pericardium and the epicardium are some of the major factors that cause complications and accidents in surgical re-approaches, consequently causing a considerable increase in morbidity and mortality in cardiac surgery. When a certain cardiac patient is submitted to an operation that requires opening the pericardium to approach the heart or the great vessels of the base, in the postoperative period, from the short term, the natural process of inflammation and subsequent healing occurs, causing the formation of adhesions, synechiae and fibrosis, mainly between the epicardium and the pericardium, which make a new approach to these structures extremely difficult in the eventual need to perform reoperations in these same individuals, especially when in the medium term, varying the degree of adhesions depending on each individual, the surgical technique used and the genetic predisposition to the formation of these adhesions. Several properties of powdered coconut water (PCW) are beneficial to humans, however, many are still under study and remain to be established. The PCW bioproduct contains all the beneficial properties of fresh coconut water, in addition, it is presented in a standardized way, without the use of preservatives or chemical additives, reducing storage and transport costs, reducing the risk of contamination, and be kept for an extended period. The raw material (coconuts) is abundant and has a low cost. As it is a product of purely plant origin, it does not present a risk of transmission of viral or bacterial diseases. In spite of this, the PCW is submitted to the sterilization process to avoid any type of surgical contamination. PCW has genuinely national technology, with low manufacturing costs, it is also a totally innovative product that contributes positively to the Brazilian trade balance. This work aims to prove that PCW has application in cardiac surgeries, especially on the epicardial surface, reducing or even inhibiting the formation of pericardial adhesions, facilitating the work of the cardiovascular surgeon, mitigating intraoperative accidents in cases of reoperations, avoiding large hemorrhages, lacerations of vital organs and blood transfusions, greatly increasing the safety and survival of patients undergoing reoperations. We seek to improve the formulation of the study elements and a greater number of in vivo and in vitro validation tests, followed by an economic feasibility study against the products currently available on the market (bioglue, tissue-col, surge-cell, etc). The practical phase of the research was carried

out at the Veterinary Hospital Professor Sylvio Barbosa Cardoso, from the Faculty of Veterinary Medicine of UECE. After authorization from the Animal Ethics Committee to use 10 (ten) male Castor Rex rabbits with a standard weight of 3 kg (around 12 months of age), 5 (five) specimens made up the control population and 5 (five) formed the study group with PCW Gel. Unfortunately, two animals in the control group were lost, as they died after induction of anesthesia due to difficulty in intubation, therefore, they were left out of the experiment. The other animals were all operated, submitted to thoracotomy and pericardiectomy for the induction of adhesions and fibrosis, and the three remaining specimens of the control group did not receive the treatment with PCW. The other 5 rabbits (study group), which also had the induction of adhesion and fibrosis formation, received intrapericardial PCW Gel treatment. In the Operating Room of the Surgical Center of the aforementioned hospital, the rabbits were monitored with ECG and pulse oximetry. Peripheral venous catheterization was performed for the infusion of anesthetic medications and hydration. After general anesthetic induction, blind orotracheal intubation was performed. Position the animal in the right lateral decubitus position. Left lateral thoracic clipping. Carrying out asepsis and chest antisepsis, from the cervical region to below the left costal margin, at the umbilical level. Transverse incision, following the costal path, at the level of the 5th left intercostal space. Thoracotomy by tissue divulsion and retraction of the left pectoral musculature. Section of the left serratus muscle. Left pleurotomy. Left lung retraction. pericardiectomy. Aspiration of all pericardial fluid. In the 3 animals of the control group, we performed only scarifications on the epicardium with dry gauze to provoke the formation of inflammation and adhesions. The pericardium was left open to avoid possible tamponade and cardiac arrest. Conventional thoracorrhaphy. For the animals that were the object of scientific investigation, we performed the same scarifications with dry gauze, however, immediately afterwards we applied 1 ml of PCW Gel throughout the pericardial sac and epicardial tissue of the entire heart, including the heart base vessels. Review of hemostasis. Left chest drainage using a small-caliber temporary tube introduced through an orifice contralateral to the transverse incision. costal suture. Synthesis by plans. Occlusive dressing. Reversal of general anesthesia. Extubation in the operating room. Transfer of the animal to the postoperative room. We performed the surgical re-approach of each operated animal 30 days after the first operation, individually, however, sequenced. During the referred second stage of the surgeries, two photographs of the heart of each animal were taken for macroscopic

evaluation. In the same act, two pericardial biopsies (2cm x 2cm) were also collected for histopathological examinations. All animals were submitted to Thoracorrhaphy in the usual way, then extubated in the operating room, then taken to the immediate postoperative care in the Surgical Center itself. After being well awake and active, they were taken back to the vivarium of the Faculty of Veterinary Medicine of UECE. Still in the second stage of the surgeries (reoperations), 20 days after the operation (01/28/2020), one of the animals showed signs of infection at the operative site, was treated with antibiotics and anti-inflammatory drugs, however, he went to the death on the 32nd day of P.O. (02/10/2020). Also, we lost an animal in the immediate postoperative period of the second phase of the experiment due to uncontrollable hemorrhage, due to a probable laceration of the right atrium during the collection of pericardial biopsies. The results of the experiment showed that all animals that received ACP Gel did not form adhesions during the study period. On the other hand, the other animals that did not receive treatment with ACP Gel formed incipient adhesions and presented histopathological alterations compatible with the macroscopic findings. With this experiment, we concluded that ACP Gel presents strong evidence that it works well as a physical-chemical agent in the pericardial-epicardial interface, preventing the formation of adhesions and subsequent fibrosis in the short term, after 30 days of cardiac surgical manipulation. ACP Gel has shown great promise for future use in humans with the aim of mitigating or preventing pericardial adhesions in heart operated patients.

**Keywords:** postoperative; pericardial adhesion; coconut water.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 – Miocárdio humano normal.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 2 – Fibrose pericárdica coração humano.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 3 – Descolamento pericárdio fibrosado.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4 – Mecanismo de cicatrização.....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 5 – Inflamação epicárdica em coração humano.....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 6 – Evolução do número relativo de células sanguíneas e fibroblastos nas fases sequenciais do processo de cicatrização.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 7 – Seprafilm.....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 8 – Membrana de PTFE.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 9 – Coqueiros.....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 10 – Cocos.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 11 – Ciclo do coco.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 12 – Classificação do coco ao longo dos meses.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 13 – Água de coco na forma de gel.....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 14 – Coelhos castores.....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 15 – Coelho 1: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 16 – Coelho 2: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 17 – Coelho 3: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 18 – Coelho 4: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 19 – Coelho 5: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 20 – Coelho 6: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 21 – Coelho 7: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>42</b>
<b>Figura 22 – Coelho 8: Pericárdio e Epicárdio normais.....</b>	<b>42</b>
<b>Figura 23 – Biópsia do Pericárdio.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 24 – Conjunto lâminas estudo histopatológico.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 25 – Histomorfometria com Retículo de Weibel.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 26 – Instalações Hospital Veterinário UECE.....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 27 – Sala de Cirurgia.....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 28 – Monitoração em sala cirúrgica.....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 29 – Aspecto da anestesia geral.....</b>	<b>47</b>

<b>Figura 30 –</b>	<b>Marcação da toracotomia lateral esquerda.....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 31 –</b>	<b>Aspecto do campo operatório.....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 32 –</b>	<b>Aplicação intrapericárdica de 1ml ACP Gel.....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 33 –</b>	<b>Toracorráfia (aspecto final).....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 34 –</b>	<b>Re-op Coelho-5 G1-F2. ACP Gel intrapericárdico impediu formar aderências.....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 35 –</b>	<b>Coelho-5 G1-F2. Biópsia pericárdica.....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 36 –</b>	<b>Coelho-8 G2-F2. Aderência pericárdica incipiente.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 37 –</b>	<b>Coelho-6 F2-F2. Aderência.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 38 –</b>	<b>Percentual de fibrose no tecido pericárdico de todos coelhos tratados ou não tratados com ACP Gel, corados por hematoxilina-eosina (A) ou tricrômico de Masson (B).....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 39 –</b>	<b>Coelho 5. Pericárdio normal (400x).....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 40 –</b>	<b>Coelho 2. Pericárdio normal (100x).....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 41 –</b>	<b>Coelho 8. A: Fibrose pericárdica (HE 100x). B: Proliferação fibroblastos (HE 400x). C: Detalhe deposição superficial de fibrina no Pericárdio (HE 400x).....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 42 –</b>	<b>Coelho 1. A: Infiltrado inflamatório. B: Detalhe do infiltrado predominantemente eosinofílico (HE 630X). C: Neoformação vascular e tecido de granulação.....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 43 –</b>	<b>Coelho 6. Coloração Tricromio de Masson. A: Fibrose pericárdica acentuada. B: detalhe. C: Fibrose pericárdica moderada com edema e focos hemorrágicos. D: detalhe.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 44 –</b>	<b>Coelho 4. Proliferação mesotelial foram encontrados. A: Visão panorâmica. B: Detalhe no aumento de 400X (HE).....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 45 –</b>	<b>Comparativo: Fibrose pericárdica incipiente em A (HE) e em B (Masson). No detalhe, pericárdio normal, sem fibrose (100x). C e D: aumento de 400x.....</b>	<b>61</b>

**Figura 46 – Histograma de distribuição das duas técnicas utilizadas no experimento através do teste de Cohen..... 62**

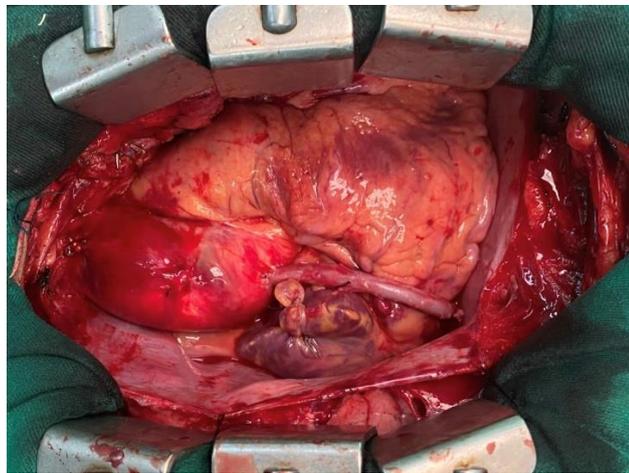
## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1	Aderência pericárdica.....	21
2.1.1	Epidemiologia.....	21
2.1.2	Fisiopatologia.....	21
2.1.2.1	<i>Mecanismos de formação das aderências pericárdicas.....</i>	21
2.1.2.2	<i>Cicatrização.....</i>	23
2.1.2.3	<i>Prevenção da formação das aderências pericárdicas.....</i>	26
2.1.2.4	<i>Complicações.....</i>	27
2.1.2.5	<i>Estratégias cirúrgicas.....</i>	27
3	JUSTIFICATIVA.....	31
4	OBJETIVOS.....	32
4.1	Objetivo geral.....	32
4.1	Objetivos específicos.....	32
5	MATERIAL E METODOLOGIA.....	33
5.1	A água de coco.....	33
5.2	Metodologia e cirurgia.....	37
5.2.1	Análise histopatológica.....	43
5.2.2	Histomorfometria com Retículo de Weibel para quantificação da fibrose na coloração de HE e Tricrômio de Masson.....	45
5.3	Logística.....	45
6	RESULTADOS APÓS SEGUNDA FASE (“F2”).....	50
6.1	Grupo do Estudo (G1: Escarificação epicárdico e pericárdio + ACP GEL).....	50
6.2	Grupo de Controle (G2: Escarificação epicárdico e pericárdio, sem ACP Gel).....	51
7	DISCUSSÃO.....	63
8	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS.....	67

## 1 INTRODUÇÃO

Em patologia, uma aderência significa a união de tecidos fibrosos do tipo cicatricial, que se forma entre duas superfícies no interior do organismo. Dentre os tipos mais comuns, está a aderência pericárdica. A aderência pericárdica é formada por bandas de tecido fibroso que se ligam entre a superfície do coração, grandes vasos da base cardíaca e a face serosa do saco pericárdico e/ou estruturas mediastinais circunvizinhas.

**Figura 1 – Miocárdio humano normal**



Fonte: Elaborada pelo autor.

A necessidade de realizar reoperações está cada dia mais frequente, chegando a ser de 10 a 20% do volume total das cirurgias cardíacas realizadas no Brasil (DARÓZ *et al.*, 2008) e cerca de 50.000 por ano nos Estados Unidos da América (MAYFIELD, 1998). Tais aderências pericárdicas dificultam sobremaneira o trabalho dos cirurgiões cardiovasculares devido a provocarem distorções da anatomia mediastinal e grande perda do espaço virtual entre os vários órgãos mediastinais, podendo provocar ou facilitar a ocorrência de acidentes transoperatórios e aumentando a morbidade e a mortalidade em procedimentos cirúrgicos subsequentes.

Dos pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular, quase 100% desenvolverão aderências após algum tempo da realização da primeira cirurgia. Pacientes desnutridos e desproteinados fogem um pouco dessa estatística devido a deficiências nos mecanismos de reparação dos tecidos (medicina baseada em evidências). O mecanismo básico para o surgimento de tais aderências inclui a injúria

cirúrgica inicial ao epitélio cardiovascular que ocasiona irritação e inflamação, em seguida, deposição de uma matriz de fibrina entre as superfícies mediastinais lesionadas, e se inicia logo após a realização do trauma cirúrgico, tornando-se progressivamente mais consistente ao longo dos dias subsequentes à cirurgia realizada, atingindo um ápice de firmeza em torno do terceiro mês. De modo geral, as aderências se apresentam no Tipo II, conforme Daroz (2008), ao redor do 45º dia de pós-operatório e vão se tornando mais frouxas e menos consistentes com o passar dos anos da última cirurgia realizada devido à reabsorção natural das ligações fibróticas entre os tecidos envolvidos, tornando-se mais tênues em torno do quinto ano de pós-operatório (evolução tardia), variando sempre em função da predisposição genética dos pacientes, da condição nutricional e da técnica cirúrgica utilizada pelo cirurgião na última cirurgia realizada em determinado indivíduo. O trauma cirúrgico inicia uma cascata fisiopatológica, com aumento da permeabilidade vascular das superfícies teciduais lesionadas, provocando a liberação de exsudatos ricos em proteínas plasmáticas, favorecendo, assim, a formação de uma matriz de fibrina (YUAN *et al.*, 2016).

Os sintomas clínicos de aderências pericárdicas podem variar desde a completa ausência de sintomas até a presença de desconforto precordial atípico crônico, sendo que, nos casos mais graves, poderão ocorrer pericardite constritiva e sinais de baixo débito cardíaco, como o cansaço, dispneia e edema de membros inferiores.

**Figura 2 – Fibrose pericárdica coração humano**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 3 – Descolamento pericárdio fibrosado**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Outras complicações relacionadas às aderências pericárdicas incluem a Amiloidose, tumores pericárdicos recidivantes e demais doenças autoimunes que podem provocar estado inflamatório crônico, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

A despeito de décadas de pesquisa, ainda não se descobriu produto realmente eficaz para mitigar tais aderências. Em países ricos, bilhões de dólares são gastos por ano em insumos hospitalares que minimizam as consequências das aderências pericárdicas, o que, por si, já justifica o volume de pesquisa nesta área. Muitos métodos e substâncias antiaderências já foram testados para reduzir a formação de fibroses, porém, somente depois da descoberta das barreiras poliméricas, é que os resultados se tornaram mais consistentes e reproduzíveis.

Diante desse desafio, o desenvolvimento de um bioproduto natural, de baixo custo, apresenta-se, na atualidade, como um ramo bastante promissor para mitigar tal problema. Nesse sentido, o desenvolvimento de produtos naturais para auxiliar na prevenção de aderências pós-cirúrgicas mediastinais vem sendo pesquisado como alternativa mais efetiva e mais barata.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Aderência pericárdica

#### 2.1.1 Epidemiologia

A necessidade de realizar reoperações está cada dia mais frequente, chegando a ser de 10 a 20% do volume total das cirurgias cardíacas realizadas no Brasil (DAROZ, 2008) e cerca de 50.000 por ano nos Estados Unidos da América (MAYFIELD, 1998). Tais aderências pericárdicas dificultam sobremaneira o trabalho dos cirurgiões cardiovasculares devido a provocarem distorções da anatomia mediastinal e grande perda, quase total, do espaço virtual entre os vários órgãos mediastinais, podendo provocar a ocorrência de acidentes transoperatórios e aumentando a morbidade e a mortalidade em procedimentos cirúrgicos subsequentes.

A inexorável formação de aderências por parte dos pacientes submetidos às cirurgias prévias demanda considerável elevação dos gastos dos recursos públicos e privados, principalmente, pelo aumento de complicações e consumo de hemoderivados. Apesar de décadas de pesquisa, ainda não se descobriu produto realmente eficaz para mitigar tais aderências. Em países ricos, bilhões de dólares são gastos por ano em insumos hospitalares que minimizam as consequências das aderências pericárdicas, o que, por si, já justifica o volume de pesquisa nessa área.

#### 2.1.2 Fisiopatologia

##### **2.1.2.1 Mecanismos de formação das aderências pericárdicas**

O processo de formação de aderências ocorre através de lesão do epitélio do coração (epicárdio) e/ou camada adventícia dos vasos mediastinais, com consequente deposição de matriz de fibrina sobre o tecido traumatizado. As células mesoteliais são facilmente lesionadas por inúmeros eventos, incluindo incisão, ressecção, cauterização, secagem pela exposição ao ar e abrasão (SAHBAZ *et al.*, 2015). As aderências podem se formar, primariamente, em locais onde não havia procedimento cirúrgico prévio, pela ocorrência de doenças, ou podem surgir,

secundariamente, onde havia sido realizada lise destas aderências, em momento prévio (BRAUN; DIAMOND, 2014).

A formação de aderências pós-cirúrgicas segue uma sequência de eventos já bem conhecida da fisiopatologia, que são: isquemia tecidual, reação inflamatória, depósito de fibrina, organização da fibrina, formação de colágeno e maturação com formação das aderências (HIZLI *et al.*, 2014). Embora os sistemas de escores de aderência sirvam de base para clínicos e cirurgiões as descreverem, os manejos, os resultados e as concordância na literatura nem sempre acontecem (BRAUN; DIAMOND, 2014).

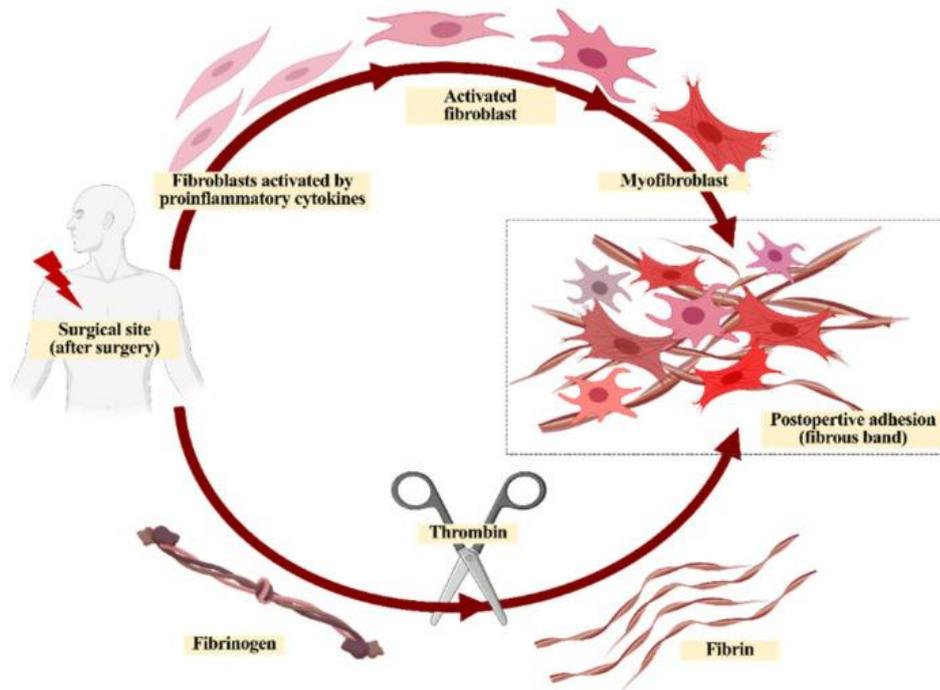
O Fator do Crescimento Endotelial Vascular (FCEV), expresso por mastócitos, apresenta múltiplos efeitos no mecanismo de formação de aderências (TÜRKOGLU *et al.*, 2015). O FCEV, que é uma potente citocina angiogênica, atua na resposta inflamatória inicial, na reparação de feridas e na deposição de fibrinogênio (TÜRKOGLU *et al.*, 2015). O trauma cirúrgico inicia uma resposta inflamatória seguida pelo aumento da permeabilidade vascular e pela liberação de exsudatos ricos em fibrina, acarretando a formação de bandas fibrinosas. Se a fibrinolise, através da cascata plasminogênio-plasmina, não for efetiva, fibroblastos invadirão a aderência de fibrina, levando a uma deposição de colágeno e à formação de aderências fibrosas densas (YANG *et al.*, 2010). Tais aderências são ricas em células bem vascularizadas, inervadas e com um importante infiltrado de células mononucleares. Alguns elementos do sistema imunológico estão envolvidos na resposta imune celular (macrófagos, linfócitos T), assim como uma enzima chave na resposta inflamatória (ciclooxigenase II), bem como mediadores importantes na diferenciação celular, na proliferação e na migração envolvidos na cicatrização de feridas ( $\beta$ -catenina e c-myc) foram analisados (BINNEBÖSEL *et al.*, 2011).

Em 2002, Caung e colaboradores demonstraram que a imunopatogênese da formação de aderências é controlada por células "T" e por citocinas derivadas das células "T". Na literatura mais recente, a importância dos linfócitos "T" na formação de aderências tem sido largamente considerada. Estudos em camundongos mostraram que as células "T" no local da realização da cirurgia contribuem para a formação de aderências (BINNEBÖSEL *et al.*, 2011).

Atualmente, não há substâncias ou técnicas cirúrgicas específicas que eliminem ou previnam a formação de aderências pericárdicas, embora se saiba que o fechamento parcial dele reduza muito esse fenômeno e conseqüente formação de

fibrose. Também, sabe-se que a liberação acidental do talco das luvas cirúrgicas de látex sobre o epicárdio, bem como a retenção de coágulos no mediastino em contato com o epicárdio e pericárdio, exacerba a formação de aderências e fibroses pericárdicas.

**Figura 4 – Mecanismo de cicatrização**



Fonte: Park *et al.* (2020).

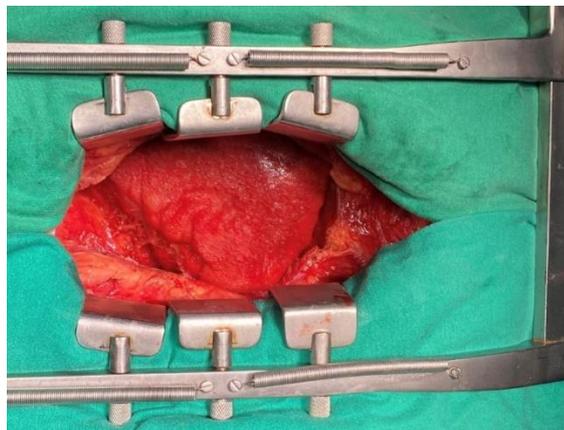
### 2.1.2.2 Cicatrização

É o mecanismo utilizado pelas células de um organismo vivo para restaurar a função e as estruturas normais de um órgão. Passa pelas seguintes etapas básicas: fase inflamatória, fase proliferativa (que incluem reepitelização, síntese da matriz e neovascularização) e fase de maturação.

**Fase Inflamatória:** inicia-se no exato momento da lesão. O sangramento traz consigo plaquetas, hemácias e fibrina, selando as bordas da ferida, ainda sem valor mecânico, mas facilitando as trocas. Com a lesão tecidual, há liberação local de histamina, serotonina e bradicinina, que causam vasodilatação e aumento de fluxo sanguíneo no local, além de sinais inflamatórios que perduram por cerca de três dias. Os mediadores bioquímicos de ação curta são a histamina e a serotonina. As mais

duradouras são a bradicinina, leucotaxina e prostaglandina. A prostaglandina é um dos mediadores mais importantes no processo de cicatrização, pois, além de favorecer a exsudação vascular, estimula a mitose celular e a quimiotaxia de leucócitos. Os primeiros elementos celulares a alcançar o local da ferida são os neutrófilos e os monócitos, com a função de desbridar as superfícies da lesão e fagocitar as partículas antigênicas e corpos estranhos. O pico de atividade dos polimorfonucleares ocorre nas primeiras 24 a 48 horas após o trauma, seguindo-se de um maior aporte de macrófagos durante os dois a três dias seguintes. O macrófago também ativa os elementos celulares das fases subsequentes da cicatrização, tais como fibroblastos e células endoteliais. A função primordial dos fibroblastos é sintetizar colágeno. O colágeno é uma proteína de alto peso molecular, composta de glicina, prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina, que se organiza em cadeias longas de três feixes polipeptídicos em forma de hélice, responsáveis pela força da cicatriz. A síntese de colágeno é dependente da oxigenação das células, da hidroxilação da prolina e da lisina, reação mediada por uma enzima produzida pelo próprio fibroblasto, em presença de coenzimas (vitaminas A, C e E), ferro, testosterona, tiroxina, proteínas e zinco. O colágeno é o material responsável pela sustentação e pela força tensil da cicatriz e das aderências. Ele é produzido e degradado continuamente pelos fibroblastos. De início, a síntese de colágeno novo é a principal responsável pela força da aderência, sendo substituída ao longo de semanas pela formação de ligações cruzadas entre os feixes de colágeno. A síntese declina por volta de quatro semanas e se equilibra com a taxa de destruição, então, inicia-se a fase de maturação do colágeno, que continua por meses ou mesmo por anos (FIGURA 6).

**Figura 5 – Inflamação epicárdica em coração humano**

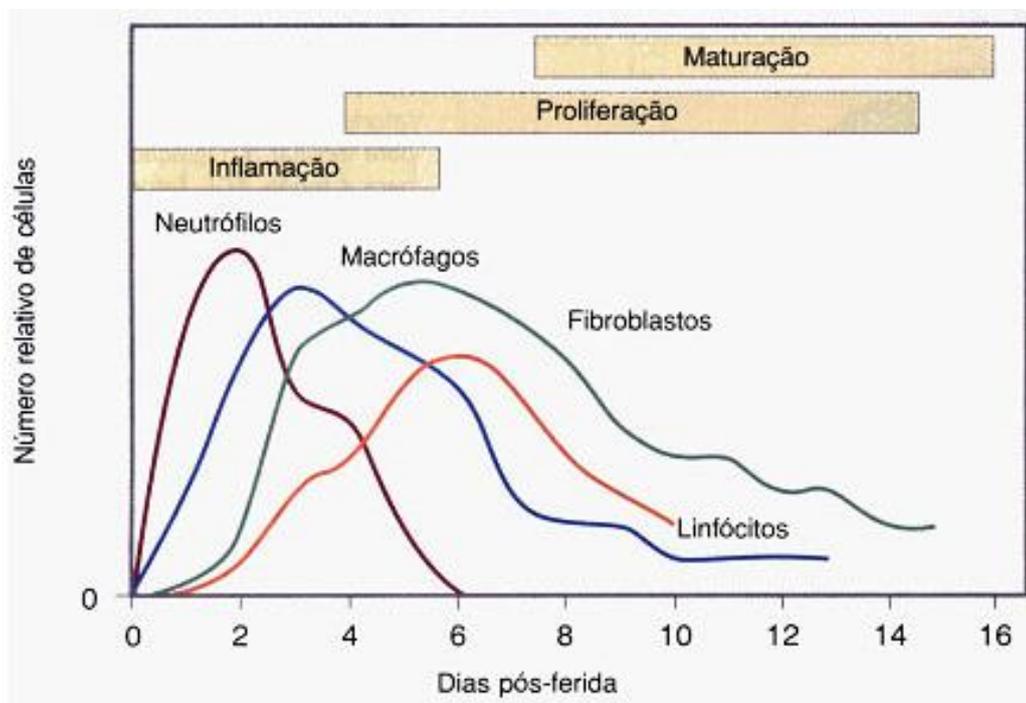


Fonte: Elaborada pelo autor.

**Fase Proliferativa:** é composta de três eventos importantes que sucedem o período de maior atividade da fase inflamatória: neoangiogênese, fibroplasia e epitelização. Esta fase caracteriza-se pela formação de tecido de granulação, que é constituído por leito capilar, fibroblastos, macrófagos, frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico. Esta fase inicia-se por volta do 3º dia após a lesão, perdura de duas a três semanas e é o marco inicial da formação da cicatriz, dando início às aderências.

**Fase de Maturação:** compõe-se de três etapas, que são a retração da ferida, a remodelação e a cicatrização propriamente dita. A maturação da ferida tem início durante a terceira semana e caracteriza-se por um aumento da resistência, sem aumento na quantidade de colágeno. Há um equilíbrio de produção e destruição das fibras de colágeno neste período, por ação da collagenase. O desequilíbrio desta relação favorece o aparecimento de aderências hiper-resistentes, de difícil descolamento cirúrgico.

**Figura 6 – Evolução do número relativo de células sanguíneas e fibroblastos nas fases sequenciais do processo de cicatrização**



Fonte: Tazima (2008).

### **2.1.2.3 Prevenção da formação das aderências pericárdicas**

Para prevenir as aderências pericárdicas, faz-se necessário entender bem o mecanismo de formação delas. As superfícies dos tecidos serosos são constituídas de células mesoteliais que produzem compostos surfactantes e fosfolípidios que têm atividade fibrinolítica e protetora contra as aderências, além de produzir citocinas que participam no reparo tecidual e na regeneração da matriz celular (QUININO *et al.*, 2013). Essas células adquirem uma importante função na integridade de alguns órgãos mediastinais, com a produção de um fluido de lubrificação denominado líquido pericárdico. Elas também participam do sistema fibrinolítico pela secreção do ativador do plasminogênio tecidual. Assim, o pericárdio intacto é essencial para a prevenção de aderências.

Muitas técnicas cirúrgicas, como a sutura parcial do pericárdio e o uso de retalho de pericárdio heterólogo, têm sido avaliadas para reduzir ou abolir a intensidade das aderências pericárdicas e mitigar a morbidade e a mortalidade causadas por lesões cardíacas, grandes vasos da base do coração e/ou enxertos extracardíacos durante a esternotomia em reoperações cardiovasculares, porém sem bons resultados.

Também, vários outros métodos já foram testados para reduzir as aderências, contudo, somente após o surgimento das barreiras poliméricas, é que os resultados se tornaram mais consistentes e reproduzíveis. Como exemplo de tais artifícios, temos a quitosana, que é um biopolímero com propriedades similares à matriz extracelular, abundante na natureza e derivada dos tecidos de sustentação de crustáceos, insetos e fungos. Ela apresenta semelhança na estrutura básica molecular ao ácido hialurônico e se destaca por suas propriedades biológicas, como ação antibacteriana e atoxicidade; entretanto, para utilização clínica, é imprescindível que a carboximetilquitosana (CMQ) seja submetida ao processo de esterilização (DAROZ *et al.*, 2008). Ainda têm sido usados recortes de placa de Politetrafluor-etileno (PTFE) com os mesmos objetivos da CMQ, porém sem bons resultados.

Alguns serviços de cirurgia cardíaca se valem de colas biológicas que podem ser pulverizadas sobre toda a superfície cardiovascular, formando uma fina camada entre o epicárdio e o pericárdio, todavia acarretam elevado custo financeiro. Esses métodos de barreira física permitem que o reparo do mesotélio ocorra

separadamente entre o epicárdio e o pericárdio ou, de forma geral, entre as serosas visceral e parietal, diminuindo a aderência desencadeada pelo estreito contato.

#### **2.1.2.4 Complicações**

Podemos enumerar várias complicações cirúrgicas decorrentes das aderências pericárdicas, que podem acarretar desde o aumento do tempo cirúrgico e anestésico ao óbito do paciente. O momento cirúrgico mais determinante do sucesso, ou não, das reoperações é o da esternotomia, realizado através de serra elétrica pivotante. Na sequência, vêm os eventuais acidentes que podem ocorrer durante o descolamento e a dissecação do coração propriamente dito, assim como os grandes vasos cardíacos, da face serosa do pericárdio. Vale salientar que há considerável diferença tanto na etiologia como na repercussão clínica entre as aderências pericárdicas e a pericardite constrictiva, sendo a principal diferença clínica a presença da Cardiomiopatia Restritiva peculiar ao segundo diagnóstico, conforme recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia, em 2015.

#### **2.1.2.5 Estratégias cirúrgicas**

As estratégias cirúrgicas utilizadas que podem prevenir ou minimizar a formação de aderências cardiovasculares podem ser classificadas em quatro grupos distintos:

- a) Princípios Gerais de Cirurgia: lavar mãos enluvadas com Soro Fisiológico 0,9% de modo a retirar o talco agregado no látex, antes da manipulação cirúrgica do paciente; evitar acidentes de contato visceral com substâncias antissépticas utilizadas na assepsia da pele; antes de iniciar o fechamento da cavidade torácica, proceder lavagem abundante da cavidade pericárdica com Soro Fisiológico 0,9% de modo a remover exudatos fibrinosos; evitar queimaduras desnecessárias com cautério elétrico, etc.
- b) Técnica Cirúrgica utilizada: realizar todas as dissecações dentro dos planos anatômicos; não utilizar cauterização elétrica excessiva no Pericárdio e demais estruturas mediastinais; realizar sempre boa hemostasia evitando a formação de coágulos no pós-operatório; realizar

a síntese cirúrgica sempre preservando os limites anatômicos dos órgãos e os próprios planos, dentre outras medidas de rotina;

c) Agentes Químicos: Tais agentes podem prevenir a formação de fibrina através da inibição da proliferação de fibroblastos. Muitos deles já foram avaliados para prevenir a formação de aderências teciduais de modo geral, porém têm a sua efetividade limitada devido ao pouco conhecimento sobre os processos celulares e subcelulares relacionados ao recrutamento das células “T” (BINNEBÖSEL *et al.*, 2011). Os agentes químicos mais utilizados são os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, antagonistas de histamina, antioxidantes, bloqueadores dos canais de cálcio, antibióticos, agentes fibrinolíticos, anticoagulantes, hormônios, colchicina vitaminas e drogas imunossupressoras seletivas (HIZLI *et al.*, 2014). A Bromelaína, substância proveniente do extrato de Abacaxi que contém Papaína e outras enzimas proteolíticas, destaca-se pela atividade fibrinolítica. Tais enzimas proteases são as responsáveis pelos efeitos antitrombóticos e anti-inflamatórios da Bromelaína (SAHBAZ *et al.*, 2015). Alguns estudos experimentais com Óxido Nítrico demonstram que esse agente aumenta a perfusão tecidual local diminui a formação de aderências, pois é responsável por múltiplas funções de iniciação, manutenção e modificação da resposta inflamatória (KUTUK *et al.*, 2012). O óxido nítrico é produzido pelas células endoteliais e apresenta importante função de manter a perfusão tecidual local, evitar a adesão plaquetária, a degranulação de mastócitos e a produção de radicais livres por leucócitos (KUTUK *et al.*, 2012). O Açafrão da Índia possui o Curcumin (pigmento amarelado), que tem sido reportado como possuidor de efeitos anti-inflamatórios, anticarcinogênicos, antiproliferativos, antibactericidas e efeitos pró-apoptóticos. O Curcumin tem se mostrado útil em aumentar a atividade fibrinolítica da área lesada e promover a migração de células. Também, inibe a secreção de FCEV e da angiogênese mediada por esse Fator atuando na prevenção da formação de aderências (TÜRKOGLU *et al.*, 2015).;

d) Barreiras Físicas: Algumas barreiras físicas, sólidas, líquidas ou em forma de gel, têm sido usadas para prevenir o contato direto entre as superfícies teciduais traumatizadas. Alguns desses agentes têm sido efetivos, porém eles apresentam algumas limitações. Como exemplo, podemos citar o Politetrafluoretileno (PTFE) expandido (Preclude), que precisa ser removido na eventual necessidade de uma segunda cirurgia. Já a Celulose Oxidada Regenerada – COR (Interceed) necessita de refinada hemostasia antes da sua aplicação. O Interceed e a Carboximetilcelulose/Ácido Hialurônico – AH-CMC (Seprafilm) são barreiras físicas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para a prevenção de aderências em humanos, contudo apenas intra-abdominais e intrapélvicas. Apesar de o Seprafilm alcançar bons resultados na prevenção de aderências, ele ainda custa muito caro, especialmente em países com dificuldades econômicas.

**Figura 7 – Seprafilm**



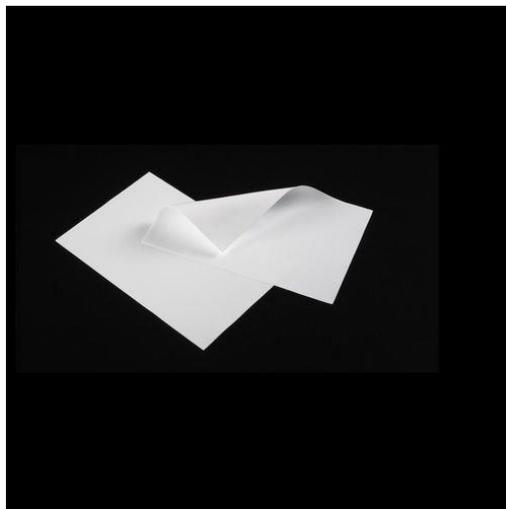
Fonte: Baxter International Inc.

Placas de Pericárdio Bovino (PB) previamente tratados com Glutaraldeído também foram utilizados como interface entre o epicárdio e o Pericárdio por alguns serviços de Cirurgia Cardíaca, porém, não se mostraram eficazes devido apresentarem propensão a calcificação e retração em médio e longo prazos podendo provocar restrição à diástole cardíaca.

As placas, telas ou membranas sólidas de origem sintética como o PTFE, o COR e o AH-CMC necessitam de recortes para melhor adaptá-los a superfície do órgão que se pretende recobrir. Tais materiais permanecem inertes por período muito prolongado, conferindo-lhes aspecto negativo à utilização dos mesmos como interface física entre órgãos.

Muitos materiais já foram testados e utilizados como barreira mecânica entre tecidos de diferentes órgãos, porém, o material biológico ou artificial ideal ainda não foi encontrado, daí a importância da pesquisa exaustiva por novos materiais que possam mitigar a formação de aderências intracorpóreas.

**Figura 8 – Membrana de PTFE**



Fonte: Gore Technology.

### 3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a água de coco possui propriedades terapêuticas que fornecem benefícios no seu uso para a saúde, por ser rica em diferentes fatores de crescimento, vitaminas e íons. Em virtude de todas essas propriedades benéficas, pesquisadores da Universidade Estadual do Ceará, em cooperação técnico-científica com a empresa ACP Biotecnologia, vêm desenvolvendo vários bioprodutos à base de água de coco em pó, tanto pelas diversas características positivas da água de coco (PRADES *et al.*, 2012a,b) – por exemplo, ela contém fatores de crescimento, proteínas, sais, alcoóis, carboidratos, vitaminas, gorduras neutras e minerais – como pela abundância e pela facilidade de obtenção do produto. Então, justifica-se, neste estudo, a formulação de gel à base de água de coco em pó e o seu uso intrapericárdico em modelo animal com objetivo de evitar a formação de aderências pericárdicas após cirurgias cardiovasculares.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Evitar a formação de aderências e fibroses intrapericárdicas em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular através da aplicação intrapericárdica de ACP Gel.

### **4.2 Objetivos específicos**

Demonstrar, através de experimento *in vivo*, que ACP Gel tem propriedades químicas e físicas para barrar ou mitigar a formação de fibroses pós-operatórias com potencial para ser aplicado em pacientes humanos em cirurgias cardiovasculares.

## 5 MATERIAL E METODOLOGIA

### 5.1 A água de coco

Líquido proveniente do fruto do Coqueiro (*Cocos nucifera L.*). Quando o fruto se encontra maduro, a água tem paladar levemente adocicado e transparência discretamente turva. É considerada uma solução natural, estéril e ligeiramente ácida, apresentando um valor de pH que oscila entre 4.0 a 5.6, variando de acordo com a idade do fruto, o tipo de linhagem e o grau de maturação (CAMPOS *et al.*, 1996; CHUMBIMUNI-TORRES; KUBOTA, 2006).

O coqueiro tem sido evidenciado como a mais importante palmeira cultivada em todo o mundo (VIGLIAR; SDEPANIAN; FAGUNDES-NETO, 2006). É produzido em mais de noventa e três países, sendo amplamente consumido (MOURA *et al.*, 2014). Do coqueiro tudo se aproveita, incluindo a raiz, o caule, a folha, a inflorescência e o fruto (VIGLIAR; SDEPANIAN; FAGUNDES-NETO, 2006). A folha e o tronco estão relacionados à produção de materiais de construção, principalmente em países tropicais, enquanto a raiz está associada ao desenvolvimento de produtos medicinais (PRADES *et al.*, 2012a).

**Figura 9 – Coqueiros**



Fonte: Google, cedida por Paraíso da Árvores.

**Figura 10 – Cocos**



Fonte: Google, cedida por Cursos CPT.

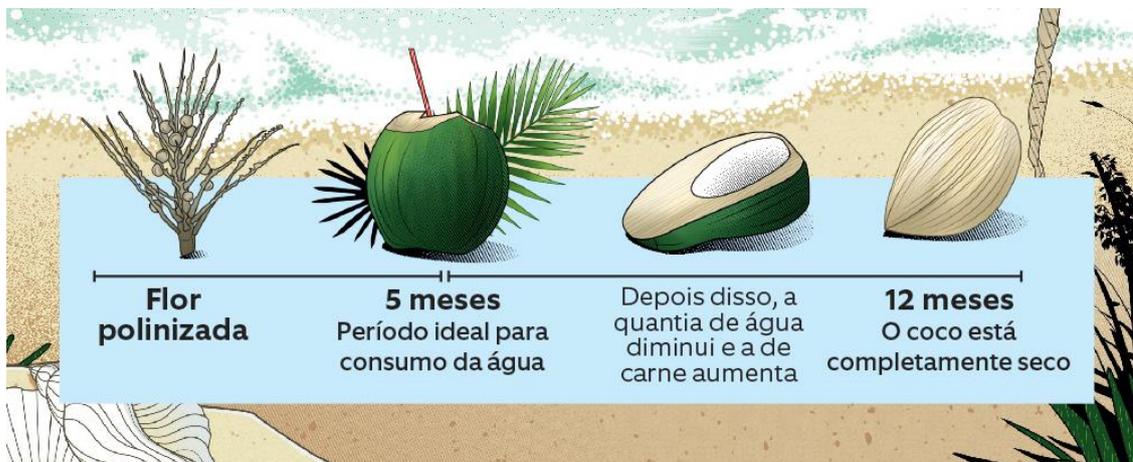
A água de coco representa aproximadamente 25% do peso do fruto. A composição dela é de 95,5% de água, 4% de carboidratos, 0,1% de gorduras, 0,02% de cálcio, 0,01% de fósforo, 0,5% de ferro, além de aminoácidos, vitamina C, vitaminas do complexo B e sais minerais (BARROS; TONIOLLI, 2011). O volume de água foi uma das principais características que variaram com o estágio de maturação (TAN *et al.*, 2014).

Estudos compararam a composição química da água de coco com refrigerantes com e sem gás, chás, bebidas isotônicas e soluções de reidratação oral (VIGLIAR; SDEPANIAN; FAGUNDES-NETO, 2006). Uma das principais propriedades da água de coco é atribuída à sua atividade antioxidante, pela presença de ácido ascórbico e glutathione (CÉSAR *et al.*, 2015). Com aproximadamente seis a oito meses de idade, o coco contém em torno de 400ml de água (25% do peso), dependendo da variedade do coqueiro.

A água de coco também contém fatores de crescimento, proteínas, sais, alcoóis, carboidratos, vitaminas, gorduras neutras e minerais. Em sua composição básica, possui eletrólitos diversos que promovem pressão osmótica, pH e densidade similar à observada no sangue. Ela pode ser usada na reposição dos eletrólitos eliminados pelo suor, como sódio, potássio, magnésio e cálcio (ARAGÃO; ISBERNER; CRUZ, 2001; FERNANDES *et al.*, 2000). Os carboidratos contidos na água de coco de frutos frescos são predominantemente frutose e glicose (redutores), que, com o avanço do estágio de maturação, são transformados em sacarose (não redutor) (ARAGÃO; ISBERNER; CRUZ, 2001).

Os produtos químicos contidos no coco provocam interesse da indústria e do comércio, pois são potenciais aditivos alimentícios, inclusive, com ações antioxidantes naturais. Tais substâncias, os alcoois, as cetonas, as lactonas, os aldeídos e os ésteres, todos de cadeia curta de carbono, conferem aroma peculiar à água de coco, enquanto o sabor tem como responsável o éster n-propiletanoato. (FONSECA *et al.*, 2009).

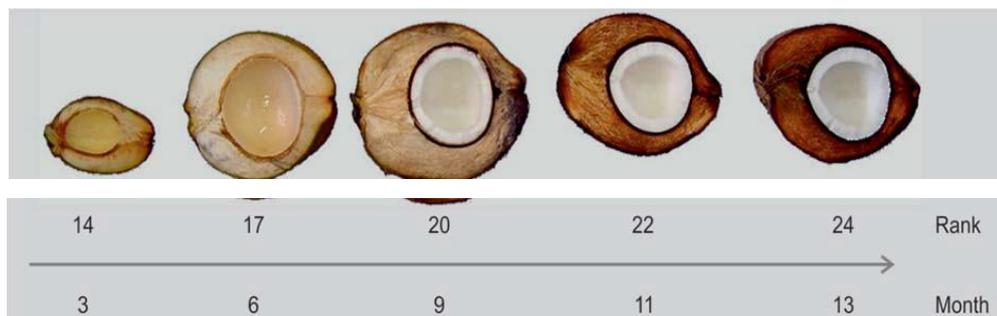
**Figura 11 – Ciclo do coco**



Fonte: Google, cedida pela revista Super Interessante.

O coco leva de 11 a 12 meses para se tornar maduro (GANGULY, 2013). Por volta do quinto mês, há a formação da camada gelatinosa no núcleo com o crescimento progressivo deste, ocorrendo a substituição da água por células contendo lipídios. No período de 12 meses, a água representa entre 15% a 30% do peso do fruto, e essa quantidade representa, no máximo, 300ml, dependendo do estágio de maturação e da variedade do coco (PRADES *et al.*, 2012a).

**Figura 12 – Classificação do coco ao longo dos meses**



Fonte: Adaptada de Prades *et al.* (2012a).

Sustâncias presentes na composição físico-química da água de coco:

**Quadro 1 – Frutos com sete meses**

Conteúdo	Quantidade
Sacarose (mg/100ml)	280,00
Glicose (mg/100ml)	2.378,00
Frutose (mg/100ml)	2.400,00
P (mg/100g)	7,40
Ca (mg/100g)	17,10
Na (mg/100g)	7,05
Mg (mg/100g)	4,77
Mn (mg/100g)	0,52
Fe (mg/100g)	0,04
K (mg/100g)	156,86
Acidez (% v/p)	1,11
pH	4,91
Sólidos Totais (g/100g)	5,84
Brix	5
Vitamina C (g/100g)	1,20
Glicídios Totais (mg/100g)	3,46
Proteínas (mg/100g)	370,00
Valor Calórico (cal/100g)	27,51

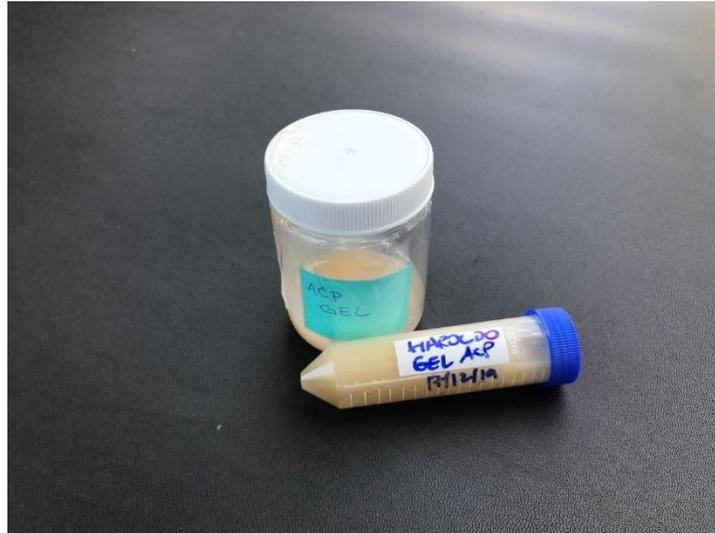
Fonte: Rosa e Abreu (2000).

**Quadro 2 – Aminoácidos presentes na água de coco**

Aminoácidos	Concentração (g/ml)
Aspártico	5,4
Glutâmico	78,7
Serina	65,8
Glicina	13,9
Asparagina	10,4
Treonina	26,3
Alanina	177,1
Glutamina	13,4
Histidina	Traços
Lisina	22,5
Arginina	16,8
Prolina	21,6
Valina	15,1
Leucina	31,7
Fenilalamina	10,2
Tirosina	3,1
$\gamma$ -aminobutírico	168,8
Hidroxirolina	Traços
Homoserina	5,2
Metionina	Traços
<b>Total</b>	<b>685,0</b>

Fonte: Marques (1976).

**Figura 13 – Água de coco na forma de gel**



Fonte: Elaborada pelo autor.

## 5.2 Metodologia e cirurgia

**Figura 14 – Coelhos castores**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Após a autorização do Comitê de Ética Animal para a utilização de 10 (dez) coelhos machos da raça Castor Rex com peso padrão de 3kg (em torno de 12 meses de idade), sendo que 5 (cinco) exemplares compuseram a população do Grupo de Controle (G2) e 5 (cinco) compuseram o Grupo de Estudo com o ACP Gel (G1). Dois animais do Grupo de Controle foram perdidos, pois foram a óbito após a indução anestésica devido à dificuldade de intubação, portanto ficaram de fora do experimento.

As três cobaias restantes do Grupo de Controle foram todas operadas, submetidas à toracotomia e à pericardiotomia para a indução de aderências e fibroses,

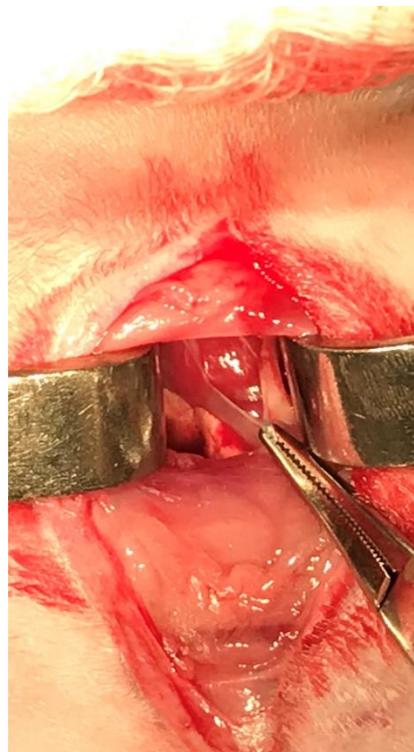
sendo que estes exemplares não receberam o tratamento com ACP Gel. Os outros 5 coelhos vinculados ao Grupo de Estudo, que também tiveram a indução à formação de aderências e fibroses, receberam o tratamento da ACP Gel intrapericárdica. Na Sala de Cirurgia do Centro Cirúrgico do referido hospital, as cobaias foram monitorizadas com ECG e oximetria pulsátil. Realizada a cateterização venosa periférica para a infusão de medicações anestésicas e hidratação. Depois da indução anestésica geral, foi realizada a intubação orotraqueal, às cegas. Posicionamento do animal em decúbito lateral direito. Tosa torácica lateral esquerda. Realização da assepsia e antisepsia torácica, desde a região cervical até abaixo do rebordo costal esquerdo, ao nível umbilical. Incisão transversa, acompanhando o trajeto costal, ao nível do 5º espaço intercostal esquerdo. Toracotomia por divulsão tecidual e rebatimento da musculatura peitoral esquerda. Secção do músculo serrátil esquerdo. Pleurotomia esquerda. Rebatimento do pulmão esquerdo. Pericardiotomia. Aspiração de todo o líquido pericárdico e realização de fotografias e vídeos para posterior avaliação e comparação macroscópica entre as duas fases do experimento. Nos três animais do Grupo de Controle, realizamos apenas escarificações no epicárdio com gaze seca para induzir a formação de aderências. O pericárdio foi deixado aberto devido à impossibilidade de aplicação de suturas e devido a possuir estrutura laminar extremamente delgada, ao ponto de ser translúcido. Toracorráfia convencional. Para os animais objetos da investigação científica, realizamos as mesmas escarificações com gaze seca, porém, logo em seguida, fizemos a aplicação de 1ml de ACP Gel em todo o saco pericárdico e tecido epicárdico de todo o coração, inclusive nos vasos da base cardíaca. Revisão da hemostasia. Drenagem torácica esquerda por sonda temporária de pequeno calibre introduzida por orifício contra-lateral à incisão transversa. Sutura costal. Síntese por planos. Curativo oclusivo. Reversão da anestesia geral. Extubação em sala cirúrgica. Transferência do animal à sala de pós-operatório.

**Figura 15 – Coelho 1: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 16 – Coelho 2: Pericárdio e Epicárdio normais**



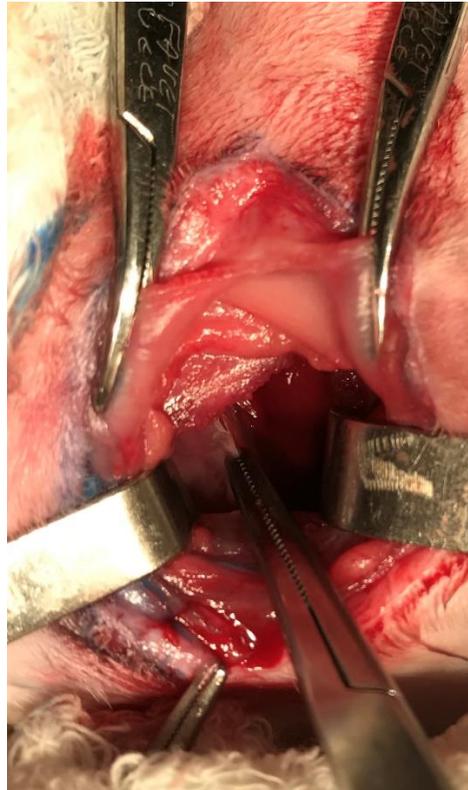
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 17 – Coelho 3: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 18 – Coelho 4: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 19 – Coelho 5: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 20 – Coelho 6: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 21 – Coelho 7: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 22 – Coelho 8: Pericárdio e Epicárdio normais**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Realizamos a reabordagem cirúrgica de cada animal operado após passados 30 dias da primeira operação, individualmente, porém sequenciadas. Durante a segunda etapa das cirurgias, fizemos duas fotografias de cada coração e vídeos para avaliação macroscópica. Em ato contínuo, também foram colhidas duas biópsias de pericárdio (2cm x 2cm) para exames histopatológicos.

Todos os animais foram submetidos à Toracografia da forma usual, depois, extubados em sala de cirurgia, em seguida, conduzidos aos cuidados pós-operatórios imediatos no próprio Centro Cirúrgico. Após se encontrarem bem acordados e ativos, foram reconduzidos ao biotério da Faculdade de Veterinária da UECE. Ainda na segunda etapa das cirurgias (re-operações), após 20 dias de pós-operatório, um dos animais apresentou sinais de infecção no sítio operatório, foi tratado com antibióticos e anti-inflamatório, porém foi a óbito no 32º dia de P.O. Também perdemos um animal no pós-operatório imediato da segunda fase do experimento devido à hemorragia incoercível, por provável laceração do átrio direito durante a colheita das biópsias pericárdicas, contudo sem prejuízo algum para o experimento, a observação dos resultados e as conclusões.

### 5.2.1 Análise histopatológica

Os fragmentos emblocados em parafina foram cortados com espessura de 5 micrômetros e corados pela hematoxilina e eosina (HE) para análise semiquantitativa das alterações histológicas. Os parâmetros morfológicos avaliados foram fibrose e infiltrado inflamatório. A fibrose foi quantificada por histomorfometria (ref).

**Figura 23 – Biópsia do Pericárdio**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 24 – Conjunto lâminas estudo histopatológico**

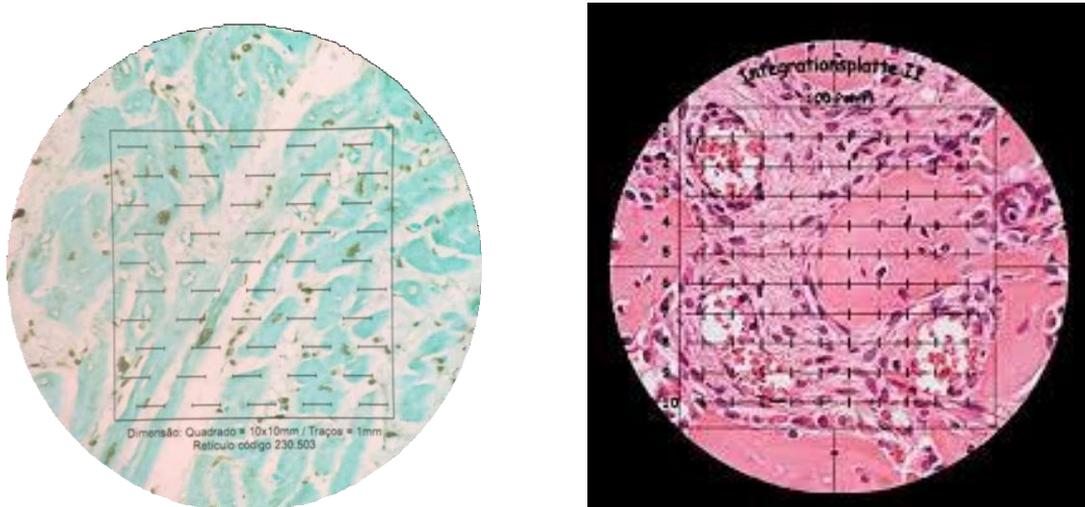


Fonte: Elaborada pelo autor.

### 5.2.2 Histomorfometria com Retículo de Weibel para quantificação da fibrose na coloração de HE e Tricrômio de Masson

A quantificação das alterações morfológicas foi feita pela contagem em percentual por área em 10 campos de 400x de aumento, com retículo acoplado à lente ocular. A pesquisa da imunomarcagem de células ou expressão de moléculas foi realizada em 20 campos com aumento de 400x aleatórios, determinando-se o número de células marcadas e não marcadas, através do *software* AxioVision. Os resultados da frequência de células marcadas foram expressos de acordo com a razão percentual de células marcadas/área e em percentual.

**Figura 25 – Histomorfometria com Retículo de Weibel**



Fonte: Junqueira e Carneiro (2004).

### 5.3 Logística

Local: Hospital Veterinário Professor Sylvio Barbosa Cardoso – UECE, situado a 03°47'43" S e 38°33'21" W.

Sala de Cirurgia: mesa operatória para animais de pequeno porte, monitorização eletrocardiográfica e oximetria pulsátil, Carro de Anestesia, instrumental cirúrgico estéril e demais insumos operatórios. Fios cirúrgicos gentilmente cedidos pela "Bioline Fios Cirúrgicos Ltda", Anápoles-GO e pela "Point Suture Indústria de Fios Cirúrgicos Ltda", Fortaleza-CE.

**Figura 26 – Instalações Hospital Veterinário UECE**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 27 – Sala de Cirurgia**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 28 – Monitoração em sala cirúrgica**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 29 – Aspecto da anestesia geral**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 30 – Marcação da toracotomia lateral esquerda**



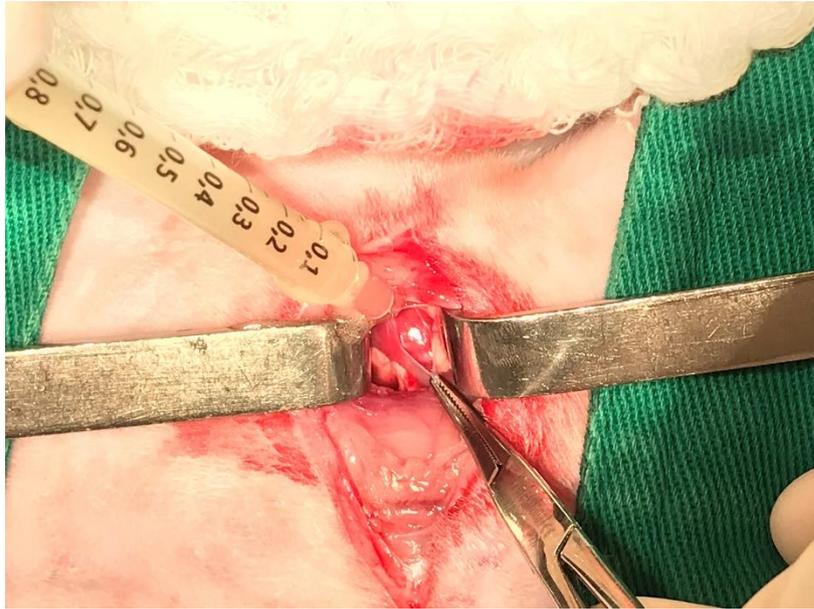
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 31 – Aspecto do campo operatório**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 32 – Aplicação intrapericárdica de 1ml ACP Gel**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 33 – Toracorrafia (aspecto final)**



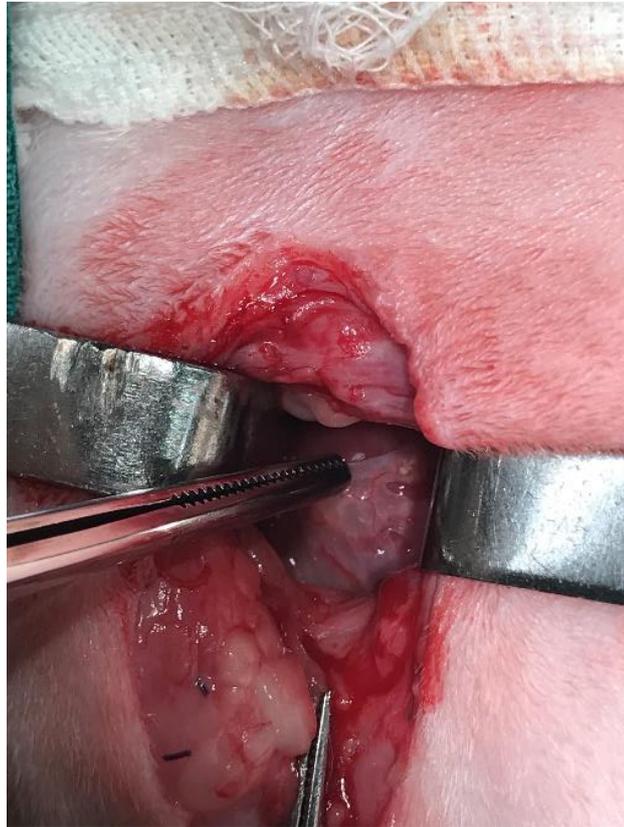
Fonte: Elaborada pelo autor.

## 6 RESULTADOS APÓS SEGUNDA FASE (“F2”)

### 6.1 Grupo do Estudo (G1: Escarificação epicárdico e pericárdio + ACP GEL)

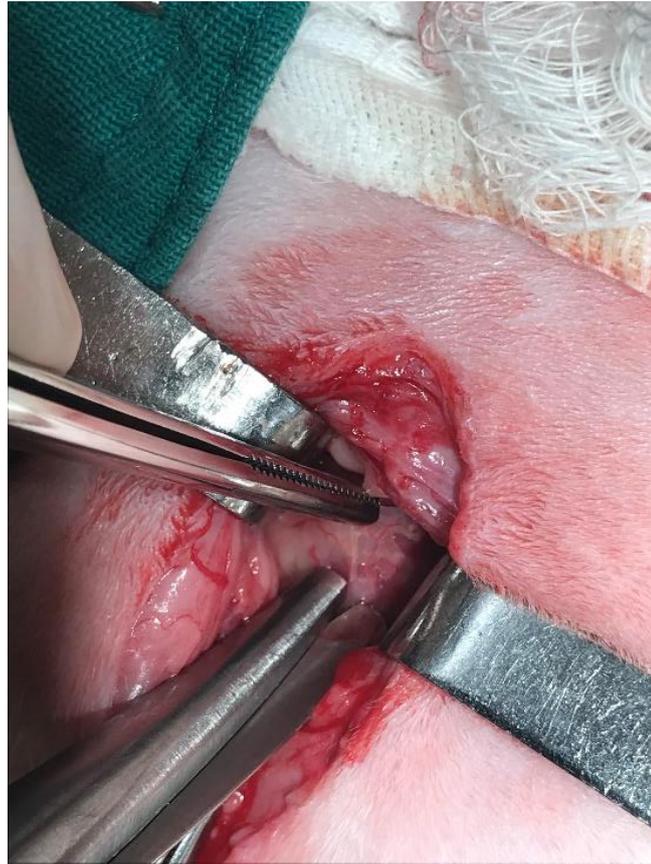
- Coelho 1: NÃO formou aderências;
- Coelho 2: NÃO formou aderências;
- Coelho 3: NÃO formou aderências (Infecção 20º P.O. / Óbito 32º P.O.);
- Coelho 4: NÃO formou aderências;
- Coelho 5: NÃO formou aderências.

**Figura 34 – Re-op Coelho-5 G1-F2. ACP Gel intrapericárdico impediu formar aderências**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 35 – Coelho-5 G1-F2. Biópsia pericárdica**



Fonte: Elaborada pelo autor.

## **6.2 Grupo de Controle (G2: Escarificação epicárdico e pericárdio, sem ACP Gel)**

- Coelho 6: Formou aderências;
- Coelho 7: Formou aderências (óbito no P.O.I. => Hemorragia);
- Coelho 8: Formou aderências (óbito no P.O.I => Depressão respiratória).

**Figura 36 – Coelho-8 G2-F2. Aderência pericárdica incipiente**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 37 – Coelho-6 F2-F2. Aderência**



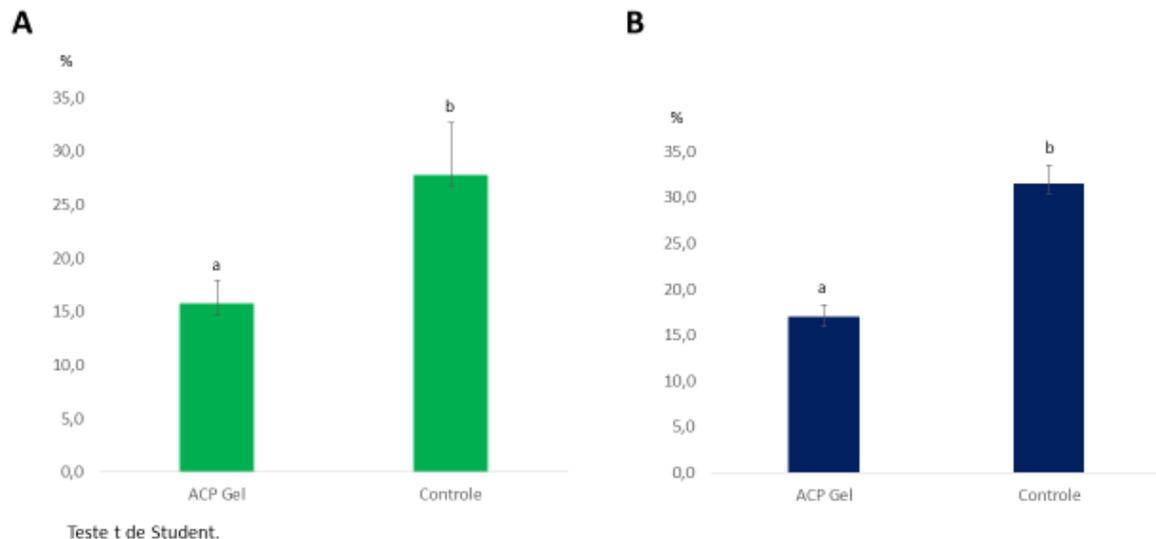
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Quadro 3 – Sistema de Classificação de Aderências**

Escore de aderências	Características
0	Sem Aderências.
I	Aderências frouxas: São facilmente desfeitas com dissecção romba; têm um plano espumoso característico entre as superfícies envolvidas e apresentam pouco sangramento.
II	Aderências intermediárias: São desfeitas com dissecção romba mais agressiva ou com utilização de pouca dissecção cortante; têm um plano identificável entre as superfícies e resulta em sangramento moderado.
III	Aderências firmes: Só se desfazem com dissecção cortante; não têm um plano bem definido entre as superfícies e sangram facilmente.

Fonte: Daroz (2008).

**Figura 38 – Percentual de fibrose no tecido pericárdico de todos coelhos tratados ou não tratados com ACP Gel, corados por hematoxilina-eosina (A) ou tricrômico de Masson (B)**



Fonte: Elaborada pelo autor.

**Tabela 1 – Média e somatório dos rankings do grau de severidade da inflamação e da escala de espessura do pericárdio de coelhos tratados ou não tratados com ACP Gel**

Variável		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Sig.
Inflamação	ACP Gel	5	5,40	27,00	a
	Controle	3	3,00	9,00	a
Espessamento pericárdico	ACP Gel	5	4,20	21,00	a
	Controle	3	5,00	15,00	a

Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Com relação aos dados obtidos nos exames histopatológicos realizados nas biópsias pericárdicas:

- **Laudo Histopatológico do examinador 1**

- Coelho 1: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado inflamatório com presença de poucos macrófagos (infiltrado histiocítico). Observaram-se áreas extensas de formação de novos vasos na camada subepicárdica e de formação de um novo tecido vascular delicado, com características morfológicas de vasos linfáticos, que formavam lacunas repletas de hemácias, apresentando-se como uma área hemorrágica, semelhante a áreas multifocais coalescentes de teleangectasias. Encontraram-se, de forma geral, poucos macrófagos espumosos, com citoplasma mais abundantes e núcleos mais centralizados e ativos;
- Coelho 2: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado piogranulomatoso, basicamente de neutrófilos e macrófagos. Observaram-se extensas áreas hemorrágicas na camada subepicárdica e também em áreas multifocais coalescentes, de modo moderado no miocárdio, com hemossiderose discreta, apresentando pouca formação de novos tecidos vasculares;
- Coelho 3: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado piogranulomatoso, basicamente de neutrófilos e macrófagos.

Observaram-se discretas áreas hemorrágicas na camada subepicárdica paralelas ao epitélio do epicárdio, com hemossiderose discreta, apresentando pouca formação de novos tecidos vasculares;

- Coelho 4: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado histiocítico, com áreas nítidas de fibroplasia e reparo tecidual na camada subepicárdica, não sendo encontrados neutrófilos, porém com focos discretos de macrófagos repletos de substância dourada acastanhada em seu citoplasma, semelhante à hemossiderina;
- Coelho 5: sem alterações evidentes. Identificaram-se apenas regiões focais de infiltrado histiocítico na camada subepicárdica;
- Coelho 6: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado histiocítico, com presença de tecido conjuntivo frouxo na camada subepicárdica de modo moderado, com discretas áreas focais hemorrágicas;
- Coelho 7: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado piogranulomatoso de modo multifocal coalescente com presença discreta de neutrófilos e macrófagos. Observaram-se extensas áreas com vasos ingurgitados com focos hemorrágicos na camada subepicárdica e em áreas multifocais coalescentes no miocárdio, apresentando focos discretos de macrófagos repletos de substância dourada acastanhada em seu citoplasma, semelhante à hemossiderina;
- Coelho 8: foi identificado, neste material em análise, discreto infiltrado histiocítico, encontrado em áreas focais e multifocais coalescentes com presença moderada de macrófagos e tecido cicatricial, apresentando raros neutrófilos e discretas áreas focais hemorrágicas.

- **Laudo Histopatológico do examinador 2**

<b>Identificação</b>	<b>1% Fibrose / HE</b>	<b>2% Fibrose / Masson</b>	<b>Inflamação</b>	<b>Espess. Peric</b>	<b>Descrição Histopatológica</b>
Coelho 1	19,5	17,1	3	2	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e apresentando acentuado infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos,

					neutrófilos e moderada quantidade de eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão, focos hemorrágicos e depósitos de fibrina na superfície.
Coelho 2	18,6	20,7	1	1	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e discreto infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e moderada quantidade de eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, edema, congestão e focos hemorrágicos
Coelho 3	14,2	14,3	3	2	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e apresentando acentuado infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e moderada quantidade de eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão e focos hemorrágicos.
Coelho 4	18,6	15,8	2	3	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e apresentando moderado infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e moderada quantidade de eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão, focos hemorrágicos e moderada proliferação de células mesoteliais.
Coelho 5	7,6	4,8	2	0	Fragmentos de pericárdio exibindo discreto espessamento fibroso focal e apresentando moderado infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão e focos hemorrágicos.
Coelho 6	27,6	35,2	1	3	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e discreto infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos, com predomínio dos mononucleares. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão, focos hemorrágicos e depósitos de fibrina na superfície.
Coelho 7	19,2	28,1	1	1	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e discreto infiltrado

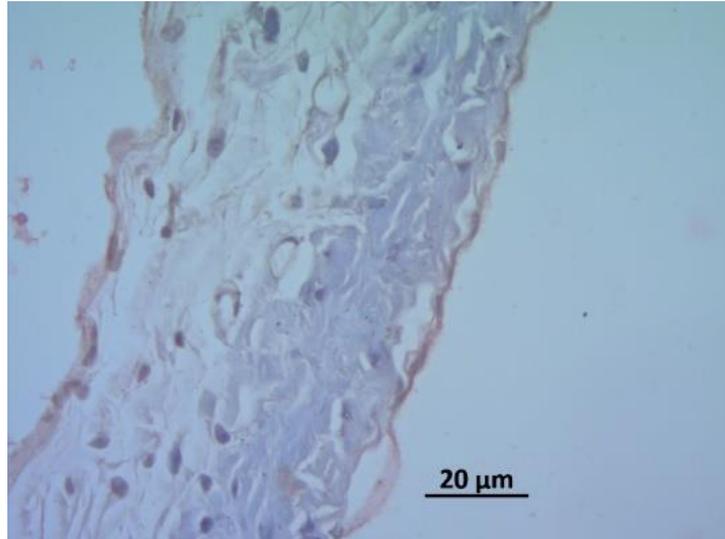
					inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos, com predomínio dos mononucleares. Observa-se ainda neoformação vascular, edema, congestão, focos hemorrágicos e depósitos de fibrina na superfície.
Coelho 8	36,4	31,1	2	2	Fragmentos de pericárdio exibindo espessamento fibroso e apresentando moderado infiltrado inflamatório misto representado por macrófagos, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e moderada quantidade de eosinófilos. Observa-se ainda neoformação vascular, congestão, focos hemorrágicos, moderada proliferação de células mesoteliais e depósitos de fibrina na superfície.

**Tabela 2 – Parâmetros para classificação**

Variável	Descritor
% de Fibrose no HE	percentual de fibrose no tecido pericárdico de cada caso
% de Fibrose no Masson	percentual de fibrose no tecido pericárdico de cada caso
Inflamação	<p>1 sem inflamação</p> <p>2 inflamação leve</p> <p>3 inflamação moderada</p> <p>4 inflamação acentuada</p>
Espessamento Pericárdico	<p>0 menor que 1mm</p> <p>1 espessamento maior que 1mm e menor que 2mm</p> <p>2 espessamento maior que 2mm e menor que 3mm</p> <p>3 espessamento maior que 3mm</p>

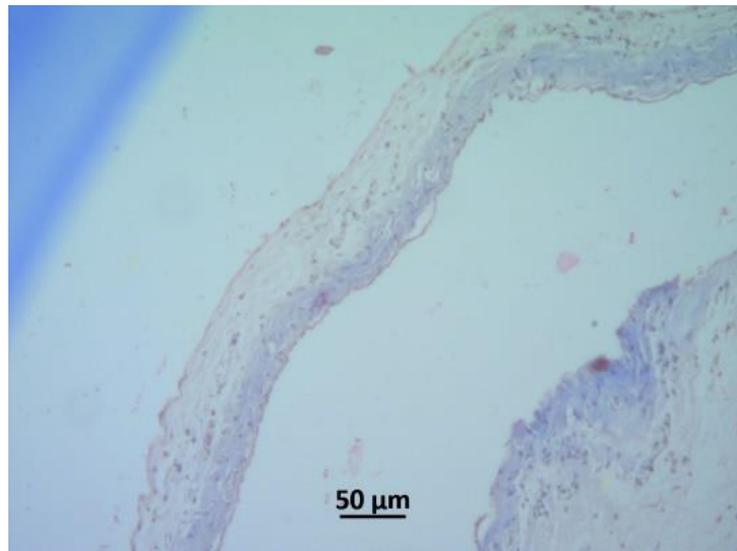
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 39 – Coelho 5. Pericárdio normal (400x)**



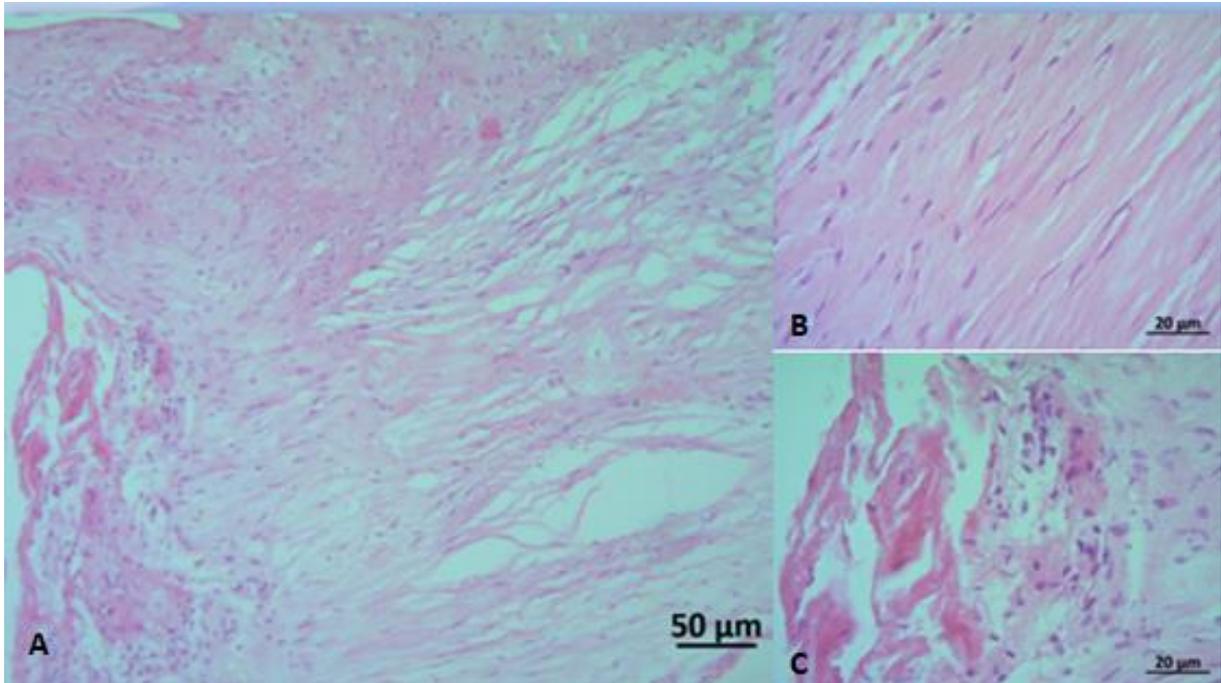
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 40 – Coelho 2. Pericárdio normal (100x)**



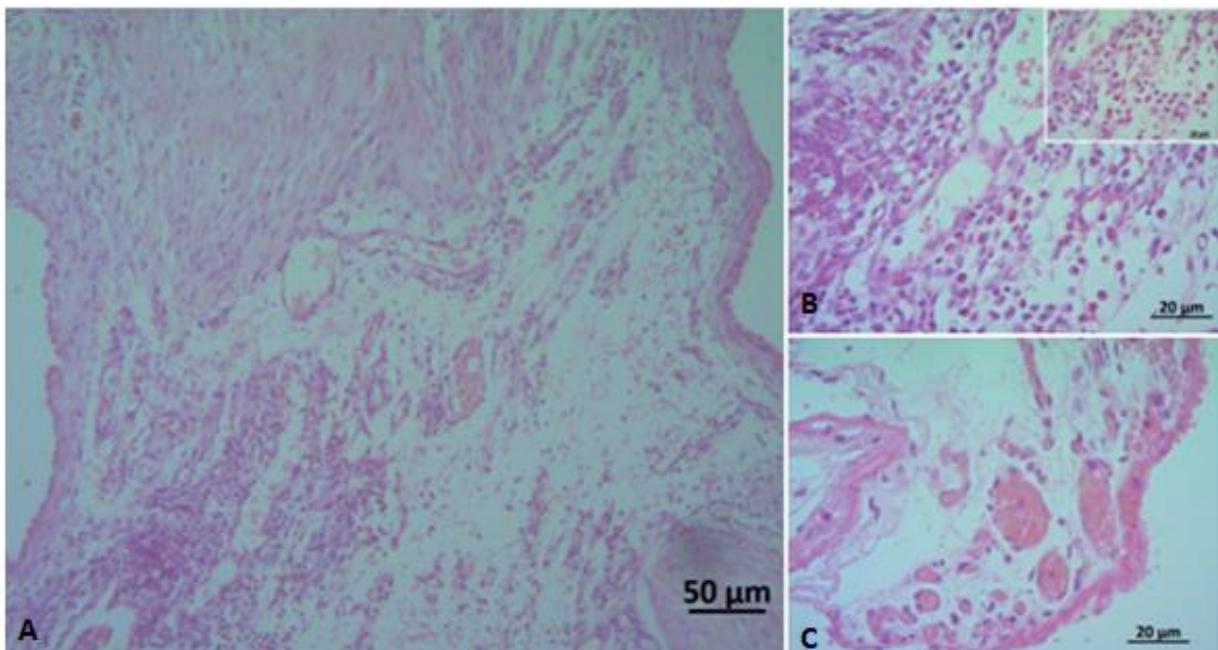
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 41 – Coelho 8. A: Fibrose pericárdica (HE 100x). B: Proliferação fibroblastos (HE 400x). C: Detalhe deposição superficial de fibrina no Pericárdio (HE 400x)**



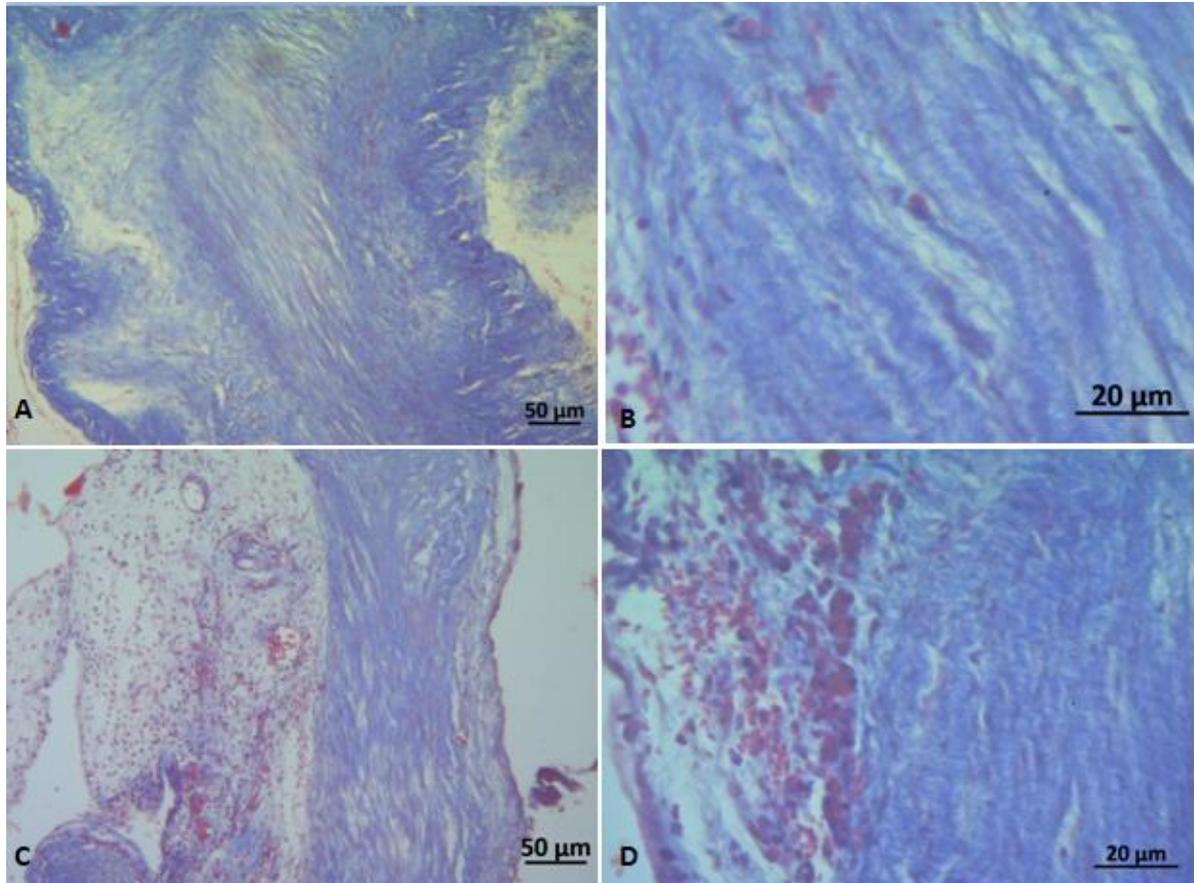
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 42 – Coelho 1. A: Infiltrado inflamatório. B: Detalhe do infiltrado predominantemente eosinofílico (HE 630X). C: Neoformação vascular e tecido de granulação**



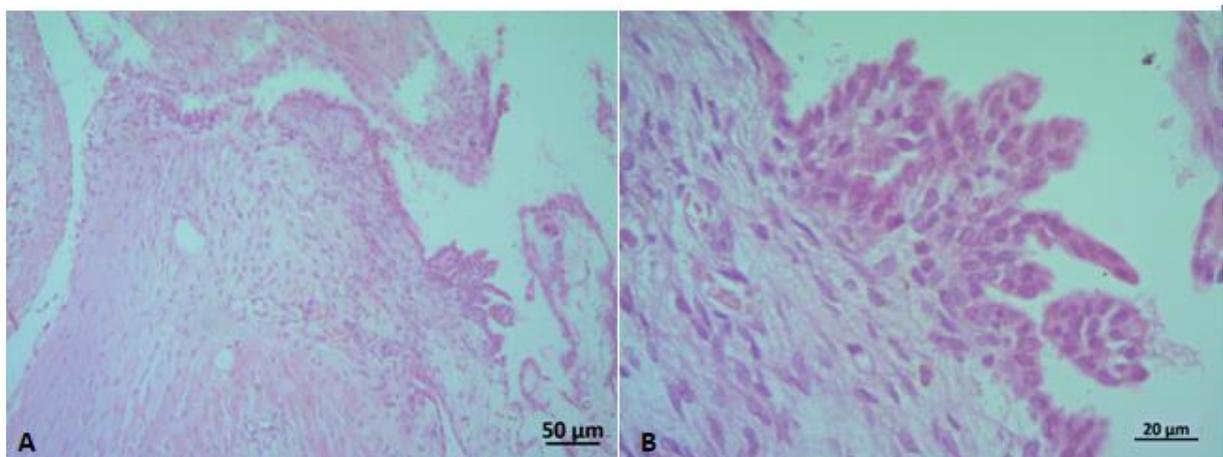
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 43 – Coelho 6. Coloração Tricromio de Masson. A: Fibrose pericárdica acentuada. B: detalhe. C: Fibrose pericárdica moderada com edema e focos hemorrágicos. D: detalhe**



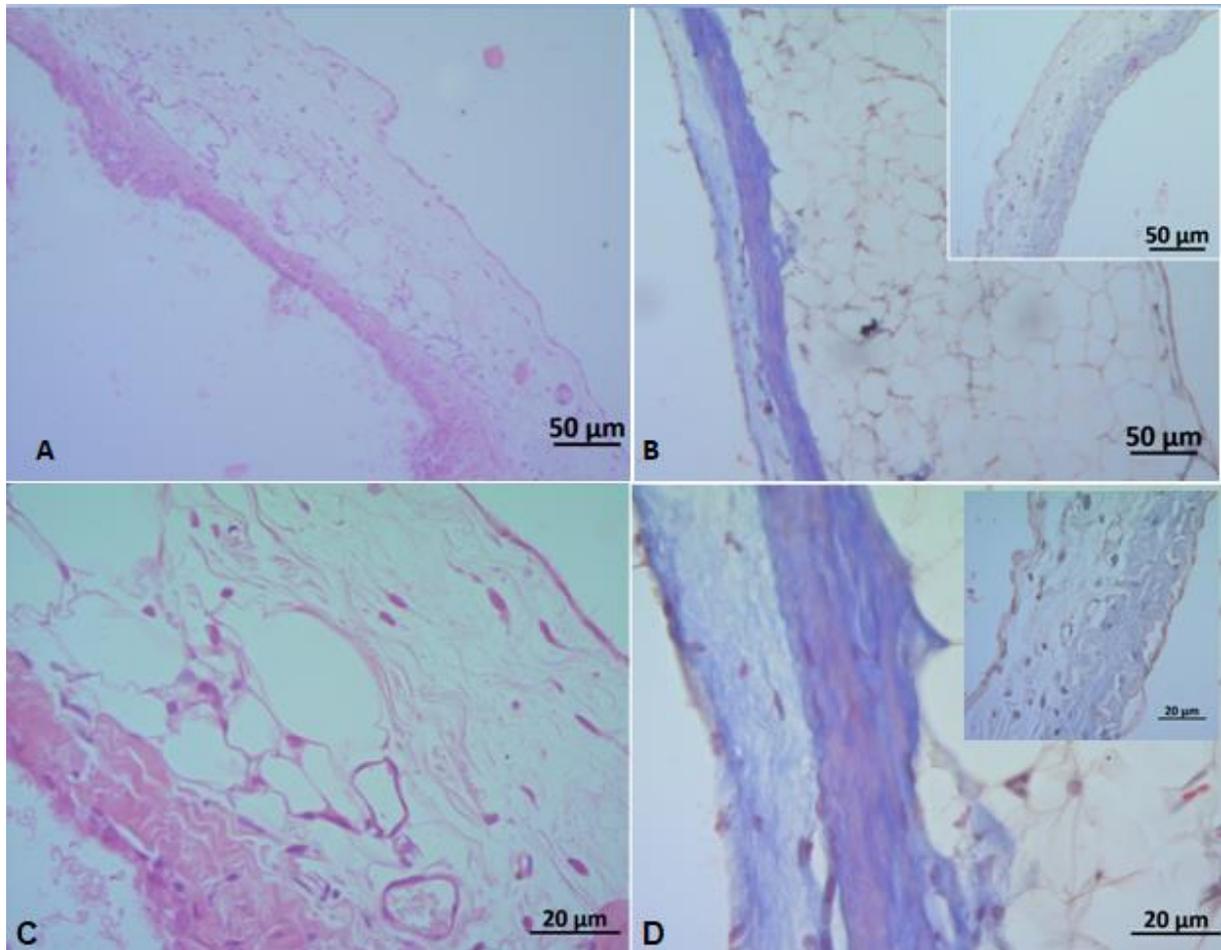
Fonte: Elaborada pelo autor.

**Figura 44 – Coelho 4. Proliferação mesotelial foram encontrados. A: Visão panorâmica. B: Detalhe no aumento de 400X (HE)**



Fonte: Elaborada pelo autor.

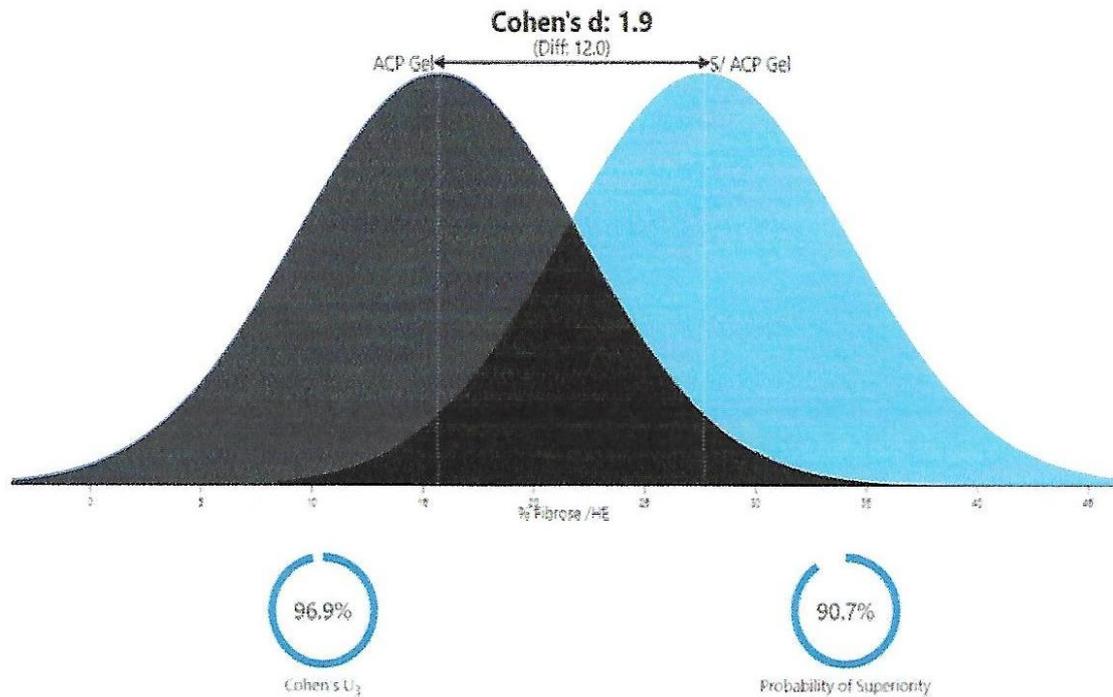
**Figura 45 – Comparativo: Fibrose pericárdica incipiente em A (HE) e em B (Masson). No detalhe, pericárdio normal, sem fibrose (100x). C e D: aumento de 400x**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Cohen propôs quantificar a magnitude do efeito em: Pequeno ( $d = 0.2 - 0.3$ ), Médio ( $d = 0.5 - 0.8$ ) e Grande ( $d =$  maior que  $0.8$ ). Isso significa que, num valor de  $0.5$ , as diferenças entre os dois grupos são equivalentes a  $1/2$  DP, um valor de  $1$  significa que a diferença é igual a  $1$  DP,  $2$  indica que eles diferem em  $2$  DP e assim por diante. O  $d$  de Cohen é uma medida de tamanho de efeito usado para comparação entre duas médias. Informa quantos Desvios-Padrão (DP) de diferença existem entre os resultados dos dois grupos em comparação.

**Figura 46 – Histograma de distribuição das duas técnicas utilizadas no experimento através do teste de Cohen**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Com um d de Cohen de 1,9, 96,9% do grupo sem ACP Gel, estará acima da média do grupo ACP Gel e há 90,7% de chances de que uma pessoa escolhida aleatoriamente do Grupo de Tratamento tenha uma pontuação mais alta do que uma pessoa escolhida aleatoriamente do Grupo de Controle (probabilidade de superioridade).

## 7 DISCUSSÃO

Sabe-se bem que a formação de aderências e fibroses pericárdicas pós-operatórias de cirurgias cardiovasculares realizadas previamente são inevitáveis e podem ocorrer em vários graus, dependendo de alguns fatores inerentes ao paciente e das técnicas cirúrgicas empregadas.

Considerando que o desequilíbrio entre a deposição de fibrina e sua própria dissolução pelos mecanismos de defesa do organismo é o gatilho para o surgimento de aderências (BROCHHAUSEN *et al.*, 2012), foi utilizado o ACP Gel como interface e barreira físico-química entre o Pericárdio e o Epicárdio de coelhos com o objetivo de mitigar tais aderências que redundam em fibrose pericárdica e epicárdica.

A despeito das dificuldades inerentes ao manuseio do animal escolhido para o experimento, como a intubação orotraqueal que é feita às cegas (dois animais foram a óbito por hipóxia após a indução anestésica), também devido ao Pericárdio ser extremamente delgado e translúcido; ainda, pela frequência cardíaca ser extremamente elevada (média de 150 bpm), conseguimos realizar o experimento e tirar conclusões bastante promissoras.

O tempo de observação (30 dias) se mostrou satisfatório, porém acreditamos que mais tempo entre as duas etapas do experimento poderá conferir mais confiabilidade aos resultados encontrados. Embora o objetivo deste experimento seja a observação da efetividade ou não do ACP Gel como interface para evitar a fibrose, outro ponto que poderá ser objeto para futuras observações é a quantificação das fibroses encontradas nos dois grupos de trabalho, já que a qualificação delas nos foi fornecida pelos exames histopatológicos.

O *d* de Cohen (FIGURA 46) é uma medida de tamanho de efeito usado para comparação entre duas médias. Informa quantos Desvios-Padrão (DP) de diferença existem entre os resultados dos dois grupos em comparação. Isso significa que, num valor de 0.5, as diferenças entre os dois grupos são equivalentes a 1/2 DP, um valor de 1 significa que a diferença é igual a 1 DP, 2 indica que eles diferem em 2 DP e assim por diante. Quanto mais alto o valor, maior o efeito. Também significa que, se a diferença entre as médias de dois grupos for menor que 0,2 DP, a diferença é desprezível, mesmo que seja estatisticamente significativa. É necessário atenta-se para o fato de que um efeito “grande” não é necessariamente melhor do que um efeito

“pequeno”, especialmente em ambientes onde pequenas diferenças podem ter um grande impacto.

Com relação aos achados fotográficos realizados no transoperatório das primeira e segunda fases para observação macroscópica, a despeito de o coração do coelho ser bastante diminuto, equivalente ao tamanho de ovo de codorna, também, devido à elevada frequência cardíaca e à necessidade de manter o animal vivo, conforme previsto na solicitação ao Comitê de Ética Humana e Animal da UECE, consideramos que houve alguma limitação no registro fotográfico, embora não tenha havido prejuízo algum para a elaboração das conclusões, já que o registro macroscópico realizado pelo observador cirurgião corroborou os achados histopatológicos.

Ambos os laudos dos exames histopatológicos foram realizados por profissionais bastante experientes da Patologia Veterinária e Humana, sendo em duplo cego. Dentre as lâminas estudadas, sobressaem-se as lâminas do Coelho 5, sem evidências de espessamento pericárdico e pequena formação de fibrose, também as lâminas do Coelho 8, em situação oposta, apresentando espessamento pericárdico importante e muita fibrose.

Medidas importantes na prevenção de aderências e fibroses incluem cuidadosa manipulação cirúrgica, uso de agentes químicos e barreiras mecânicas (QUININO *et al.*, 2013). Drogas anti-inflamatórias, drogas antiangiogênicas, ativador do plasminogênio tecidual, mitomicina C, vitamina E têm demonstrado reduzir a formação de aderências (HOARE *et al.*, 2014).

Lalountas *et al.* (2012) avaliaram o uso de um novo filme denominado statofilme (atorvastatina associada à carboximetilcelulose) na prevenção de aderências intraperitoneais pós-operatórias e concluíram que tal filme apresentou redução de aderências em modelo cecal em ratos. Muitos métodos e substâncias antiaderências já foram testados para reduzir a formação de fibroses, porém, somente depois da descoberta das barreiras poliméricas, é que os resultados se tornaram mais consistentes e reproduzíveis.

Diante desse desafio, o desenvolvimento de um bioproduto natural, comprovadamente benéfico ao ser humano, com propriedades físico-químicas que favorecem o processo equilibrado de cicatrização, de baixo custo, apresenta-se na atualidade como um ramo bastante promissor para mitigar tal problema justificando-se a pesquisa em tela ora realizada. Nesse sentido, o desenvolvimento de produtos

naturais para auxiliar na prevenção de aderências pós-cirúrgicas mediastinais vem sendo pesquisado como alternativa mais efetiva e mais barata. O ACP Gel é de fácil aplicação na prática clínica, além de apresentar custo-benefício favorável (R\$ 200,00/litro), em comparação com o Seprafilm (06 películas por R\$ 2.000,00).

## 8 CONCLUSÃO

Após a observação macroscópica intraoperatória, visualização das fotografias e dos vídeos que foram realizados no transoperatório e leitura histopatológica das lâminas das biopsias realizadas, pode-se concluir que o ACP Gel apresenta fortes indícios de que funciona bem como agente físico-químico na interface pericárdico-epicárdica, impedindo a formação de aderências e posterior fibrose a curto prazo, após 30 dias da manipulação cirúrgica cardíaca.

Todavia, há necessidade de se realizarem estudos prospectivos a médio e longo prazos com objetivos de qualificar e quantificar o tempo de atividade do ACP Gel e da propriedade de ele se manter como interface entre os tecidos mediastinais.

Por fim, o ACP Gel se mostrou bastante promissor para o uso futuro em humanos com o objetivo de mitigar ou evitar aderências pericárdicas em pacientes operados do coração.

## REFERÊNCIAS

- ABBASIAN, Behnam *et al.* Effect of bovine amniotic fluid on intra-abdominal adhesion in diabetic male rats. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 25, n.1, p. 39-43, jan./fev. 2011.
- ABREU, Fernanda. R.; CAMPANA-FILHO, Sérgio P. Preparation and characterization of carboxymethyl chitosan. **Polímeros**, v.15, n. 1, p. 79-83, 2005.
- ALLAHVERDI, Tulay Diken *et al.* The comparison of the effects of ellagic acid and diclofenac sodium on intra-abdominal adhesion: an in vivo study in the rat model. **International Surgery**, v. 99, p. 543-50, 2014.
- ARAGÃO, Wilson Menezes; ISBERNER, Ingrid Valerie; CRUZ, Elizângela Mércia de O. **Água-de-coco**. Aracaju: Embrapa CPATC/Tabuleiros Costeiros, 2001. (Série Documentos 24).
- BAILEY, Leonard *et al.* A cause of right ventricular dysfunction after cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 87, n. 4, p. 539-542, 1984.
- BARROS, Tatyane Bandeira; TONIOLLI, Ricardo. Uso potencial da água de coco na tecnologia de sêmen. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 35, n. 4, p. 400-407, 2011.
- BATUKAN, Cem *et al.* Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 135, n. 2, p. 183-187, 2007.
- BAYHAN, Zulfu *et al.* Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model. **Journal of Surgical Research**, v. 201, n. 2, p. 348-355, 2016.
- BENNETT, Steve *et al.* Next-generation hydrogel films as tissue sealants and adhesion barriers. **J. Card. Surg.**, v. 18, n. 6, p. 494-499, 2003.
- BINNEBÖSEL, Marcel *et al.* Chronological evaluation of inflammatory mediators during peritoneal adhesion formation using a rat model. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 396, p. 371-378, 2011.
- BORGES, Luciano Figueiredo; TABOGA, Sebastião Roberto; GUTIERREZ, Paulo Sampaio. Simultaneous observation of collagen and elastin in normal and pathological tissues: analysis of Sirius-red-stained sections by fluorescence microscopy. **Cell Tissue Res.**, v. 320, n. 3, p. 551-552, 2005.
- BORIS, Ticiana Cabral da Costa. **Desenvolvimento de colutório à base de água de coco em pó (ACP-411) e avaliação pós-tonsilectomia de crianças através do perfil da alfa-amilase salivar e dos parâmetros clínicos**. 2017. 73f. Dissertação (Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2017.

BRAUN, Kelli M.; DIAMOND, Michael P. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 23, p. 336-43, 2014.

BROCHHAUSEN, Christoph *et al.* Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 16, p. 1256-1274, 2012.

BROEK, Richard P. G. Ten *et al.* Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v. 383, p. 48-59, 2014.

BUCKENMAIER, Chester C. *et al.* Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. **American Surgeon**, v. 65, n. 3, p. 274-282, 1999.

CAMPBELL-FALCK, Darilyn *et al.* The intravenous use of coconut water. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 18, p. 108-111, 2000.

CAMPOS, Cleber F. *et al.* Chemical composition, enzyme activity and effect of enzyme inactivation on flavor quality of Green coconut water. **Journal of Food Processing and Preservation**, v. 20, p. 487-500, 1996.

CARDOSO, Rita de Cássia Soares; SILVA, Alexandre Rodrigues; SILVA, Lúcia Daniel Machado da. Comparison of two dilution rates on canine semen quality after cryopreservation in a coconut water extender. **Animal Reproduction Science**, v. 92, p. 384-391, 2006.

CARDOSO, Rita de Cássia Soares; SILVA, Alexandre Rodrigues; SILVA, Lúcia Daniel Machado da. Use of the powdered coconut water (ACP-106) for cryopreservation of canine spermatozoa. **Animal Reproduction Science**, v. 2, p. 257-262, 2005.

CARDOSO, William Maciel *et al.* Interference of Infectious Bursal disease virus on antibody production against Newcastle disease and Infectious Brochitis virus. **Brazilian Journal of Poultry Science**, v. 8, p. 177-182, 2006.

CAVALCANTE, José Maurício Maciel *et al.* Criopreservação do sêmen ovino em meio diluente à base de água de coco em pó (ACP-102c). **Ciência Animal Brasileira**, v. 15, n 3, p. 344-353, 2014.

CÉSAR, Jorge Miguel Schettino *et al.* Coconut water solutions for the preservation of spleen, ovary, and skin autotransplants in rats. **Transplantation Proceedings**, v. 47, p. 536-44, 2015.

CHANG, Chia-Lin; WU, Rong-Tsun. Quantification of (+)-catechin and (-)-epicatechin in coconut water by LC-MS. **Food Chemistry**, v. 126, n. 2, p. 710-717, 2011.

CHAO, Pei-Chun.; HSU, Cheng-Chin; YIN, Mei-Chin. Anti-inflammatory and anticoagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. **Nutrition & Metabolism**, v. 6, p. 33, 2009.

CHATURVEDI, Ankit. A. *et al.* Ultrapure alginate anti-adhesion gel does not impair colon anastomotic strength. **Journal of Surgical Research**, v. 192, p. 432-439, 2014.

CHIANG, Sarah *et al.* TNP-470 inhibits intraabdominal adhesion formation. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 35, n. 2, p. 189-196, 2000.

CHUMBIMUNI-TORRES, Karin Y.; KUBOTA, Lauro Tatsuo. Simultaneous determination of calcium and potassium in coconut water by a flow-injection method with tubular potentiometric sensors. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 19, p. 225-230, 2006.

CHUNG, Doo Ryeon *et al.* CD4 T cells regulate surgical and postinfectious adhesion formation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 195, n. 11, p. 1471-1478, 2002.

CONDON, Eoghan T. *et al.* Evaluation of postoperative peritoneal adhesion formation following perioperative nicotine administration. **Journal of Surgical Research**, v. 140, p. 135-138, 2007.

DAG, Ahmet *et al.* Soybean oil prevents peritoneal adhesions without impairing colonic anastomotic healing. **Surgical Practice**, v. 19, p. 98-105, 2015.

DAROZ, Luiz Renato Dias *et al.* Prevenção de aderências pericárdicas pós-operatórias com uso de carboximetilquitosana termoestéril. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, v. 23, n. 4, p. 480-487, 2008.

DEBMANDAL, Manisha; MANDAL, Shyamapada. Coconut (*Cocos nucifera* L.: Arecaceae): in health promotion and disease prevention. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, p. 241-247, 2011.

DUNCAN, D. A. *et al.* Prevention of postoperative pericardial adhesions with hydrophilic polymer solutions. **J. Surg. Res.**, v. 45, n. 1, p. 44-49, 1988.

ELKINS, Thomas E. *et al.* Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethyl cellulose in rat. I. **Fertility and Sterility**, v. 41, n. 6, p. 926-928, 1984.

EVANS, Douglas M. *et al.* Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intra-abdominal adhesions. **The American Journal of Surgery**, v. 165, n. 2, p. 229-232, 1993.

FELEMOVICIUS, Isaac *et al.* Prevention of adhesions to polypropylene mesh. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 198, n. 4, p. 543-548, 2004.

FERNANDES, Julio Cesar B. *et al.* Simultaneous determination of chloride and potassium in carbohydrate electrolyte beverages using in array of ion-selective electrodes controlled by a microcomputer. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 11, n. 4, p. 349-354, 2000.

FONSECA, Aluísio M. *et al.* Coconut water (*Cocos nucifera* L.) – A new biocatalyst system for organic synthesis. **Journal of Molecular Catalysis B Enzymatic**, v. 57, n.1-4, p. 78-82, 2009.

**G1. Projeto realiza pesquisa sobre sustentabilidade na produção do coco.**

Disponível em: <https://g1.globo.com/ceara/especial-publicitario/unifor/ensinando-e-aprendendo/noticia/projeto-realiza-pesquisa-sobre-sustentabilidade-na-producao-do-coco.ghtml>. Acesso em: 26 nov. 2017.

GALILI, Yair *et al.* Reduction of surgery induced peritoneal adhesions by methylene blue. **The American Journal of Surgery**, v. 175, n. 1, p. 30-32, 1998.

GANGULY, Sourav. Health benefits of coconut in the Asian cuisines: a review. **Journal of Biological and Chemical Research**, v. 30, n. 2, p. 517-521, 2013.

GAO, Xiang *et al.* Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 2453-2463, 2013.

GE, Liya *et al.* Analysis of cytokinin nucleotides in coconut (*Cocos nucifera* L.) water using capillary zone electrophoresis-tandem mass spectrometry after solid-phase extraction. **Journal of Chromatography A**, v. 1133, p. 322-331, 2006.

HARRIS, Elizabeth S.; MORGAN, Raymond F.; RODEHEAVER, George T. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents. **Surgery**, v. 117, n. 6, p. 663-669, 1995.

HEMADEH, Ossama *et al.* Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. **Surgery**, v. 114, n. 5, p. 907-910, 1993.

HIZLI, Deniz *et al.* Experimental study effect of hypericum perforatum on intraperitoneal adhesion formation in rats. **Archives of Medical Science**, v. 10, n. 2, p. 396-400, 2014.

HOARE, Todd *et al.* Prevention of peritoneal adhesions using polymeric rheological blends. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 3, p. 1187-93, 2014.

HSIAO, George *et al.* Inhibitory activity of kinetin on free radical formation of activated platelets in vitro and on thrombus formation in vivo. **European Journal of Pharmacology**, v. 465, p. 281-7, 2003.

HWANG, Hyo Jun *et al.* All the commercially available adhesion barriers have the same effect on adhesion prophylaxis? A comparison of barrier agents using a newly developed, severe intra-abdominal adhesion model. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 28, p. 1117-1125, 2013.

IZUMI, Yotaro *et al.* Cross-linked poly ( $\gamma$ -glutamic acid) attenuates peritoneal adhesion in a rat model. **Surgery**, v. 141, p. 678-681, 2007.

- JACKSON, José C. *et al.* Changes in chemical composition of coconut (*Cocos nucifera*) water during maturation of the fruit. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 9, n. 84, p. 1049-1052, 2004.
- JUNQUEIRA, Luís Carlos Uchôa; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- KARACA, Turgut *et al.* Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra-abdominal adhesion in a rat. **International Journal of Surgery**, v. 11, n. 1, p. 68-72, 2013.
- KARIMI, Mehrdad *et al.* Effect of silymarin alcoholic extract on surgery-induced intraperitoneal adhesion in rats. **Surgical Practice**, v. 20, p. 27-33, 2016.
- KHAN, Muhammad Nasiruddin *et al.* A study of chemical composition of *Cocos nucifera* L. (coconut) water and its usefulness as rehydration fluid. **Pakistan Journal of Botany**, v. 35, n. 5, p. 925-930, 2003.
- KIM, Jae Young *et al.* Efficacy and safety of hyaluronate membrane in the rabbit cecumabdominal wall adhesion model. **Journal of the Korean Surgical Society**, v. 85, p. 51-57, 2013.
- KURU, Serdar *et al.* The preventive effect of dexmedetomidine against postoperative intra-abdominal adhesions in rats. **International Surgery**, v. 100, p. 87-95, 2015.
- KUTUK, Mehmet Serdar *et al.* Oral tadalafil reduces intra-abdominal adhesion reformation in rats. **Human Reproduction**, v. 27, n.3, p. 733-737, 2012.
- LAUX, Didier *et al.* Ultrasonic evaluation of coconut water shear viscosity. **Journal of Food Engineering**, v. 126, p. 62-64, 2014.
- LAVOR, Carlos Tadeu Bandeira de *et al.* Água de coco em pó (ACP) como meio de conservação do sêmen de capotes (*Numida meleagris*). **Ciência Animal (UECE)**, v. 22, p. 79-81, 2012.
- LEÃO, Danuza Leite *et al.* Efficacious long-term cooling and freezing of *Sapajus apella* semen in ACP-118. **Animal Reproduction Science (Print)**, v. 159, p. 118-123, 2015.
- LIM, Rizal *et al.* Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, v. 13, p. 35-41, 2009.
- LIMA, Gabriela L. *et al.* Short-term storage of canine preantral ovarian follicles using a powdered coconut water (ACP)-based medium. **Theriogenology**, v. 74, p. 146-152, 2010.
- LIN, Heng-Fu *et al.* Hypothermia decreases postoperative intra-abdominal adhesion formation. **The American Journal of Surgery**, v. 208, n. 3, p. 419-24, 2014.

MAGALHÃES, Maria Sônia Felício. **Avaliação do efeito do Dersani e da água de coco liofilizada no modelo cutâneo de cicatrização por segunda intenção em ratos Wistar**. 2007. 178f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

MANDAL, Santi M. *et al.* Identification and structural insights of three novel antimicrobial peptides isolated from green coconut water. **Peptides**, v. 30, n. 4, p. 633-637, 2009.

MAYFIELD, William R. Endoscopic repeat sternotomy. **Heart Surgery Forum**, v. 1, p. 26-29, 1998.

MESQUITA, Franciso José Cabral. **A água de coco em pó (ACP-113up) como meio de lavagem de espermatozoides para uso em técnicas de reprodução humana assistida**. 2017. 55f. Dissertação (Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal) – Universidade Estadual do Ceará, 2017.

MILGALTER, Eli. *et al.* Pericardial meshing: an effective method for prevention of pericardial adhesions and epicardial reaction after cardiac operations. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, v. 90, n. 2, p. 281-286, 1985.

MOREIRA-NETO, José Jeová Siebra. *et al.* Viability of human fibroblasts in coconut water as a storage medium. **International Endodontic Journal**, v. 42, n. 9, p. 827-830, 2009.

MOURA, Ana Virgínia Lopes Reis. **Avaliação da cicatrização de feridas em pé diabético tratadas com bioemulsão à base de água de coco: estudo clínico fase II**. 2017. 81f. Dissertação (Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal) – Universidade Estadual do Ceará, 2017.

MOURA, Camilla Cristhian Gomes *et al.* Potential of coconut water and soy milk for use as storage media to preserve the viability of periodontal ligament cells: an in vitro study. **Dental Traumatology**, v. 30, p. 22-26, 2014.

NUNES, José Ferreira. *et al.* Utilização da água de coco e suas frações ativas na conservação in vitro e avaliação in vivo do sêmen na espécie caprina. **Ciência Animal (UECE)**, v. 2, p. 34, 1996.

NUNES, José Ferreira. Utilização da água de coco como diluidor do sêmen de animais domésticos e do homem. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 22, n. 2, p. 109-112, 1998.

NUNES, José Ferreira; SALGUEIRO, Cristiane Clemente de Mello. A água de coco em pó como diluidor do sêmen de animais domésticos. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 1, n. 1, 2009.

NUNES, José Ferreira; SALGUEIRO, Cristiane Clemente de Mello. Bioprodutos oriundos do processamento da água de coco. *In*: SEMANA INTERNACIONAL DA FRUTICULTURA, FLORICULTURA E AGROINDÚSTRIA, 18, 2011, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: Instituto FRUTAL, 2011.

OHATA, Atsushi. *et al.* Trehalose solution protects mesothelium and reduces bowel adhesions. **Journal of Surgical Research**, v. 191, n. 1, p. 224-230, 2014.

OLIVERIA, Rodrigo Vasconcelos de *et al.* Avaliação de espermatozoides caprinos congelados em meio à base de água de coco em pó (ACP-101) ou TRIS. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 6, n. 6, p. 1295-1302, 2011.

ONCEL, Mustafa *et al.* Comparison of a novel liquid (Adcon-P) and a sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in postsurgical adhesion formation in a murine model. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 46, p. 187-191, 2003.

ONCEL, Mustafa *et al.* The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. **Journal of Surgical Research**, v. 101, p. 52-55, 2001.

OZER, Mustafa Tahir *et al.* Anti-adhesive effects of Budesonide combined with spraygel in a cecal abrasion model: an experimental study. **Journal of Adhesion Science and Technology**, v. 26, n. 24, p. 2719-27, 2012.

PARK, Hee Kyung *et al.* Biomaterials to prevent post-operative adhesion. **Materials**, v. 13, n. 14, p. 2-26, jul. 2020.

PESSOA, Nathalie Ommundsen. **Avaliação cinética do sêmen de pirapitinga (Piaractus brachypomus) congelado em meio à base de água de coco em pó (ACP-104) ou ringer em três meios de ativação.** 2009. 44f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2009.

PETROIANU, George A. *et al.* Green coconut water for intravenous use: trace and minor element content. **Journal of Trace Elements in Experimental Medicine**, v. 17, n. 4, p. 273-282, 2004.

PINHEIRO, Hugo Alves *et al.* Drought tolerance is associated with rooting depth and stomatal control of water use in clones of *Coffea canephora*. **Annals of Botany**, v. 96, n. 1, p. 101-108, 2005.

PRADES, Alexia *et al.* Coconut water preservation and processing: a review. **Fruits**, v. 67, p. 157-571, 2012a.

PRADES, Alexia *et al.* Coconut water uses, composition and properties: a review. **Fruits**, v. 67, n. 2, p. 87-107, 2012b.

PRADO, FláveraCamargo *et al.* Development and evaluation of a fermented coconut water beverage with potential health benefits. **Journal of Functional Foods**, v. 12, p. 489-497, 2015.

PREETHA, Prabhakaran Prabha; DEVI, Vishalakshamma Girija; RAJAMOHAN, Thankappan. Hypoglycemic and antioxidant potential of coconut water in experimental diabetes. **Food & Function**, v. 3, p. 753, 2012.

QUININO, Reynaldo Martins e *et al.* Adhesion prevention in reabsorbable polyethylene glycol hydrogel (Coseal) coated polypropylene mesh in rabbits. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 28, n. 12, p. 807-814, 2013.

RADENAHMAD, Nisaudah *et al.* Young coconut juice significantly reduces histopathological changes in the brain that is induced by hormonal imbalance: a possible implication to postmenopausal women. **Histology & Histopathology**, v. 24, p. 667-674, 2009.

RONDON, Regina Maria Macedo *et al.* Uso da água de coco em pó (ACP) em diferentes temperaturas como diluente de espermatozoides de capote (*Numida meleagris*). **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 9, p. 848-854, 2008.

ROSA, Morsyleide De Freitas; ABREU, Fernando Antonio Pinto de. **Água de coco: método de conservação**. Fortaleza: Embrapa CNPAT/SEBRAE/CE, 2000.

SAHBAZ, Ahmet *et al.* Bromelain: A natural proteolytic for intra-abdominal adhesion prevention. **International Journal of Surgery**, v. 14, p. 7-11, 2015.

SAHIN, Hasan *et al.* Effects of sugammadex on the prevention of postoperative peritoneal adhesions. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 31, p. 463-467, 2015.

SALGUEIRO, Cristiane Clemente de Mello *et al.* Utilização de diluentes à base de água de coco in natura e em pó, na inseminação artificial programada de cabras. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 26, supl. 1, p.156-160, 2002.

SANTOS, Eliardo Silveira *et al.* Uso de biofilmes à base de produtos naturais no tratamento da osteo-radionecrose de cabeça e pescoço. *In: ENCONTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DA UNIFOR*, 15, 2015, Fortaleza. **Anais...** Fortaleza: UNIFOR, 2015.

SANTOS, João L. A. *et al.* Evaluation of chemical constituents and antioxidant activity of coconut water (*Cocos nucifera* L.) and caffeic acid in cell culture. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 85, n. 4, p. 1235-1246, 2013.

SILVA, Artur Emílio Freitas e. **Maturação in vitro de oócitos de caninos domésticos (*Canis familiaris*)**. 2010. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, 2010.

SILVA, Ticiano Franco Pereira da *et al.* Comparação de quatro protocolos anestésicos para a coleta de sêmen por eletroejaculação em gatos domésticos. **Ciência Animal**, v. 18, p. 15-23, 2008.

SOBRAL, Márcia Helena Niza Ramalho. **Avaliação do diluente ocular à base de água de coco na forma em pó, para as vacinas contra o vírus da Bronquite Infecciosa das Galinhas, Doença de Newcastle e Doença Infecciosa da Bolsa pela mensuração da resposta imune humoral em frangos de corte**. 2005.

Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2005.

TAHMASEB, Sedigheh; TAHAMTAN, Mehdi; TAHAMTAN, Yahya. Prevention by rat amniotic fluid of adhesions after laparotomy in a rat model. **International Journal of Surgery**, v. 10, n. 1, p. 16-9, 2012.

TAKAGI, Katsunori *et al.* Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model. **International Journal of Medical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 467-474, 2013.

TAN, Thuan-Chew *et al.* Composition, physicochemical properties and thermal inactivation kinetics of polyphenol oxidase and peroxidase from coconut (*Cocos nucifera*) water obtained from immature, mature and overly-mature coconut. **Food Chemistry**, v. 142, n. 121-128, 2014.

TAZIMA, Maria de Fátima G. S.; VICENTE, Yvone Avalloni de Moraes A.; MORIYA, Takashi. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 41, n. 3, p. 259-264, 2008.

TÜRKOGLU, Aziz *et al.* Effect of intraperitoneal curcumin instillation on postoperative peritoneal adhesions. **Medical Principles and Practice**, v. 24, p. 153-158, 2015.

UCHOA, Daniel Couto *et al.* Criopreservação de sêmen e inseminação artificial em cães. **Ciência Animal**, v. 22, p. 132-142, 2012.

VIGLIAR, Renata; SDEPANIAN, Vera L.; FAGUNDES-NETO, Ulysses. Perfil bioquímico da água de coco. **Jornal de Pediatria**, v. 82, p. 308-312, 2006.

VIVEIROS, Ana T. M. *et al.* Motility and fertility of the subtropical freshwater fish streaked prochilod (*Prochilodus lineatus*) sperm cryopreserved in powdered coconut water. **Theriogenology**, v. 74, p. 551-556, 2010.

WHANG, Susan H. *et al.* In search of the best peritoneal adhesion model: comparison of different techniques in a rat model. **Journal of Surgical Research**, v. 167, p. 245-250, 2011.

YANG, Bing *et al.* Prevention of post-surgical abdominal adhesions by a novel biodegradable thermosensitive PECE hydrogel. **BMC Biotechnology**, v. 10, p. 65, 2010.

YILDIZ, Turan *et al.* Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. **International Journal of Surgery**, v. 15, p. 17-22, 2015.

YUAN, Fang *et al.* Effect of carbodiimide-derivatized hyaluronic acid gelatin on preventing postsurgical intra-abdominal adhesion formation and promoting healing in a rat model. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 104A, p. 1175-1781, 2016.

ZAVALA-RODRIGUEZ, Juan M. *et al.* Oxychlorine species suppress postsurgical adhesions in rats. **Journal of Surgical Research**, v. 186, p. 164-169, 2014.

ZHANG, Hui *et al.* Evaluation of ligustrazine on the prevention of experimentally induced abdominal adhesions in rats. **International Journal of Surgery**, v. 21, p. 115-121, 2015.

ZHANG, Lijian *et al.* Inhibiting effect of electroacupuncture at Zusanli on early inflammatory factor levels formed by postoperative abdominal adhesions. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 5, 2014.