

**HENRI CHAPLIN RIVOIRE**

**EFEITOS A LONGO PRAZO DA APLICAÇÃO DE  
ADESIVOS CIRÚRGICOS NA PERVIDEIDADE DE TUBAS  
UTERINAS DE COELHAS.**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina,  
para a obtenção do Título de Doutor em  
Ciências.

**SÃO PAULO**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Rivoire, Henri Chaplin

**Efeitos a longo prazo da aplicação de adesivos cirúrgicos na perviedade de tubas uterinas de coelhas.**/ Henri Chaplin Rivoire. – São Paulo, 2006.  
xxvi, 128f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.  
Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Experimentação.

The long-term effects of the surgical adhesives application in the patency of rabbits uterine tubes.

1. Tubas uterinas. 2. Esterilização reprodutiva. 3. Adesivos. 4. Coelhos.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
UNIFESP-EPM**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIRURGIA E EXPERIMENTAÇÃO**

**COORDENADOR : PROF. DR. JOSÉ LUIZ MARTINS**

**TESE DE DOUTORADO**

**AUTOR:** Henri Chaplin Rivoire

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Djalma José Fagundes

**TÍTULO :** Efeitos a longo prazo da aplicação de adesivos cirúrgicos na perviedade de tubas uterinas de coelhas.

**BANCA EXAMINADORA – MEMBROS EFETIVOS:**

1 - Presidente : Prof. Dr. Djalma José Fagundes

Título : Professor Adjunto da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da UNIFESP-EPM - SP.

2 – Prof. Dr. Edmund Chada Baracat

Título : Professor Titular, Livre-Docente, do Departamento de Ginecologia da Universidade de São Paulo – SP.

3 – Prof. Dr. Caio Parente Barbosa

Título : Professor Adjunto da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC – SP.

4 – Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Título : Professor Adjunto, Livre-Docente, do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – RS.

5 – Prof. Dr. Manuel de Jesus Simões

Título : Professor Titular, Livre-Docente, do Departamento de Morfologia da UNIFESP-EPM - SP.

**MEMBROS SUPLENTE:**

1 – Prof. Dr. Murched Omar Taha

Título : Professor Afiliado, Livre-Docente, da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da UNIFESP-EPM, SP.

2- Profa. Dra. Sandra Crippa Brandão

Título : Professora Adjunta do Departamento de Cirurgia da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS.

Algo só é impossível  
Até que alguém duvide,  
E acabe provando  
O contrário.

Albert Einstein

## DEDICATÓRIA

A **DEUS** que nos fez homens e nos deu dons que nos levam pela vida e que nos proporcionam novas descobertas, impelidos por nossa vontade de saber e pelo florescer de nosso espírito científico, e que nos permite conhecer do que somos capazes.

A meu avô **ALBERTO CHAPLIN**, incentivador de toda minha formação e que me mostrou, dentro da sua humildade, da sua dignidade e imensa sabedoria, o significado da palavra vida e de como vivê-la honradamente (*in memorian*).

A meu pai **HARRI**, que teve seu convívio comigo ceifado muito precocemente, mas que é a origem do meu desenvolvimento e o estímulo constante de meu aprendizado e que tenho certeza está sempre ao meu lado mostrando que minha capacidade pode ser maior do que penso (*in memorian*).

A minha mãe **ELDA**, que dentro de sua experiência profissional e limitação física, sempre me incentivou e apoiou para o aprendizado, e não poupou esforços para o meu crescimento e para minha evolução como homem e como profissional (*in memorian*).

As minhas filhas **NOREEN e CAROLINE**, seres maravilhosos, que me ensinam a missão de ser pai, amigo e profissional, diariamente, transformaram-se no sol de minhas tempestades, simplesmente me amando e apoiando, mesmo na minha ausência quase que constante, tentando entender e aceitar o meu dia a dia. Amo muito vocês. Obrigado por estarem sempre ao meu lado.

A **MARILENE**, companheira, amiga, confidente, por seu amor, compreensão e apoio constante, falando muito alto mesmo com o seu silêncio nas horas em que continuar era preciso, mesmo frente aos descasos e agruras de nossas vidas, tornando simples as coisas complicadas. Obrigado por estares em minha vida.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao Professor Doutor **DJALMA JOSÉ FAGUNDES**, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina e meu Orientador, o meu agradecimento especial.

Por ter promovido minha iniciação na pesquisa, por ter colocado toda a sua sapiência e conhecimento ao meu dispor.

Por ter acreditado nesta minha nova proposta de trabalho, por ter incentivado meu estudo, por ter escutado meus anseios, por ter acompanhado atenciosamente e orientado o meu desenvolvimento como pesquisador.

Pelas palavras e intervenções corretas em minhas horas incertas, pelo seu respeito e amizade sincera, pela sua inteligência notável, e por aceitar-me como seu orientando, proporcionando que me desenvolvesse dentro de uma ciência correta e norteada pela seriedade da pesquisa, onde o estudo prevalece sobre dúvidas e divagações.

Sua dedicação e sua didática, além de seu grande conhecimento, intensificaram em mim o gosto pela docência, fazendo com que dedicasse mais tempo ao ensino e também à pesquisa.

Meu Professor, sua orientação, seu exemplo, sua fidelidade ao ensino e à pesquisa fez com que nos tornássemos mais do que o binômio professor-aluno, nos fez amigos, quero deixar aqui meu reconhecimento e o meu muito obrigado!

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus **colegas da Pós-graduação** por sua participação em nossas reuniões, suas críticas, suas avaliações, fazendo engrandecer o trabalho de todos nós e aprimorando nossas pesquisas a cada nova reunião.

Ao Professor Doutor **VINICIUS DUVAL DA SILVA**, Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina e Coordenador de Patologia e Radiações da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pelo preparo das peças e pela realização do estudo morfométrico computadorizado digitalizado desta pesquisa, assim como de todos os detalhes histológicos, e que me mostrou ao microscópio os resultados deste trabalho de pesquisa.

Ao Professor Doutor **ÁLVARO PETRACCO**, Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e diretor do Fertilitat, por ter feito com que aprendesse a arte de manusear e conhecer cateteres, indicando as diversas técnicas do seu uso.

Ao Professor Mestre **VICENTE MARIANO DA SILVA PIAS**, Professor Titular e Presidente da Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, por ter avaliado e autorizado a execução da minha pesquisa, colocando toda a estrutura necessária a minha disposição, demonstrando seu espírito científico e admiração pelo desenvolvimento de trabalhos sérios.

A Professora Doutora **SUSI HELIENE LAUZ MEDEIROS**, Professora Adjunta da Disciplina de Anatomia do Departamento de Cirurgia da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, grande conhecedora do manuseio de animais de experimentação e fiel colaboradora, sempre colocando seu conhecimento e experiência ao meu dispor.



Ao Biólogo **JULIO CÉSAR REIS DANIELSKI**, servidor federal, técnico-administrativo e Chefe do Biotério da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, por ter produzido a quantidade necessária de animais para esta pesquisa e ter permitido a permanência dos animais neste local.

Ao Técnico de Enfermagem **TOMAS JEFFERSON NOGUEIRA FERRARI**, servidor federal, técnico-administrativo da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, por ter preparado e cuidado de todo o material utilizado no trabalho, proporcionando que nada faltasse durante os procedimentos, demonstrando seu grande interesse pela pesquisa e pelo aprendizado em cirurgia experimental, por ter mostrado todo seu desprendimento em prol da ciência, por ter deixado de estar no convívio familiar para me acompanhar e auxiliar em todos os procedimentos, não importando o dia ou a hora em que eles ocorressem.

Ao Auxiliar de Veterinária e Zootecnia **EDGAR SILVA DA ROSA**, servidor federal, técnico-administrativo da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, por ter preparado os animais para os procedimentos operatórios e por ter auxiliado nos acasalamentos dos mesmos, além de ter auxiliado em todos os controles.

A Médica Veterinária **MARIA DO CARMO TRAVERSI** (*in memoriam*), servidora federal, técnica-administrativa da Fundação Universidade Federal do Rio Grande – RS, por ter acompanhado os animais durante o período de adaptação, por ter participado do pré, trans e pós-operatório até a eutanásia, por ter ensinado técnicas de manuseio de pequenos animais, mas que teve seu convívio conosco interrompido e não pode acompanhar o resultado desta pesquisa, mas que, tenho certeza, está ao lado de Deus, torcendo para que a conclusão do trabalho seja satisfatória e possa contribuir para o desenvolvimento da ciência.

A Estaticista **SANDRA MALAGUTTI**, que colocou todo seu conhecimento ao meu dispor, e para a qual coloquei uma infinidade de dados e tabelas, e pedi que analisasse, tornando possível a conclusão deste trabalho com sua criteriosa análise estatística.

Ao Professor Mestre **SERGIO BIGOLIN**, Professor Assistente de Obstetrícia da Universidade Regional Integrada de Erechim – RS, que acreditou nesta proposta de pesquisa, dentro das linhas de pesquisa do Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Experimentação do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, e deu continuidade ao trabalho com animal filogeneticamente superior, demonstrando cientificamente a validade de nossa proposta, que desenvolveu um trabalho exemplar e tornou-se um pesquisador consciente e interessado em novas técnicas e resultados.

Ao Professor Mestre **LEANDRO JOSÉ RECKERS**, Professor Assistente de Ortopedia da Universidade Católica de Pelotas – RS, que além de colegas, no decorrer destes anos de estudo, nos tornamos amigos, sempre atento e prestativo quando de minhas dúvidas, e que também se tornou um grande pesquisador.

A Especialista em Informação em Saúde **ROSELY DE FÁTIMA PELLIZZON**, servidora federal, da Bireme, da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – SP, que me ensinou a arte de navegar entre bases de dados científicos, e que contribuiu de maneira singela e carinhosa para que as revisões bibliográficas fossem realizadas com todos os critérios e pormenores que uma pesquisa exige.

As secretárias **ELAINE MARIA ALVES BAZZI DANTAS**, **ADRIANA BAZZI** e **VALDELICE JUSTINIANO SOARES** pela sua dedicação a nós, Pós-graduandos, sempre solícitas e prestativas, sabendo lidar com nossos anseios e angustias, desenvolvendo um trabalho altamente qualificado e digno de nosso reconhecimento e agradecimento.

Ao **Laboratório B.BRAUN**, que avaliando a pesquisa anterior, forneceu o adesivo cirúrgico sintético para a realização e o desenvolvimento deste trabalho.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Quadro demonstrando a distribuição dos animais nos grupos e subgrupos.....	6
Figura 2-	Foto mostrando o cabo de fibra ótica (FO), ótica de 4mm/30° (OT) e microcâmara digital (MC).....	9
Figura 3-	Foto da torre para a videovaginoscopia, onde se visibiliza o Monitor (MO), Microhisteroflator (M), Processador de Imagens (PI), Fonte de Luz Xenon (X).....	10
Figura 4-	Foto da videovaginoscopia mostrando óstio uterino direito (OUD) e óstio uterino esquerdo (OUE).....	11
Figura 5-	Foto mostrando cateter 5F (A) e cateter 2,5F (B).....	11
Figura 6-	Foto do controle fluoroscópico demonstrando a cateterização do istmo tubário direito (seta).....	12
Figura 7-	Foto do cateter 5F com cateter 2,5F em seu interior (C) introduzido no óstio uterino direito (OUD).....	12
Figura 8-	Foto mostrando os frascos com os componentes isolados para a preparação do adesivo de fibrina.....	14
Figura 9-	Foto mostrando o preparo da mistura, dois a dois, dos componentes para a formação do adesivo de fibrina.....	14
Figura 10-	Foto mostrando conjunto para aplicação do adesivo de fibrina após aspiração do conteúdo dos frascos, conforme a cor de cada frasco....	15
Figura 11-	Foto mostrando as embalagens do adesivo cirúrgico de Gelatina-Resorcina-Formaldeído.....	15
Figura 12-	Foto da embalagem do adesivo cirúrgico de n-butil-2-cianoacrilato..	16
Figura 13-	Foto mostrando cateter 5F (A), cateter 2,5F (B), adesivo cirúrgico polimerizado no interior do cateter (C), escala de 1cm (D).....	16
Figura 14-	Foto do sistema de injeção de ar e aferição da pressão para o teste de perviedade. Manômetro para medir a pressão em mmHg (MA), seringa de 20mL para injeção de ar (S1) e de 10mL (S2) para inflar balonete (B), cateter de 2 vias (C).....	18

Figura 15-	Foto dos cateteres introduzidos no corpo uterino direito (CUD) e no corpo uterino esquerdo (CUE) para o teste de perviedade <i>in vitro</i> .....	19
Figura 16-	Foto demonstrando o Teste de Pressão de Rompimento. Sendo visibilizados: cateteres (C), útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).....	19
Figura 17-	Quadro mostrando o escore utilizado para a classificação dos graus de processo inflamatório.....	21
Figura 18-	Foto mostrando local presumível da cateterização (setas) em animal do Grupo SIMU – trinta dias, tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).....	50
Figura 19-	Foto mostrando bolhas de ar no teste de perviedade (setas) e tuba uterina distendida (TU) em animal do Grupo SIMU – trinta dias, útero (UT).....	50
Figura 20-	Foto mostrando o local presumível da cateterização (seta) em animal do Grupo SIMU – noventa dias, útero (UT).....	51
Figura 21-	Foto mostrando o teste de perviedade com bolhas de ar (setas) no líquido e tuba uterina (TU) distendida em animal do Grupo SIMU – noventa dias, útero (UT).....	51
Figura 22-	Foto mostrando o local presumível da cateterização (setas) em animal do Grupo SIMU – cento e oitenta dias.....	52
Figura 23-	Foto mostrando bolha de ar nas fimbrias (seta) em animal do Grupo SIMU – cento e oitenta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).....	52
Figura 24-	Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo de fibrina (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI –trinta dias.....	53
Figura 25-	Foto mostrando o teste de perviedade com presença de bolha de ar (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI – trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE) e cateter (C).....	53

Figura 26-	Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo da fibrina (setas) em animal do Grupo Experimento FIBRI – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).....	54
Figura 27-	Foto mostrando a saída de bolhas de ar (seta) nas fimbrias no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento FIBRI – noventa dias. Útero direito (D), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).....	54
Figura 28-	Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo de fibrina (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI – cento e oitenta dias.....	55
Figura 29-	Foto mostrando bolhas de ar nas fimbrias no teste de perviedade (setas) em animal do Grupo Experimento FIBRI – cento e oitenta dias.....	55
Figura 30-	Foto mostrando processo inflamatório intenso com lesões evidentes da tuba uterina (setas) ocasionado pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído (setas) em animal do Grupo Experimento GRF – trinta dias.....	56
Figura 31-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento GRF – trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).....	56
Figura 32-	Foto mostrando processo inflamatório intenso (setas) ocasionado pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído em animal do Grupo Experimento GRF – noventa dias.....	57
Figura 33-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento GRF – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE).....	57

Figura 34-	Foto mostrando processo inflamatório com necrose (seta) na junção útero-tubária ocasionada pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído em animal do Grupo Experimento GRF – cento e oitenta dias.....	58
Figura 35-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento GRF – cento e oitenta dias. Útero direito (D), cateter (C).....	58
Figura 36-	Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (seta) em animal do Grupo Experimento BUTIL – trinta dias.....	59
Figura 37-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL – trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).....	59
Figura 38-	Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (setas) em animal do Grupo Experimento BUTIL – noventa dias.....	60
Figura 39-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).....	60
Figura 40-	Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (seta) em animal do Grupo Experimento BUTIL – cento e oitenta dias.....	61
Figura 41-	Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL – cento e oitenta dias. Útero direito (UD), tuba uterina direita (TUD), ovário direito (OD), cateter (C).....	61
Figura 42-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. Luz tubária (LT), mucosa tubária (MUC), miosalpinge (MIO). (HE-5X).....	62

Figura 43-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos noventa dias de observação e que teve uma gestação neste período. Notar a discreta hiperemia (H) da mucosa. (HE-50X).....	62
Figura 44-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos cento e oitenta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Mucosa (MUC), miosalpinge (MIO). (HE-40X).....	63
Figura 45-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de fibrina, de um animal do GEFIBRI, aos trinta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Lúmen tubário (LT), mucosa (MUC). (HE-20X).....	63
Figura 46-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina de um animal do GEFIBRI, aos noventa dias de observação, sobre o local da aplicação do adesivo de fibrina. Notar a formação de granuloma tipo corpo estranho (G) junto à lâmina própria (LP) da tuba uterina. (HE-200X).....	64
Figura 47-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de fibrina, em um animal do GEFIBRI, aos cento e oitenta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Mucosa (MUC), miosalpinge (MIO). (HE-50X).....	64
Figura 48-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos trinta dias de observação. Notar o intenso processo inflamatório. Eosinófilos (EO). (HE-400X).....	65
Figura 49-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Notar a congestão (CO) e a fibrose (FI). (HE-50X).....	65

Figura 50-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Notar a fibrose (FIB) intensa da lâmina própria. (HE-100X).....	66
Figura 51-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local de aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos cento e oitenta dias de observação. Notar a extensa área de fibrose (FIB) invadindo e destruindo a camada muscular. (HE-50X).....	66
Figura 52-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos trinta dias de observação. Mostrando polimorfonucleares (PM) no lúmen tubário (LT), em um único animal. (HE-100X).....	67
Figura 53-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos noventa dias de observação. Mostrando a mucosa tubária (MUC) com discreto achatamento. (HE-50X).....	67
Figura 54-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. Mostrando o polímero formado pelo adesivo (ADE) no lúmen tubário (LT), mucosa (MUC) e miosalpinge (MIO). (HE-20X).....	68
Figura 55-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, em um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge (MIO). (HE-50X).....	68
Figura 56-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de fibrina, em um animal do GEFIBRI, aos cento e oitenta dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge. (HE-100X).....	69



Figura 57-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge (MIO). Notar a fibrose da lâmina própria (fibrose). (HE-50X).....	69
Figura 58-	Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos noventa dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge (MIO). (HE-100X).....	70
Figura 59-	Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. (FA-400X).....	70
Figura 60-	Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEFIBRI, aos noventa dias de observação. (FA-400X).....	71
Figura 61-	Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GE-GRF, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X).....	71
Figura 62-	Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X).....	72

Figura 63- Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X)..... 72

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do diâmetro tubário dos animais divididos segundo o lado nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias)....	29
Tabela 2-	Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	29
Tabela 3-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do diâmetro tubário dos animais divididos nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	30
Tabela 4-	Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) dentro de cada grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	30
Tabela 5-	Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	31
Tabela 6-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) da mucosa das tubas uterinas dos animais divididas segundo o lado e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	33
Tabela 7-	Distribuição da significância estatística na comparação entre lados da espessura (mm) da mucosa nos subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	34
Tabela 8-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) da mucosa das tubas uterinas dos animais divididos segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	34
Tabela 9-	Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) da mucosa entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	35

Tabela 10-	Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) da mucosa entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	35
Tabela 11-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) do miosalpinge dos animais divididos segundo o lado e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	37
Tabela 12-	Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	38
Tabela 13-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) do miosalpinge dos animais divididos segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	38
Tabela 14-	Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	39
Tabela 15-	Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	39
Tabela 16-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa dos animais divididos segundo o lado e grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	41
Tabela 17-	Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	42
Tabela 18-	Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa dos animais divididos segundo o grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	42

Tabela 19-	Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	43
Tabela 20-	Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	43
Tabela 21-	Distribuição das tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório segundo o lado e grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	45
Tabela 22-	Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre lados em cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	46
Tabela 23-	Distribuição das tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório divididas segundo o grupo de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	46
Tabela 24-	Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	47
Tabela 25-	Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	48

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 30 dias de observação.....	23
Gráfico 2-	Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 90 dias de observação.....	24
Gráfico 3-	Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 180 dias de observação.....	24
Gráfico 4-	Distribuição da porcentagem de presença ou ausência de gestações nos animais dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	26
Gráfico 5-	Distribuição da porcentagem de perviedade das tubas uterinas dos animais dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).....	28
Gráfico 6-	Distribuição da média e desvio-padrão dos diâmetros tubários (cm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	32
Gráfico 7-	Distribuição da média e desvio-padrão da espessura da mucosa (mm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	36
Gráfico 8-	Distribuição da média e desvio-padrão da espessura do miosalpinge (mm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	40
Gráfico 9-	Distribuição da média e desvio-padrão da densidade óptica total (absorbância) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).....	44
Gráfico 10-	Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 30 dias.....	48

Gráfico 11-	Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 90 dias.....	49
Gráfico 12-	Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 180 dias.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BIREME = Biblioteca Regional de Medicina

cm = centímetro (s)

COBEA = Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

dp = desvio padrão

D = direita

DNA = Ácido Desoxirribonucléico

E = esquerda

EUA = Estados Unidos da América do Norte

F = French

FA = coloração pela Fucsina Ácida

FURG = Fundação Universidade Federal do Rio Grande

g = grama (s)

° = grau

GEBUTIL = Grupo Experimento Butil

GEFIBRI = Grupo Experimento Fibrina

GE-GRF = Grupo Experimento GRF

GRF = Gelatina-Resorcina-Formaldeído

GSIMU = Grupo Simulado

HE = coloração pela Hematoxilina-Eosina

Kg = quilograma (s)

m = metro (s)

µg = micrograma (s)

µm = micrômetro (s)

mg = miligrama (s)

mL = mililitro (s)

mm = milímetro (s)

mmHg = milímetro (s) de Mercúrio

N = número de tubas uterinas no estudo

n = número de tubas uterinas nos subgrupos

OMS = Organização Mundial de Saúde



ONU = Organização das Nações Unidas

PNDS = Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde

PUC = Pontifícia Universidade Católica

% = por cento

RS = Rio Grande do Sul

SIH/SUS = Sistema de Informações Hospitalares/Sistema Único de Saúde

UI = Unidade Internacional

UIC = Unidade Inibidora de Calicreína

UNIFESP-EPM = Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina

X = vez (es)

## RESUMO

**Objetivo:** estudar aspectos morfométricos e da perviedade tubária em coelhas, submetidas à obstrução, transvaginal, com adesivos à base de fibrina, gelatina-resorcina-formaldeído ou cianoacrilato. **Métodos:** 57 coelhas (n=114 tubas uterinas), albinas, New Zealand, férteis, foram randomizadas em 4 grupos. Grupo I (n=24 tubas uterinas) foi o Grupo Simulado onde só foi realizado cateterismo tubário; Grupo II (n=30 tubas uterinas) recebeu 0,25mL de adesivo de fibrina em cada tuba; Grupo III (n=30 tubas uterinas) recebeu 0,25mL de adesivo de gelatina-resorcina-formaldeído; Grupo IV (n=30 tubas uterinas) teve a colocação de 0,25mL de adesivo de n-butil-2-cianoacrilato. Cada grupo foi redistribuído para observação por 30, 90 e 180 dias, à direita e à esquerda. As coelhas foram acasaladas 2 vezes por semana com machos que tinham acasalado anteriormente e tido gestações. Foi avaliado o peso e as gestações, e após a eutanásia foram analisados: cavidade abdominal para detectar falhas técnicas, perviedade tubária *in vitro* (Teste de Pressão de Rompimento até 40mmHg), morfometria do diâmetro tubário (cm), da mucosa e do miosalpinge (mm), densidade óptica total da mucosa e processo inflamatório. A análise estatística comparou os lados direito e esquerdo qualitativamente pelo Teste de McNemar e quantitativamente pela Prova de Wilcoxon; os subgrupos de tempo e os grupos foram avaliados qualitativamente pela Generalização do Teste Exato de Fischer e quantitativamente pela Prova de Kruskal-Wallis, e as diferenças foram localizadas pelo Teste de Comparações Múltiplas de Dunn. O nível de significância adotado foi de 0,05 ( $\alpha \leq 5\%$ ) e valores significantes foram assinalados por asterisco. **Resultados:** Não houve falhas técnicas detectáveis, todas as tubas dos Grupos I e II estavam pervias nos tempos do estudo, o que não ocorreu com as tubas dos Grupos III e IV. Ocorreu gestação em 100% animais do Grupo I e em 83,3% do Grupo II (exceto em 5 úteros em 30 dias no Grupo II) e não houve gestação em nenhum dos Grupos III e IV. A análise dos pesos mostrou variação significativa no Grupo III, em que todos os animais apresentaram peso final ( $3.550 \pm 550g$ ) menor que o peso inicial ( $4.050 \pm 850g$ ), em decorrência da toxicidade do adesivo de GRF. A morfometria mostrou aumento significativo da mucosa (médias de 0,300-0,430-0,447mm aos 30-90-180 dias respectivamente) e do miosalpinge (médias de 0,442-0,721-0,853mm aos 30-90-180 dias respectivamente) das tubas do Grupo IV que foi relacionado a tentativa de expulsar o adesivo sintético. A densidade óptica total da mucosa mostrou aumento significativo no Grupo III, no subgrupo de 180 dias com média de 0,317, enquanto nos subgrupos de 30 e 90 dias a média foi de 0,300 e 0,287 respectivamente, em virtude da hiperplasia celular desencadeada pela ação lesiva do adesivo de GRF. O processo inflamatório mostrou cronicidade no Grupo III com 180 dias (40% de inflamação leve, 50% de inflamação moderada e 10% de inflamação acentuada). **Conclusões:** O adesivo de fibrina não obstruiu as tubas, foi absorvido e não produziu alterações morfológicas nas tubas. O adesivo de GRF obstruiu as tubas, foi absorvido e produziu alterações morfológicas importantes na mucosa e miosalpinge das tubas. O adesivo de n-butil-2-cianoacrilato obstruiu as tubas impedindo a gestação, não foi absorvido e não provocou alterações qualitativas relevantes na mucosa das tubas uterinas, embora tenha alterado as espessuras da mucosa e miosalpinge.

## ABSTRACT

**Objective:** to morphometric aspects study and of the patency of rabbits uterine tubes, submitted to the obstruction, by transvaginal approach, with stickers to the fibrin, gelatin-resorcin-formaldehyde or cyanoacrylate. **Methods:** 57 rabbits (n=114 uterine tubes), albino, New Zealand, fertile, were randomized in 4 groups. Group I (n=24 uterine tubes) it was the Simulated Group where catheterization only was accomplished; Group II (n=30 uterine tubes) it received 0,25mL of fibrin glue in each tube; Group III (n=30 uterine tubes) it received 0,25mL of gelatin-resorcin-formaldehyde glue; Group IV (n=30 uterine tubes) had the placement of 0,25mL of n-butyl-2-cyanoacrylate glue. Each group was subdivided for observation for 30, 90 and 180 days, and the right and the left. The rabbits were coupled 2 times a week with males that had coupled previously and had gestations. It was evaluated the weight and the gestations, and after the euthanasia they were analyzed: abdominal cavity to detect technical flaws, tubal patency in vitro (Test of Pressure of Breaking up to 40mmHg), morphometrics of the tubal diameter (cm), of the mucous membrane and of the miosalpinge (mm), density optical total of the mucous membrane and lawsuits. The statistical analysis compared the right and left sides qualitatively for the Test of McNemar and quantitatively for the Proof of Wilcoxon; the subgroups of time and the groups were appraised qualitatively for the Generalization of Fischer's Exact Test and quantitatively for the Proof of Kruskal-Wallis, and the differences were located for the Test of Multiple Comparisons of Dunn. Was the level of adopted significance of 0,05 ( $\alpha \leq 5\%$ ) and were significant values marked for asterisk. **Results:** There were not technical flaws detected, all of Groups I and II were tubal patency in the times of the study, what didn't happen with the tubes of the Groups III and IV. It happened gestation in 100% animals of the Group I and in 83,3% of the Group II (except in 5 uterus in 30 days in the Group II) and there was not gestation in none of the Groups III and IV. The analysis of the weights showed significant variation in the Group III, in that all animals presented smaller final weight ( $3.550 \pm 550g$ ) than the initial weight ( $4.050 \pm 850g$ ), due to the toxicity of the GRF glue. The morphometry showed significant increase of the mucous membrane (means of 0,300-0,430-0,447mm averages to the 30-90-180 days respectively) and of the miosalpinge (means of 0,442-0,721-0,853 averages to the 30-90-180 days respectively) of the tubes of the Group IV that it was related the attempt of expelling the synthetic glue. The density optical total of the mucous membrane showed significant increase in the Group III, in the subgroup of 180 days with average of 0,317, while in the subgroups of 30 and 90 days the average was of 0,300 and 0,287 respectively, because of the cellular hyperplasy unchained by the harmful action of the GRF glue. The lawsuits showed chronicity in the Group III with 180 days (40% of light inflammation, 50% of moderate inflammation and 10% of accentuated inflammation). **Conclusions:** The fibrin glue didn't obstruct the tubes, it is absorbed and it doesn't produce morphologic alterations in the tubes. The GRF glue obstructed the tubes, it was absorbed and it produced important morphologic alterations in the mucous membrane and miosalpinge of the tubes. The n-butyl-2-cyanoacrylate glue obstructed the tubes impeding the gestation, it was not absorbed and it didn't provoke qualitative alterations in the mucous membrane of the uterine tubes, although it has altered the thickness of the mucous membrane and miosalpinge.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
3. MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	23
5. DISCUSSÃO.....	73
6. CONCLUSÕES.....	92
7. REFERÊNCIAS.....	93
8. NORMAS ADOTADAS.....	104
APÊNDICE.....	105

## 1. INTRODUÇÃO

A ligadura tubária é método justificável e aplicável na estratégia de planejamento familiar, sendo regulamentada por normas previstas na Constituição, no Código Penal e Civil Brasileiro e no Código de Ética Médica, conduta esta de Notificação Compulsória ao Sistema Único de Saúde<sup>1</sup>.

A Organização das Nações Unidas (ONU) declara que o planejamento da família, o número de filhos e o espaço interpartal constituem “direito humanos” e, em decorrência disto, pode o indivíduo dispor de seu próprio corpo e decidir de qual maneira realizará a contracepção. Portanto, Saúde Reprodutiva é conceituada como um estado de bem estar completo, físico, mental e social, e não simplesmente a ausência de enfermidade, em todas as áreas do sistema reprodutivo e seus processos de funcionamento<sup>2</sup>.

A Saúde Reprodutiva implica em que as pessoas sejam capazes de ter uma vida sexual satisfatória e segura, que tenham a capacidade de reproduzir-se e a liberdade de decidir quando e quantas vezes. Implícito a esta última condição é um direito do homem e da mulher ter acesso a métodos de controle da natalidade, seguros, efetivos e aceitáveis, e terem o direito ao acesso dos serviços de saúde que lhes proporcionem a possibilidade de realizar o desejo de ter um filho saudável.

Os múltiplos modos de contracepção variam de acordo com os diversos países. No Japão predomina o condom e os métodos tradicionais. Nos Estados Unidos da América do Norte um terço dos casais utiliza a esterilização cirúrgica. Na China também ocorre o predomínio da esterilização cirúrgica. De acordo com estudo realizado em 1974 nas mulheres porto-riquenhas entre 30 e 34 anos, cerca de 30% delas haviam sido esterilizadas cirurgicamente<sup>2</sup>.

O uso de métodos contraceptivos, por mulheres em idade fértil, que era de 9% nos anos sessenta nos países em desenvolvimento subiu para 51% nos anos noventa, enquanto na América Latina subiu de 14% para 60%. A prevalência mundial de esterilização feminina em 1983 era de 26% e, já em 1987, era de 29%. Das mulheres latino-americanas 23,2% delas preferem a esterilização para prevenir a gravidez<sup>2</sup>.

De acordo com a Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS-1996), 40,2% das mulheres casadas, entre 15 e 49 anos, encontravam-se esterilizadas cirurgicamente, e em 21% delas a esterilização foi realizada antes dos 25 anos. Também mostrou, que a esterilização feminina consistiu em 52% de todos os métodos contraceptivos utilizados, e a pílula anticoncepcional foi usada por 27% da população feminina<sup>3</sup>.

No Brasil, a esterilização, na sua grande maioria, tem sido realizada por ocasião do parto (74%) e 71% de todos os procedimentos foram feitos no setor público, promovendo, desta maneira, a elevação do índice de partos operatórios<sup>3</sup>. Visando o planejamento familiar e promover a saúde reprodutiva, diminuindo assim a incidência de operações cesarianas eletivas e desnecessárias, foi aprovada a Lei Federal nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996<sup>4,5</sup>, e incluída pela Secretaria de Assistência à Saúde, por meio da Portaria nº 144, de 20 de novembro de 1997, na Tabela do Sistema de Informações Hospitalares, do Sistema Único de Saúde - SIH/SUS<sup>6</sup> – tornando, desta maneira, a ligadura das tubas uterinas, um procedimento legal de planejamento familiar no Brasil. É necessário que a mulher tenha capacidade civil plena, tenha mais de 25 anos de idade com, no mínimo, dois filhos e esteja fora do ciclo grávido-puerperal, sendo observado um período mínimo de 60 (sessenta) dias entre a manifestação da vontade e a realização do ato operatório<sup>4,5,6</sup>.

Em 2004 foram realizadas 38.276 ligaduras tubárias e vasectomias na rede hospitalar pública brasileira. O Ministério da Saúde por meio da Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos, tem como meta aumentar em 50%, até 2007, o número de serviços de saúde credenciados para a realização destes procedimentos de esterilização<sup>7</sup>. Assim, a esterilização tubária além de atender as necessidades do casal é também uma busca de solução na área de saúde coletiva. Portanto, a procura de métodos mais eficazes, de baixo custo, de rápida e fácil execução, com morbidade pós-operatória inexpressiva (dor pélvica, diminuição do desejo sexual, distúrbios menstruais, psicoses pós-esterilização), é um ideal a ser buscado.

A esterilização cirúrgica demanda um tempo de espera com entraves burocráticos e disponibilidade de leitos para sua realização, ocorrendo novas gestações em torno de 8% durante o tempo de espera<sup>8</sup>. Em mulheres de nível educacional e social mais baixo foi detectado um maior número de gestações. Por outro lado as primigestas

precoces que foram esterilizadas em idades mais jovens do que mulheres com nível educacional e social mais alto. Estas desigualdades, em torno da reprodução, encontram-se fortemente associadas com gravidez na adolescência e baixo nível de conhecimento sobre métodos contraceptivos. As variações das políticas governamentais que refletem sobre as práticas dos profissionais e serviços de saúde, também interferem na reprodução<sup>9,10</sup>.

O Brasil, como um país em desenvolvimento, e pelas condições sócio-econômicas da população, necessita procurar o desenvolvimento de técnicas operatórias de fácil e rápida execução, de baixa morbidade e com segurança comprovada, com uma relação custo-benefício que não onere mais o setor público.

Na linha de pesquisa em adesivos cirúrgicos do Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Experimentação da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, foi realizado trabalho para obstrução do lúmen tubário de coelhas, por via transvaginal, com adesivo cirúrgico sintético de cianoacrilato, que demonstrou ser um método eficaz no período de trinta dias de observação<sup>11,12</sup>. A aplicação do cianoacrilato, por via videohisteroscópica, em animal filogeneticamente superior, ovelhas, foi novamente demonstrada sua eficácia num tempo de noventa dias de observação<sup>13</sup>. Estes dois trabalhos têm um potencial de eventual aplicabilidade clínica em nível ambulatorial e de baixo custo.

Considerando a adequação do modelo experimental desenvolvido persiste a dúvida sobre a aplicação de outros tipos de adesivos e principalmente uma avaliação da persistência desta obstrução por períodos de observação a longo prazo.

A proposta desta pesquisa em animal de experimentação, usando a coelha como padrão, levou em consideração a aplicação dos adesivos cirúrgicos de cianoacrilato, de fibrina e de gelatina-resorcina-formaldeído, uma vez que são de uso corrente em outras situações experimentais e clínicas.

## **2. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL:**

Estudar o papel dos adesivos cirúrgicos na esterilização tubária.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO:**

Estudar, a longo prazo, aspectos macroscópicos, microscópicos e da perviedade de tubas uterinas de coelhas, submetidas à obstrução transvaginal com adesivos de fibrina, gelatina-resorcina-formaldeído e cianoacrilato.



### 3. MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina-UNIFESP-EPM (CEP nº 835/01) e ratificado pela Fundação Universidade Federal do Rio Grande-FURG, e observou as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

#### AMOSTRA

Utilizaram-se cinquenta e sete coelhas (*Oryctolagus cuniculus*), albinas, da linhagem New Zealand, adultas, que já tinham procriado, com peso médio de 4Kg, com média de idade de sete meses.

Os procedimentos foram realizados no Laboratório de Cirurgia Experimental da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Fundação Universidade Federal do Rio Grande (FURG), no Rio Grande do Sul.

Os animais provenientes da produção própria do biotério convencional controlado da FURG ficaram alojados em gaiolas individuais, por um período de trinta dias para adaptação e observação clínica sob supervisão de médicos veterinários, antes da realização dos procedimentos. Foram realizados banhos de imersão de ivermectina para tratamento e prevenção de ectoparasitoses.

A alimentação consistiu de 170g diárias de ração peletizada com níveis de proteína bruta de 13% própria para coelhos (Ração Peletizada para Coelhos Santista<sup>®</sup>), com oferta de água potável *ad libitum* e controle semanal de peso corporal.

As coelhas (N=57) foram alocadas nos grupos aleatoriamente, por meio de sorteio e devidamente identificadas. O Grupo I (GI) com 12 animais (24 tubas) foi o Grupo Simulado (GSIMU) e teve a realização do cateterismo endotubário por via transvaginal sem a aplicação de nenhuma substância. O Grupo II (GII) com 15 animais (30 tubas), foi o Grupo Experimento Fibrina (GEFIBRI), no qual se realizou a injeção endotubária de adesivo cirúrgico biológico de fibrina por meio de cateterismo por via transvaginal, o Grupo III (GIII) com 15 animais (30 tubas) foi o Grupo Experimento

GRF (GE-GRF) e recebeu injeção endotubária de adesivo cirúrgico biológico de gelatina-resorcina-formaldeído por meio de cateterismo tubário por via transvaginal, o Grupo IV (GIV) com 15 animais (30 tubas) foi o Grupo Experimento Butil (GEBUTIL) que foi submetido ao cateterismo tubário por via transvaginal com injeção endotubária de adesivo cirúrgico sintético de n-butil-2-cianoacrilato. Cada grupo foi redistribuído em procedimentos nas tubas direita (D) e esquerda (E), e nos tempos estipulados para o estudo de 30, 90 e 180 dias (Figura 1).

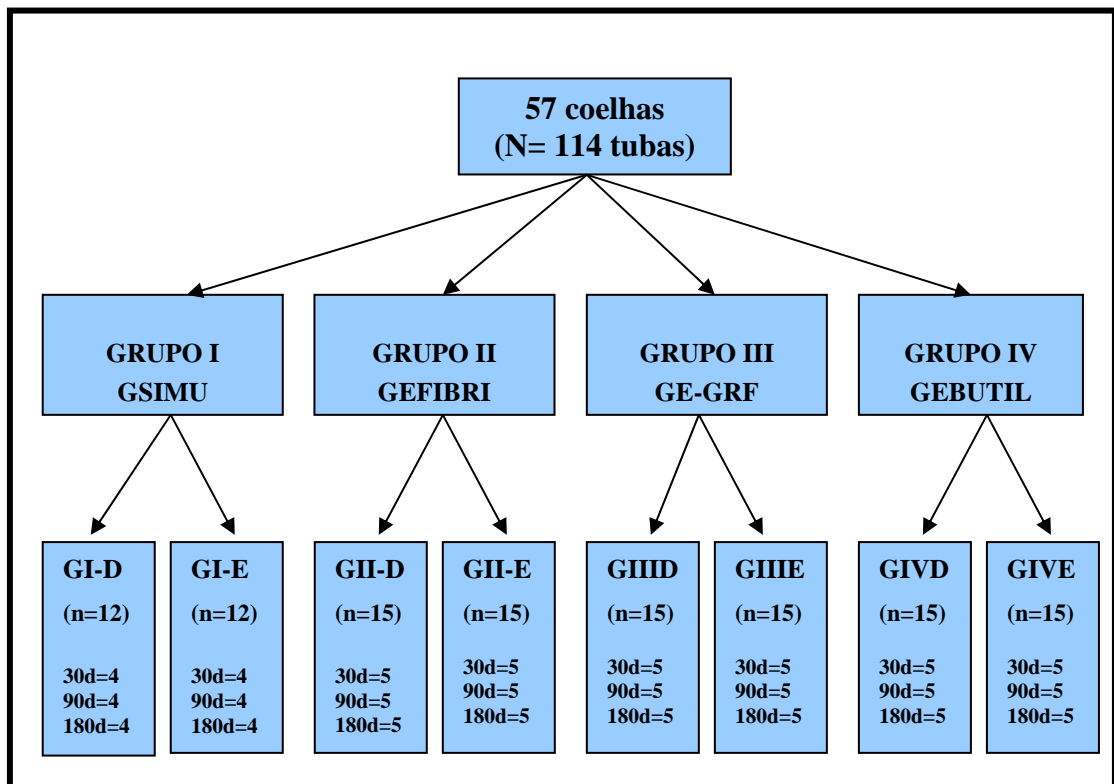


Figura 1: Quadro demonstrando a distribuição dos animais nos grupos e subgrupos.

Obteve-se desta maneira oito subgrupos com a seguinte distribuição:

Grupo I-D - 12 tubas uterinas direitas numeradas de 01 a 12, com a utilização do cateterismo tubário sem aplicação de nenhuma substância, para observação por 30 dias (n=4), 90 dias (n=4) e 180 dias (n=4).

Grupo I-E - 12 tubas uterinas esquerdas numeradas de 01 a 12, com a utilização do cateterismo tubário sem aplicação de nenhuma substância, para observação por 30 dias (n=4), 90 dias (n=4) e 180 dias (n=4).

Grupo II-D - 15 tubas uterinas direitas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico biológico de fibrina, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

Grupo II-E - 15 tubas uterinas esquerdas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico biológico de fibrina, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

Grupo III-D - 15 tubas uterinas direitas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico biológico de gelatina-resorcina-formaldeído, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

Grupo III-E - 15 tubas uterinas esquerdas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico biológico de gelatina-resorcina-formaldeído, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

Grupo IV-D - 15 tubas uterinas direitas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico sintético de n-butil-2-cianoacrilato, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

Grupo IV-E - 15 tubas uterinas esquerdas numeradas de 01 a 15, com a aplicação endotubária de adesivo cirúrgico sintético de n-butil-2-cianoacrilato, para observação por 30 dias (n=5), 90 dias (n=5) e 180 dias (n=5).

## **PROCEDIMENTOS**

### **Procedimento Pré - operatório**

As coelhas foram mantidas em jejum para sólidos e líquidos por um período de 12 horas antes de se iniciarem os procedimentos operatórios e tiveram seu peso medido antes de entrarem para a sala de procedimentos, para que se efetuasse o cálculo da dose dos fármacos utilizados como pré-anestésico, anestésico, antibiótico profilático e analgésico.

## **Procedimento Anestésico e Analgesia**

Após ter seu peso aferido, a coelha foi trazida para a sala de operações em caixa de aço inox, própria para transporte. Ainda no interior da caixa foi administrada a medicação pré-anestésica, benzodiazepínico (Diazepam<sup>®</sup> 10mg - Cristália) por via intramuscular na dose de  $0,5\text{mg.Kg}^{-1}$ , cumprindo-se um tempo de latência de 20min até que o animal fosse posicionado na calha cirúrgica e procedida a anestesia.

A anestesia foi realizada, em todos animais, pela via intramuscular, com associação de cloridrato de tiletamina com cloridrato de zolazepam 125mg (Zoletil 50<sup>®</sup> - Laboratório Virbac do Brasil), na dose de  $25\text{mg.Kg}^{-1}$ . Quando se fez necessária a complementação esta foi realizada com a administração intramuscular da metade da dose inicial.

Administrou-se hemissuccinato de cloranfenicol (Vixmicina<sup>®</sup> 1g - Laboratório União Química) por via intramuscular, em aplicação única, na dose de  $50\text{mg.Kg}^{-1}$ , como antibioticoprofilaxia, logo após a indução anestésica, em todos animais.

A analgesia trans e pós-operatória foi realizada pela injeção intramuscular de citrato de fentanila (Fentanil<sup>®</sup>  $0,05\text{mg.mL}^{-1}$  - Laboratório Cristália) na dose de  $0,05\text{mg.Kg}^{-1}$ .

No trans-operatório foram avaliados os seguintes parâmetros: reflexo ocular, frequência respiratória e frequência cardíaca.

Foi oferecido, nas primeiras 72h de pós-operatório, dipirona sódica solução oral (Novalgina Solução Oral<sup>®</sup>  $50\text{mg.mL}^{-1}$  – Laboratório Aventis), foi utilizado 10mL de solução diluídos em 50mL de água.

## **Procedimento Operatório**

Depois de anestesiada, a coelha foi imobilizada em decúbito dorsal na mesa operatória tipo calha. Tendo as patas dianteiras e traseiras fixadas com cordas às extremidades laterais da mesa operatória.

A anti-sepsia da vulva foi feita com solução de polivinilpirrolidona a 1% (Povidine<sup>®</sup>) e na assepsia utilizaram-se panos fenestrados esterelizados para delimitar a área do procedimento operatório.

Foi sistematizada a realização do procedimento primeiramente na tuba uterina direita e a seguir na tuba uterina esquerda.

Realizou-se a distensão da vagina com a colocação de 20mL de solução de Ringer-lactato (Ringer Lactato<sup>®</sup> - Laboratório Braun) por meio de seringa descartável. Procedeu-se a videovaginoscopia para identificação dos óstios uterinos externos direito e esquerdo.

A videovaginoscopia foi realizada com ótica (Ótica Storz<sup>®</sup>) de 4mm/30° acoplada em microcâmera (Microcâmera Samsung Digital Color CCS-212N<sup>®</sup>) com fonte de luz halógena (Fonte de Luz Xenon Storz<sup>®</sup>) de 300 watts com cabo de fibra ótica de 1,5m de comprimento, ligada a um sistema de captura e transmissão de imagem (Telecam Storz<sup>®</sup>) para um monitor colorido (Monitor Sony<sup>®</sup>) de vinte polegadas (Figuras 2 e 3).

Após a identificação dos óstios uterinos (Figura 4), introduziu-se cateter de polietileno 5F, com guia metálico flexível, de 42cm, procedendo a cateterização do corno uterino direito e com outro cateter o corno uterino esquerdo, até atingir o óstio tubário uterino, quando então se retirou o guia metálico e introduziu-se cateter de polietileno de 2,5F de 43cm, também com guia metálico flexível, para atingir o istmo tubário (Figura 5), sendo feito o controle fluoroscópico da cateterização (Figura 6).

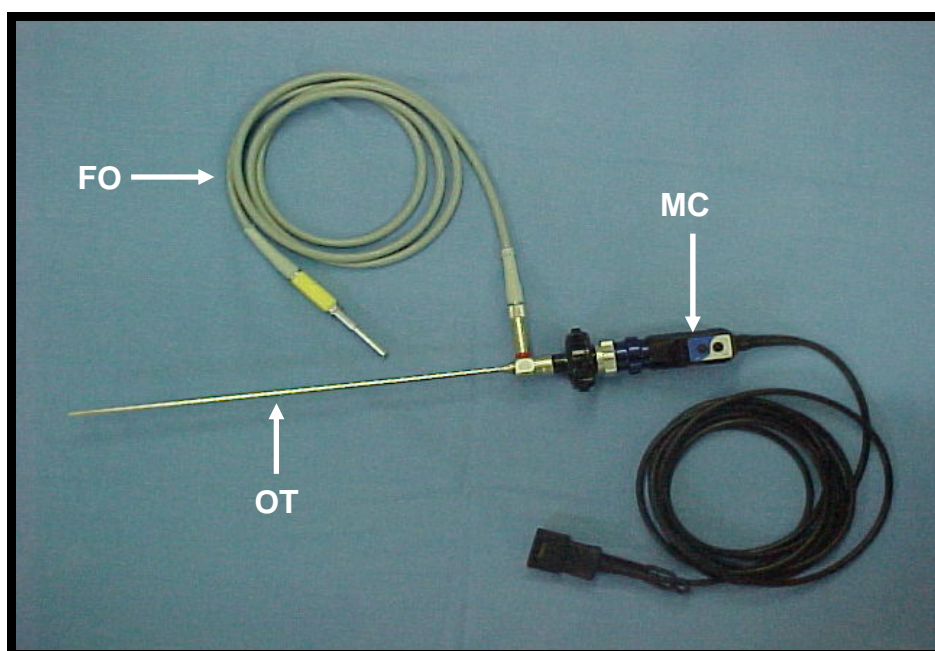


Figura 2 – Foto mostrando o cabo de fibra ótica (FO), ótica de 4mm/30° (OT) e microcâmera digital (MC).

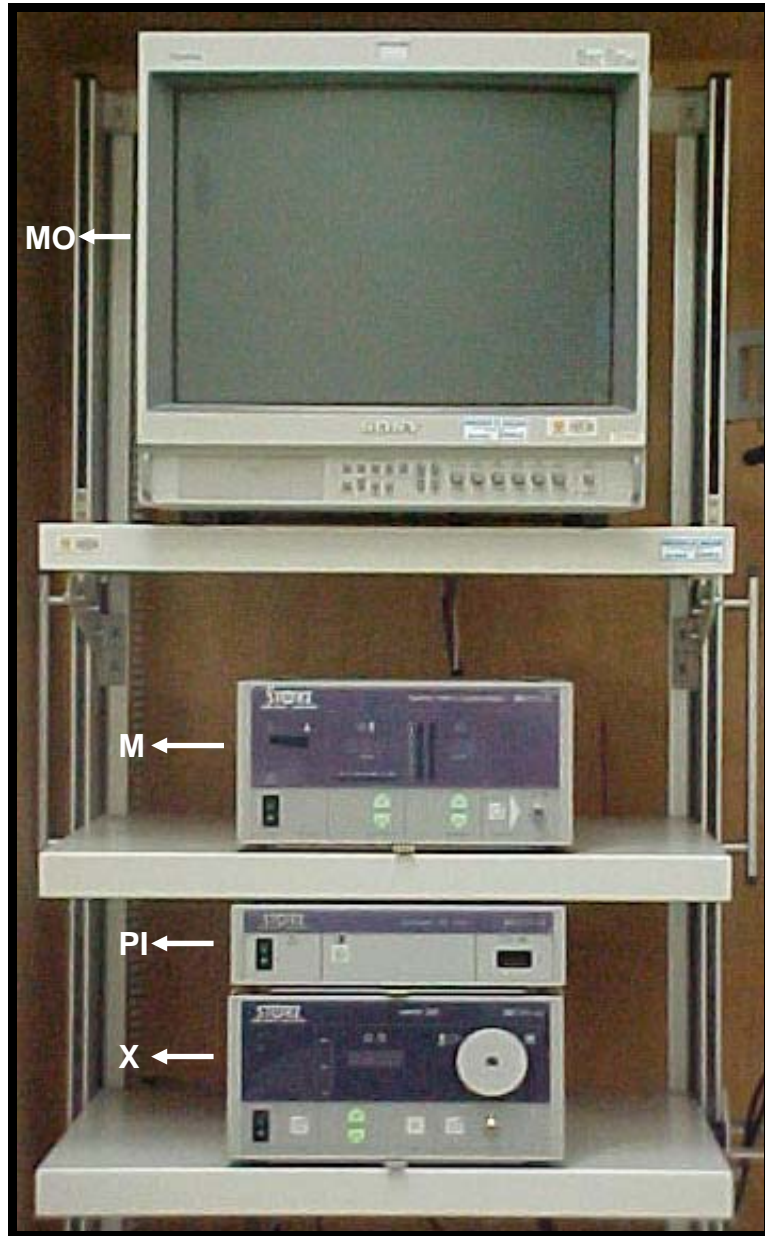


Figura 3 – Foto da torre para a videovaginoscopia, onde se visibiliza o Monitor (MO), Microhisteroflator (M), Processador de Imagens (PI), Fonte de Luz Xenon (X).



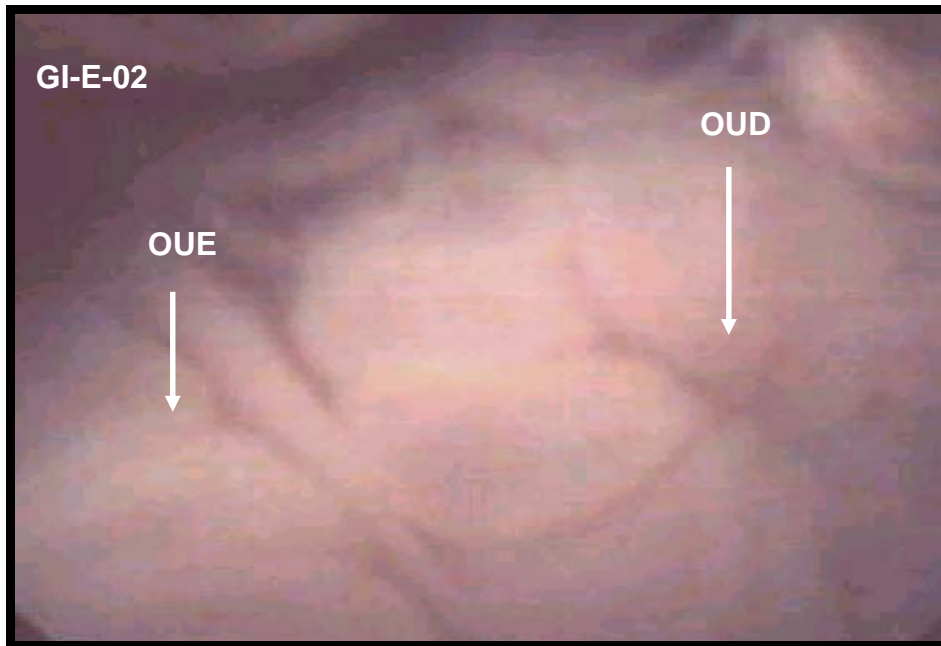


Figura 4 - Foto da videovaginoscopia mostrando óstio uterino direito (ODU) e óstio uterino esquerdo (OUE).

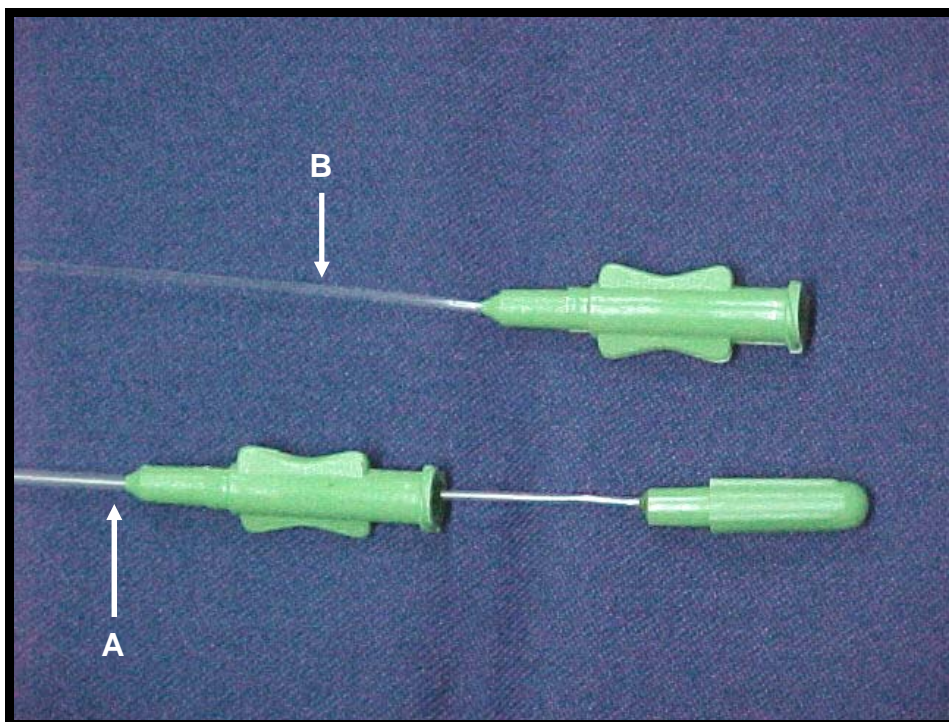


Figura 5 - Foto mostrando cateter 5F (A) e cateter 2,5F (B).

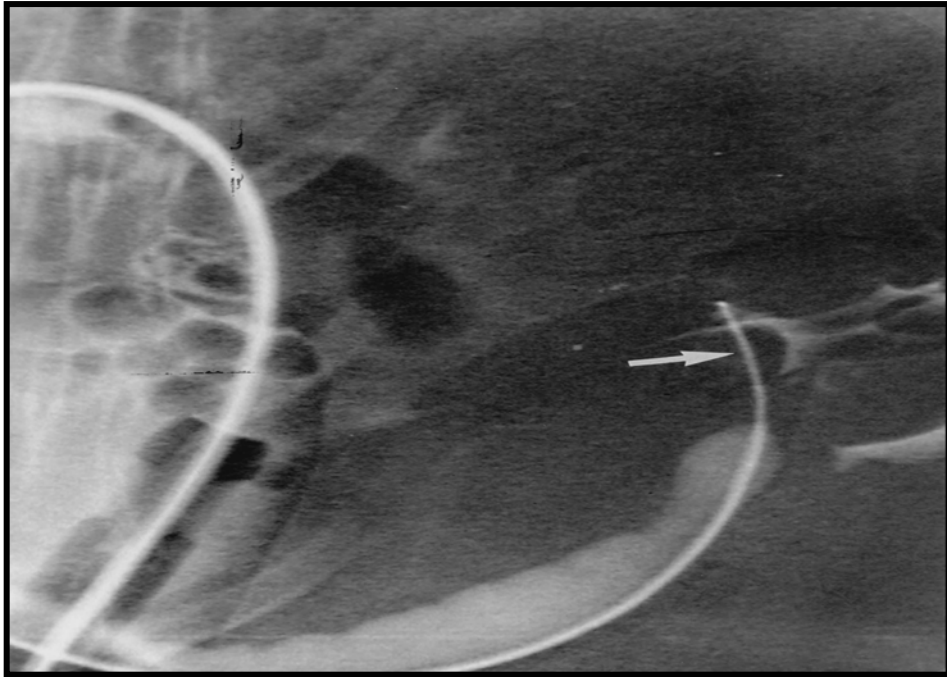


Figura 6 – Foto do controle fluoroscópico demonstrando a cateterização do istmo tubário direito (seta).

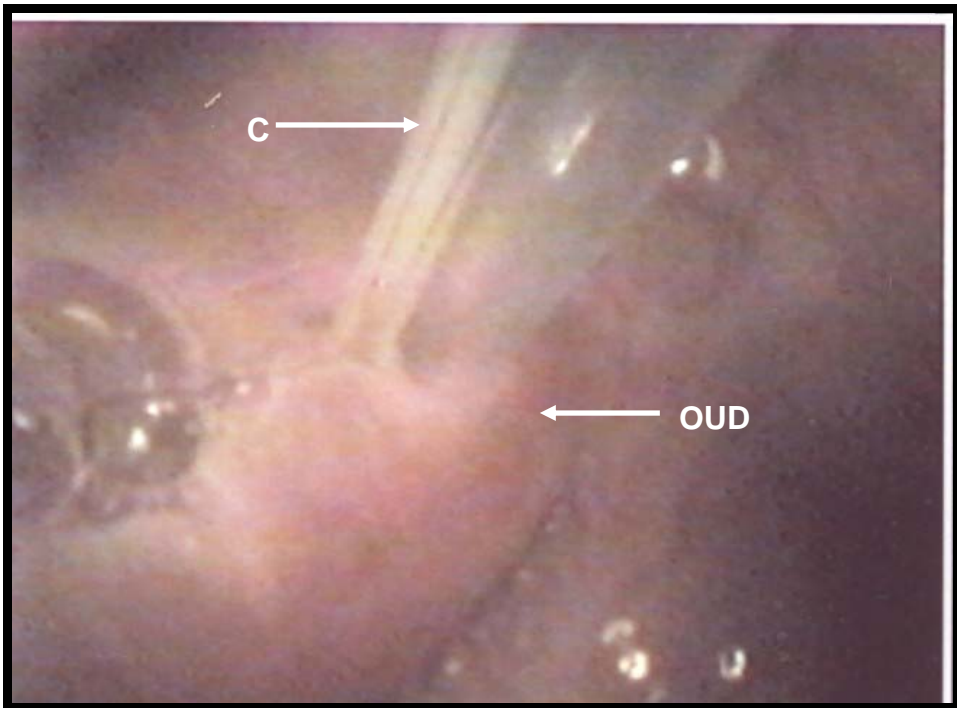


Figura 7 - Foto do cateter 5F com cateter 2,5F em seu interior (C) introduzido no óstio uterino direito (OUD).



No Grupo SIMU, posicionado no istmo tubário, foi retirado o guia do segundo cateter (Figura 7), encerrando-se o procedimento.

### **Procedimentos de preparo e aplicação dos adesivos**

O adesivo biológico de fibrina utilizado foi um composto preparado separadamente por um conjunto de frascos. O primeiro denominado Combi-Set I, para o preparo da solução de fibrinogênio, combina no frasco 1: 233mg de substância seca total com 115mg de fibrinogênio (fração de proteína de plasma humano) e 80UI de fator XIII de coagulação (fração de proteína de plasma humano) e no frasco 2: 1mL de solução de aprotinina com 1000UIC (unidade inibidora de caliceína) de aprotinina de pulmão bovino. O Combi-Set II, para o preparo da solução de trombina: no frasco 3 contém 11,1mg de substância seca total com atividade de trombina (fração de proteína de plasma humano) de 600UI e no frasco 4 tem 1mL de solução de cloreto de cálcio com 5,88mg de cloreto de cálcio diidratado. Os frascos 1 e 2 e os frascos 3 e 4 são misturados separadamente e colocados em um dispositivo de transferência para que sejam aplicados de maneira proporcionalmente igual no local de destino.

No Grupo Experimento FIBRI (GEFIBRI) foi injetado 0,25mL de adesivo cirúrgico biológico de fibrina (Beriplast<sup>®</sup> - Laboratório Aventis-Behring), em cada istmo tubário (Figuras 8 e 9), por meio do dispositivo próprio de transferência conectado ao cateter 2,5F (Figura 10), logo após foi retirado os cateteres e deu-se por encerrado o procedimento operatório.

No Grupo Experimento GRF (GE-GRF) foi injetado 0,25mL de adesivo cirúrgico biológico de gelatina-resorcina-formaldeído (Colagel<sup>®</sup> - Cirumédica) em cada istmo tubário (Figura 11), sendo colocado 0,20mL de gelatina-resorcina e 0,05mL de formaldeído em uma seringa de 1mL que foi conectada ao cateter 2,5F e aplicado no istmo tubário.

No Grupo Experimento BUTIL (GEBUTIL) foi injetado 0,25mL de adesivo cirúrgico sintético de n-butil-2-cianoacrilato (Histoacryl<sup>®</sup> - Laboratório B.Braun) (Figuras 12 e 13) em cada istmo tubário por meio de uma seringa de 1mL acoplada ao cateter 2,5F.



Figura 8 - Foto mostrando os frascos com os componentes isolados para a preparação do adesivo de fibrina.



Figura 9 - Foto mostrando o preparo da mistura, dois a dois, dos componentes para a formação do adesivo de fibrina.

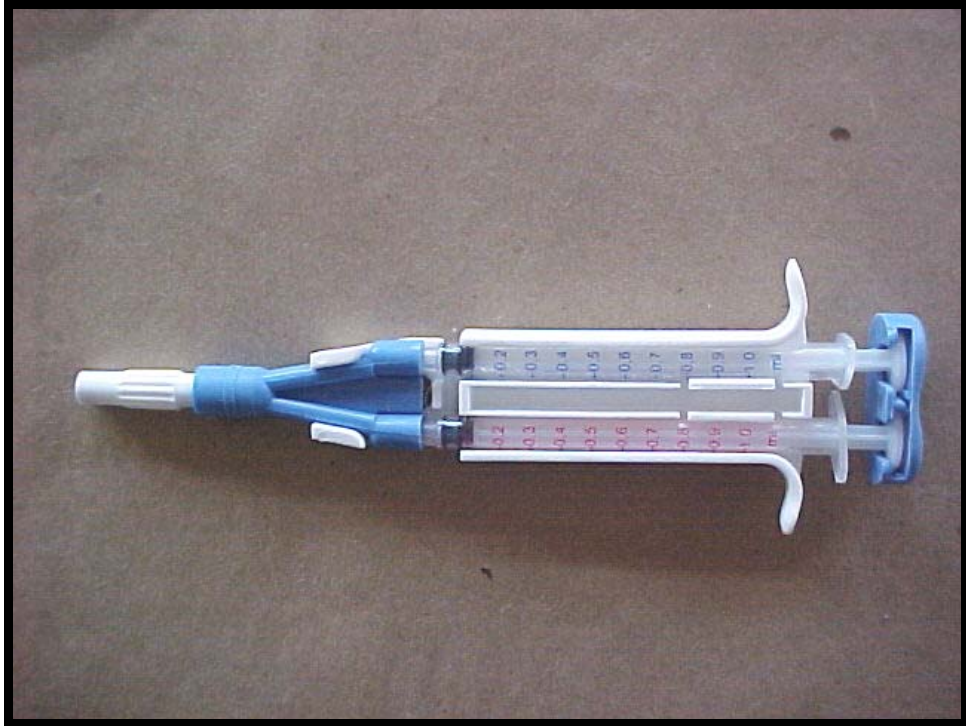


Figura 10 - Foto mostrando conjunto para aplicação do adesivo de fibrina após aspiração do conteúdo dos frascos, conforme a cor de cada frasco.



Figura 11 - Foto mostrando as embalagens do adesivo cirúrgico de Gelatina-Resorcina-Formaldeído.





Figura 12 - Foto da embalagem do adesivo cirúrgico de n-butil-2-cianoacrilato.

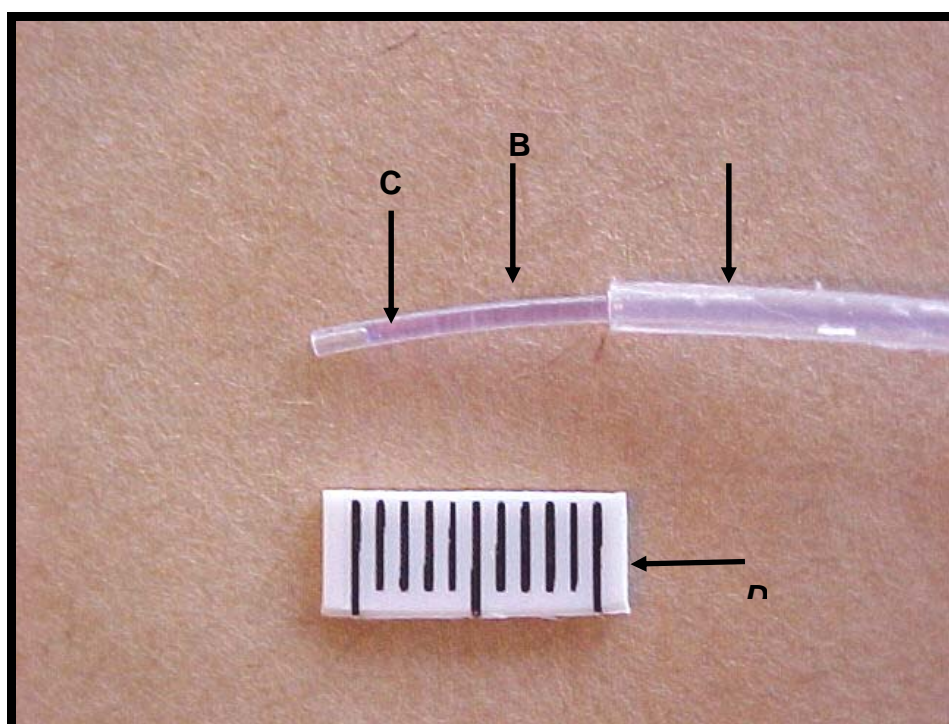


Figura 13 - Foto mostrando cateter 5F (A), cateter 2,5F (B), adesivo cirúrgico polimerizado no interior do cateter (C), escala de 1cm (D).

## **Procedimento Pós-operatório**

Aguardou-se um período de uma hora e meia até a recuperação total da anestesia, quando então o animal retornou para a gaiola de observação.

Após seis horas do término do procedimento foi liberada a ingesta líquida e em doze horas foi liberada dieta para sólidos.

Os animais foram observados diariamente pelo veterinário e tratador. Foi avaliada a movimentação espontânea e estimulada do animal na gaiola, a procura por água e alimentação e sinais indicativos de dor ou infecção. Todos os animais tiveram o peso aferido semanalmente até a eutanásia.

## **Procedimento de acasalamento**

As coelhas de todos os Grupos foram acasaladas por duas vezes em cada semana, no decorrer dos períodos de tempo estipulados para o experimento, com machos de comprovada fertilidade.

Os machos de comprovada fertilidade foram os mesmos utilizados na fase inicial do experimento, quando foram selecionadas as coelhas que desenvolveram gestação.

## **Procedimento de diagnóstico de gestação**

Após trinta, noventa ou cento e oitenta dias dos procedimentos operatórios, as coelhas correspondentes de cada grupo foram submetidas a exame clínico para diagnóstico de gravidez, antes de serem submetidas à eutanásia, ocorrendo gravidez foi aguardado o parto e o desmame da prole, em torno de sessenta e cinco dias, para o procedimento de retirada das peças cirúrgicas.

## **Procedimento de eutanásia**

A eutanásia foi realizada sob anestesia, pela injeção intracardíaca de 20mL de sulfato de magnésio a 100%.

### Procedimento de teste de perviedade “*in vitro*”

Foi feita uma laparotomia mediana, a cavidade abdominal foi inspecionada para análise macroscópica de alguma falha da técnica operatória que pudesse ter ocasionado a ocorrência de gestação, ou lesões provocadas pelos adesivos, foram retirados os corpos uterinos, tubas uterinas e ovários para constatação *in vitro* da perviedade tubária.

Introduziu-se através de cada óstio uterino um cateter próprio para histerosalpingosonografia (Ecovist 200<sup>®</sup> - Laboratório Schering) com duas vias, sendo uma com balonete inflável para obstrução uterina e outra aberta para injeção de ar (Figuras 14 e 15).

O teste de perviedade realizado *in vitro*, se fez pela conexão do cateter a uma seringa de 20mL para insuflação de ar e a um manômetro para medir a pressão intra-uterina aplicada em mmHg.

A peça cirúrgica foi imersa em uma cuba com solução de cloreto de sódio 0,9%, e foi insuflado ar sob pressão até 40mmHg (Figura 16). Foi considerada perviedade presente caso a tuba testada emitisse bolhas de ar pela extremidade das fimbrias (Teste de Pressão de Rompimento).

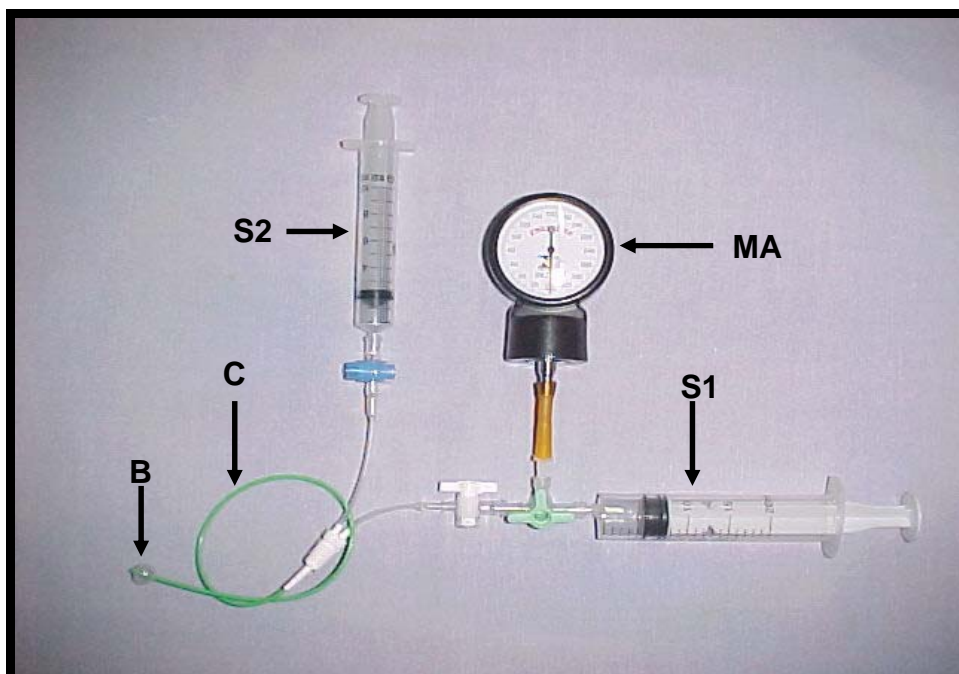


Figura 14 – Foto do sistema de injeção de ar e aferição da pressão para o teste de perviedade. Manômetro para medir a pressão em mmHg (MA), seringa de 20mL para injeção de ar (S1) e de 10mL (S2) para inflar balonete (B), cateter de 2 vias (C).

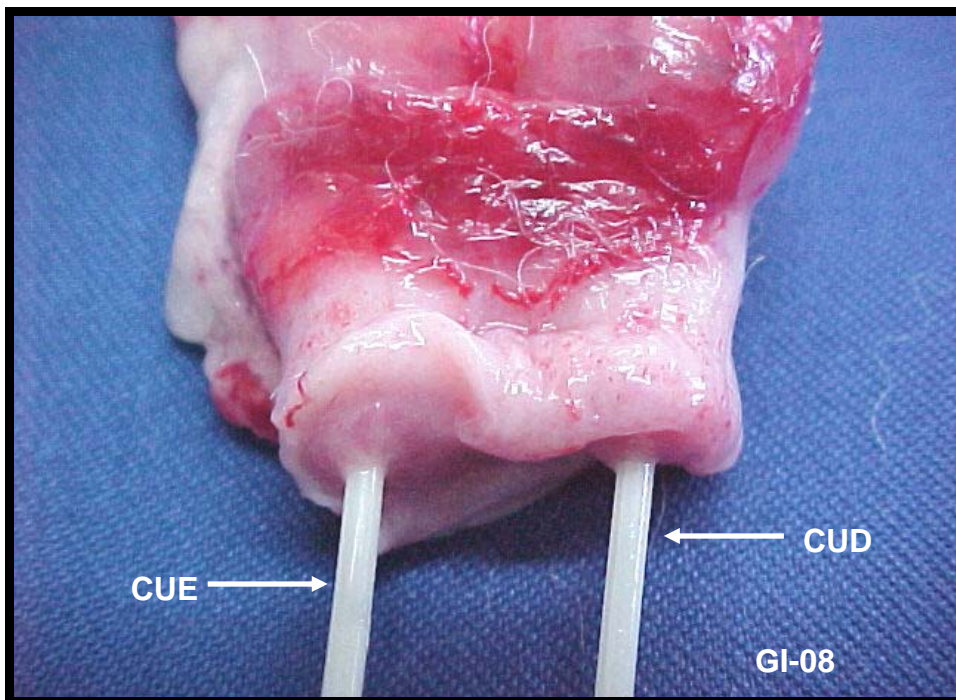


Figura 15 - Foto dos cateteres introduzidos no corpo uterino direito (CUD) e no corpo uterino esquerdo (CUE) para o teste de perviedade *in vitro*.

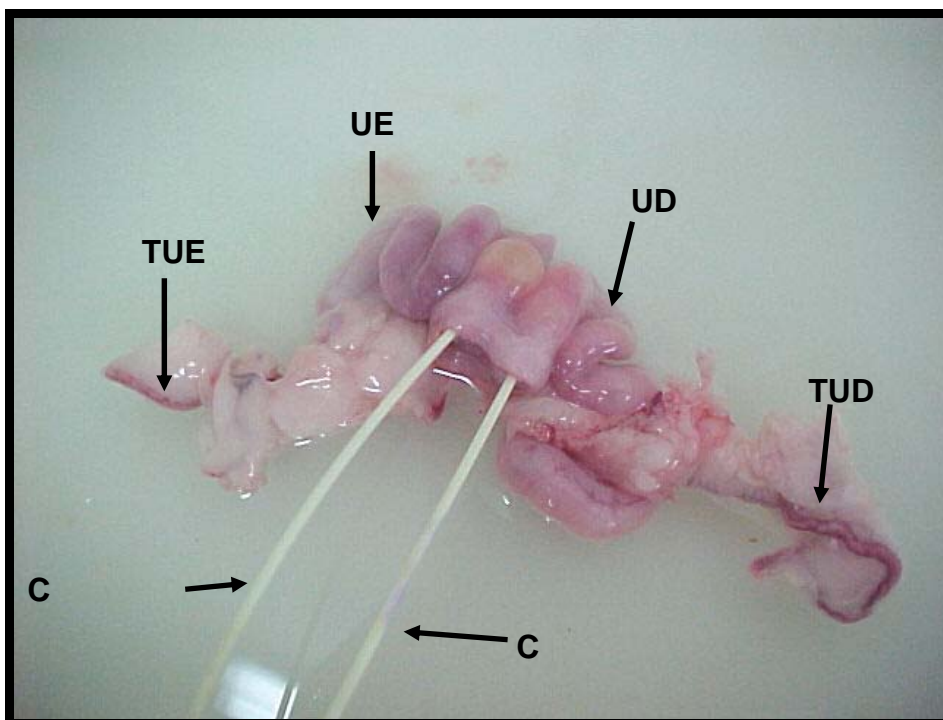


Figura 16 - Foto demonstrando o Teste de Pressão de Rompimento. Sendo visibilizados: cateteres (C), útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).



## **Procedimento histológico**

Os úteros, as tubas uterinas e os ovários, após os testes de perviedade, foram acondicionados em frascos individuais, fornecidos pelo próprio laboratório, com formalina a 10%, e numerados para identificação, segundo o grupo, o lado anatômico e o número. O estudo histomorfométrico computadorizado digitalizado foi realizado no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre – RS.

A avaliação das tubas uterinas no laboratório de histopatologia, foi realizada por meio de protocolo para macroscopia que, após a devida identificação, avaliou as condições de armazenamento e fixação da peça; suas medidas longitudinal, transversa e antero-posterior; o aspecto da serosa; a medida da parede tubária e a presença do adesivo em seu lúmen (Grupos GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Foi realizado corte para inclusão em bloco de parafina nos locais em que foi feita a manipulação com o cateter (GSIMU) e nos locais em que se palpou o polímero formado pelo adesivo cirúrgico (GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL). Em todos os grupos foram realizados três cortes histológicos (um corte no local do manuseio ou do adesivo, um corte à montante e um corte à jusante). A espessura dos cortes foi de 5µm, sendo que no GEBUTIL foi utilizado micrótomo de lâmina de diamante para cortar o polímero no interior das tubas.

O estudo histológico das tubas do GEBUTIL seguiu a técnica de preparo para detecção de adesivos de cianoacrilato, que substitui a imersão em xileno, que faz desaparecer 80% do cianoacrilato, por éter de petróleo, aproveitando as propriedades lipofílicas do adesivo, para realizar a clarificação. O processamento dos tecidos foi feito por duas imersões em álcool 70% por uma hora cada, uma imersão em álcool 80% por uma hora, uma imersão em álcool 95% por uma hora, três imersões em álcool absoluto por uma hora cada, três imersões em éter de petróleo sendo a primeira por uma hora e as outras duas por duas horas cada, e três imersões em parafina, as primeiras duas por duas horas e a terceira por meia à uma hora em vácuo.

As lâminas foram analisadas quanto aos danos causados no epitélio pelo adesivo, presença ou aderência do adesivo, a morfometria do diâmetro tubário em centímetros, da mucosa e do miosalpinge em milímetros, a densimetria (densidade óptica total) das células da mucosa e a avaliação do processo inflamatório.



A Densidade Óptica Total foi a verificação da ploidia de Ácido Desoxirribonucléico (DNA), onde foi feita a verificação da quantidade total de DNA do núcleo da célula por meio de uma coloração específica e estequiométrica, isto é, a quantidade de corante no núcleo celular é proporcional à quantidade de DNA, permitindo estabelecer a mensuração fotométrica, numa relação entre absorvância por micrômetro e área do núcleo, no analisador de imagens. Foi estabelecida a medida em 400 células por lâmina.

Para a realização da morfometria e da densimetria utilizou-se método de captura digital de imagens.

O sistema utilizado foi composto por um microscópio óptico Zeiss Axioskop 40<sup>®</sup> (Oberkochen, Alemanha), com lentes pan-neofluares, conectado em uma videocamera Roper Scientific<sup>®</sup> (Media Cybernetics, Silver Spring, EUA), ligados a um microcomputador Pentium IV<sup>®</sup> 2,2 GHz, 512 MBN de memória RAM, disco rígido de 160GB e placa de captura de imagens Image Pro Capture Kit<sup>®</sup> (Media Cybernetics, Silver Spring, EUA).

Para a classificação do processo inflamatório foi elaborado e utilizado um escore em acordo com o tipo de inflamação encontrada (Figura 17).

<b>ESCORE</b>	<b>GRAUS DE PROCESSO INFLAMATÓRIO</b>
0	Ausente
1	Processo Inflamatório Leve
2	Processo Inflamatório Moderado
3	Processo Inflamatório Acentuado

Figura 17 – Quadro mostrando o escore utilizado para a classificação dos graus de processo inflamatório.

Foi utilizado o programa Image Pro Plus versão 4.5<sup>®</sup> para a morfometria, sendo feita a média de 8 (oito) mensurações do diâmetro das tubas uterinas (em cm), da mucosa (em mm) e do miosalpinge (em mm).

Os cortes histológicos para a mensuração das variáveis morfométricas e classificação do processo inflamatório foram corados pela hematoxilina e eosina (HE), e para a densimetria utilizou-se a reação de Feulgen (coloração pela fucsina ácida - FA)<sup>14</sup>.

## **Análise Estatística**

A metodologia estatística representou as variáveis qualitativas por frequência absoluta (n) e relativa (%), e as quantitativas por média, desvio padrão (dp) e mediana.

Os lados direito e esquerdo foram comparados em relação às variáveis qualitativas pelo Teste de McNemar e em relação às variáveis quantitativas pela Prova de Wilcoxon para amostras relacionadas.

As comparações entre os subgrupos de tempo de estudo foram realizadas pela Generalização do Teste Exato de Fisher em variáveis qualitativas e pela Prova de Kruskal-Wallis para amostras independentes em variáveis quantitativas.

Os grupos foram comparados em relação às variáveis qualitativas pela Generalização do Teste Exato de Fisher e em relação às variáveis quantitativas pela Prova de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

Após aplicação da Prova de Kruskal-Wallis, as diferenças foram localizadas pelo Teste de Comparações Múltiplas de Dunn.

Foi adotado o nível de significância de 0,05 ( $\alpha \leq 5\%$ ) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes e representados por asterisco (\*).

## 4. RESULTADOS

### 1. Peso dos animais

Os resultados da distribuição dos pesos dos animais nos quatro grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos três tempos de observação (30, 90 e 180 dias) estão apresentados nas tabelas 1A a 8A (Apêndice) e gráficos 1A a 4A (Apêndice).

Os gráficos 1 a 3 representam a distribuição das médias dos pesos dos animais nos quatro grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) em cada semana nos três tempos de observação (30, 90 e 180 dias).

Houve diferença estatisticamente significativa na evolução ponderal dos animais do grupo GE-GRF que nos tempos estudados (30, 90 e 180 dias) tiveram peso final menor que o peso inicial.

Os animais dos demais grupos tiveram o peso final maior que o inicial.

Os gráficos abaixo representam as médias do peso inicial e final dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

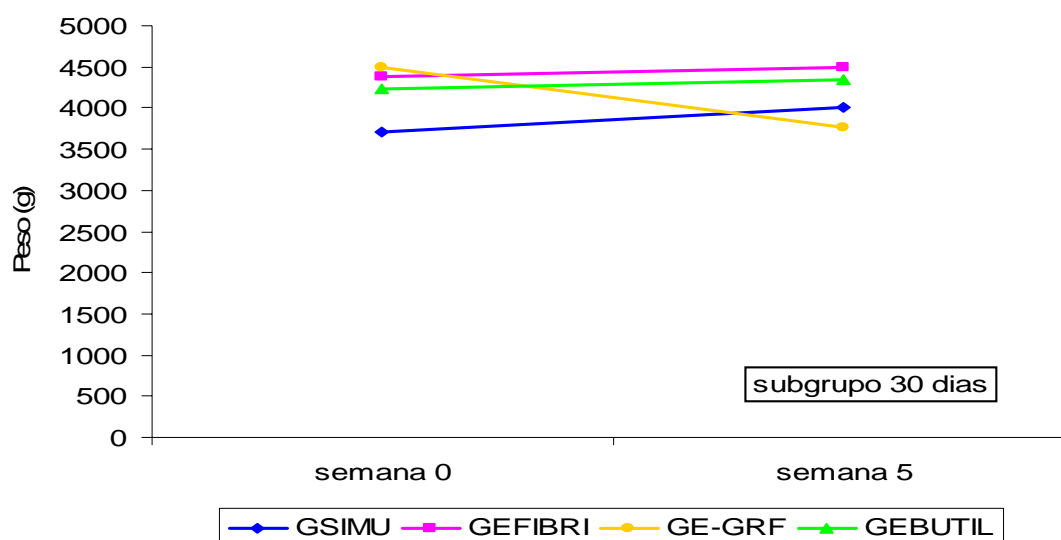


Gráfico 1 – Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 30 dias de observação.

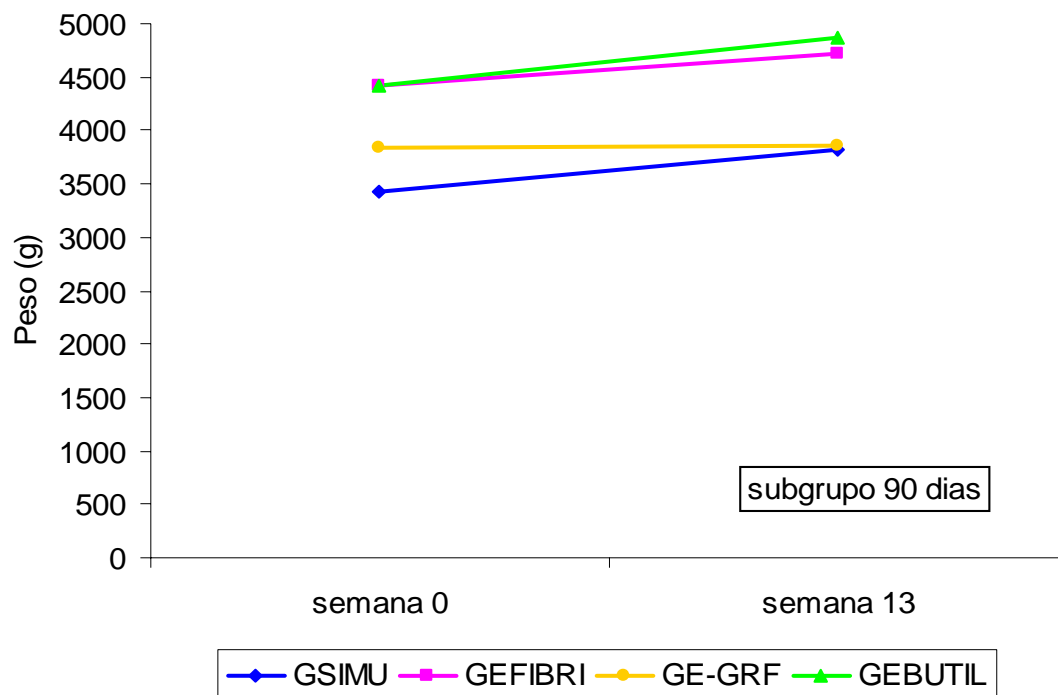


Gráfico 2 – Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 90 dias de observação.

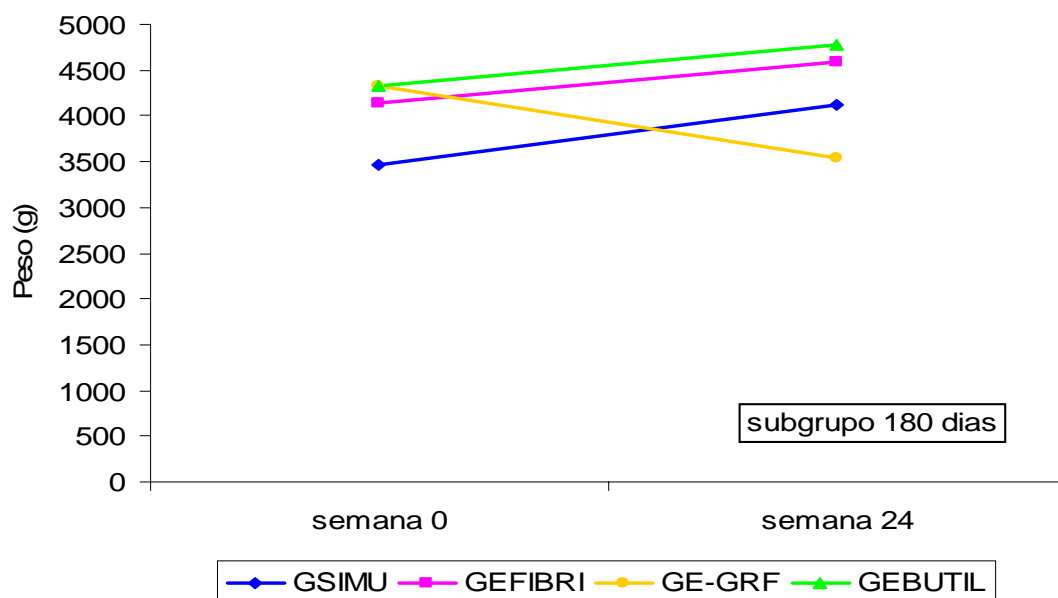


Gráfico 3 – Distribuição da média do peso inicial e final dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 180 dias de observação.

## 2. Gestações

A distribuição da presença ou não de gestação após os acasalamentos dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos três subgrupos de observação (30, 90 e 180 dias) estão apresentadas nas tabelas 9A e 10A (Apêndice).

Nos grupos GSIMU, GE-GRF e GEBUTIL, não houve necessidade de aplicação de teste estatístico para comparar a presença de gestação nos úteros direitos e esquerdos dos animais dentro de cada grupo, pois os resultados foram uniformes:

- no grupo GSIMU foi encontrada presença de gestação em todos os úteros direitos e em todos os esquerdos, independente do tempo de estudo;
- no grupo GE-GRF foi encontrada ausência de gestação em todos os úteros direitos e em todos os esquerdos, independente do tempo de estudo;
- no grupo GEBUTIL foi encontrada ausência de gestação em todos os úteros direitos e em todos os esquerdos, independente do tempo de estudo.

Dessa forma também não foi necessário aplicar teste estatístico para comparar os úteros dos subgrupos dentro de cada um desses grupos, pois independentemente do tempo de estudo a presença ou ausência de gestação não sofreu alterações.

No grupo GEFIBRI subgrupo 30 dias não foi encontrada discordância estatisticamente significativa entre os lados direito e esquerdo ( $p=1,000$ ), onde dos 5 pares de corpos uterinos, em 2 (40,0%) houve gestação bilateral, em 2 (40,0%) não houve gestação em ambos lados e em apenas 1 (20,0%) houve gestação em apenas um dos lados e ausência no outro lado.

Nos demais subgrupos foi encontrada presença de gestação em todos os úteros direitos e em todos os esquerdos.

Com base nos resultados acima os subgrupos foram comparados quanto à presença de gestação nos corpos uterinos independentemente do lado.

O gráfico 4 representa a distribuição da porcentagem de presença ou ausência de gestações nos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

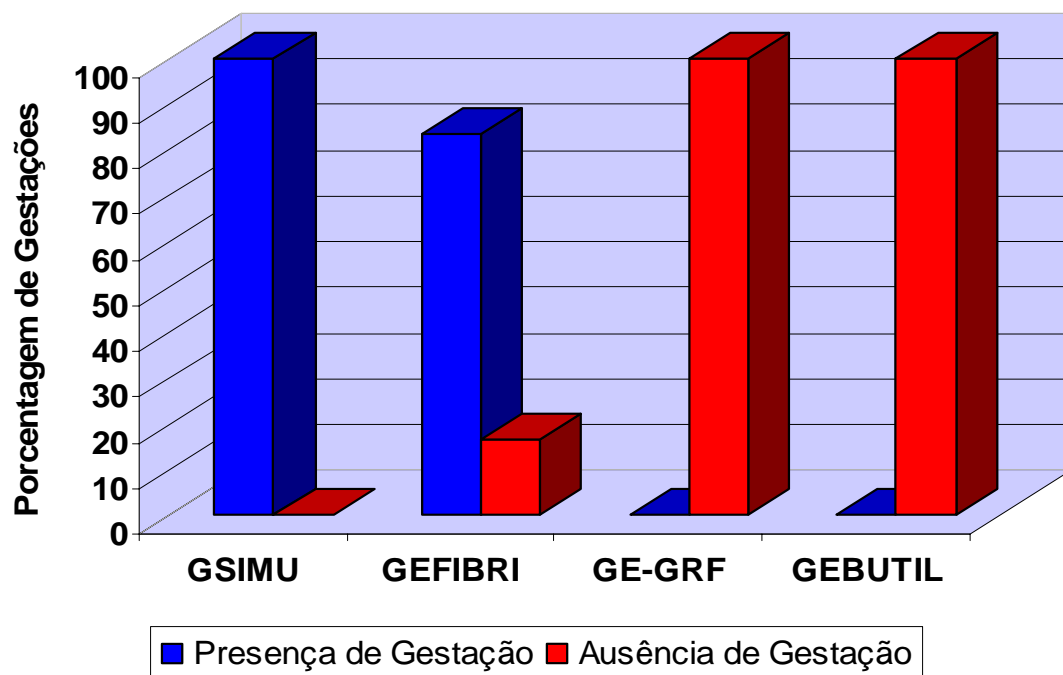


Gráfico 4 – Distribuição da porcentagem de presença ou ausência de gestações nos animais dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

### **3. Perviedade tubária**

A distribuição da perviedade tubária dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos três subgrupos de observação (30, 90 e 180 dias) está apresentada na tabela 11A (Apêndice).

Não houve necessidade de aplicação de teste estatístico para comparar as tubas direitas e esquerdas dos animais dentro de cada grupo, pois os resultados foram uniformes:

- no grupo GSIMU foi encontrada presença de perviedade em todas as tubas direitas e em todas as esquerdas, independente do tempo de estudo;
- no grupo GEFIBRI foi encontrada presença de perviedade em todas as tubas direitas e em todas as esquerdas, independente do tempo de estudo;
- no grupo GE-GRF foi encontrada ausência de perviedade em todas as tubas direitas e em todas as esquerdas, independente do tempo de estudo;
- no grupo GEBUTIL foi encontrada ausência de perviedade em todas as tubas direitas e em todas as esquerdas, independente do tempo de estudo.

Dessa forma também não foi necessário aplicar teste estatístico para comparar as tubas dos subgrupos dentro de cada grupo, pois independentemente do tempo de estudo a presença ou ausência de perviedade não sofreu alterações.

As tubas foram todas agrupadas independente de lado e de subgrupo de tempo de estudo para a comparação entre os grupos.

Os resultados da comparação entre os grupos se encontra no gráfico 5.

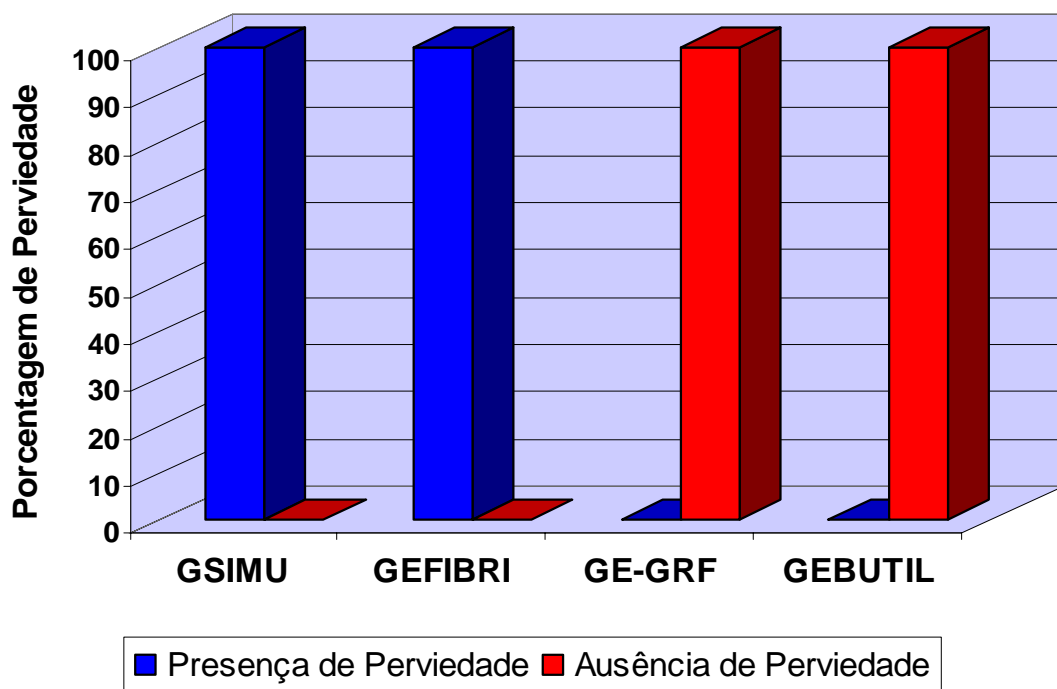


Gráfico 5 – Distribuição da porcentagem de perviedade das tubas uterinas dos animais dos quatro grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).



#### 4. Morfometria: diâmetro tubário

Foi analisado o diâmetro tubário das tubas direitas e esquerdas dos animais e os resultados se encontram na tabela abaixo.

Tabela 1 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do diâmetro tubário dos animais divididos segundo o lado nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Lado	Diâmetro Tubário (cm)			
		GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
30 dias	Direito	0,582 (±0,433)	0,958 (±0,350)	0,762 (±0,708)	1,048 (±0,194)
		0,510	0,890	0,410	0,950
	Esquerdo	0,332 (±0,162)	1,358 (±0,051)	0,908 (±0,611)	0,846(±0,244)
		0,323	1,350	0,890	0,890
90 dias	Direito	1,025 (±0,476)	1,132 (±0,616)	1,148 (±0,604)	1,286 (±0,310)
		1,160	1,400	1,460	1,440
	Esquerdo	0,687 (±0,353)	1,004 (±0,233)	1,018 (±0,451)	1,032 (±0,439)
		0,665	1,080	0,890	0,870
180 dias	Direito	0,740 (±0,323)	0,780 (±0,320)	1,084 (±0,450)	1,190 (±0,123)
		0,720	0,780	1,230	1,210
	Esquerdo	0,592 (±0,521)	1,112 (±0,156)	1,000 (±0,356)	1,046 (±0,050)
		0,420	1,160	1,120	1,050

¥ 4 tubas uterinas por subgrupo; § 5 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os lados direito e esquerdo dentro de cada subgrupo de tempo de estudo de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 2 – Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Grupo	Subgrupo		
	30 dias	90 dias	180 dias
	p	p	p
GSIMU	0,066	0,144	0,273
GEFIBRI	0,080	0,500	0,080
GE-GRF	0,225	0,893	0,345
GEBUTIL	0,109	0,059	0,059

As tubas uterinas foram agrupadas independente de lado para a comparação entre os subgrupos de tempo de estudo e entre os grupos.

Tabela 3 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do diâmetro tubário dos animais divididos nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>Diâmetro Tubário (cm)</b>			
	<b>GSIMU<sup>¥</sup></b>	<b>GEFIBRI<sup>§</sup></b>	<b>GE-GRF<sup>§</sup></b>	<b>GEBUTIL<sup>§</sup></b>
<b>30 dias</b>	0,457 (±0,331)	1,158 (±0,316)	0,835 (±0,628)	0,947 (±0,234)
	0,338	1,320	0,670	0,900
<b>90 dias</b>	0,856 (±0,428)	1,068 (±0,444)	1,083 (±0,507)	1,159 (±0,382)
	0,900	1,090	1,130	1,215
<b>180 dias</b>	0,666 (±0,409)	0,946 (±0,295)	1,042 (±0,385)	1,118 (±0,117)
	0,570	1,000	1,135	1,070

¥ 8 tubas uterinas por subgrupo; § 10 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos de tempo de cada grupo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

Tabela 4 – Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) dentro de cada grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>
<b>GSIMU</b>	0,128
<b>GEFIBRI</b>	0,255
<b>GE-GRF</b>	0,631
<b>GEBUTIL</b>	0,208

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos 30 dias e 180 dias ( $p < 0,05$  em ambos) onde o grupo GSIMU apresentou diâmetro tubário significativamente diferente

dos grupos: GFIBRI e GEBUTIL no subgrupo 30 dias e GE-GRF e GEBUTIL no subgrupo 180 dias.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no subgrupo 90 dias quanto ao diâmetro tubário ( $p = 0,425$ ).

Tabela 5 – Distribuição da significância estatística na comparação do diâmetro tubário entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>30 dias</b>	0,023 *	GSIMU < GEFIBRI GSIMU < GEBUTIL
<b>90 dias</b>	0,425	
<b>180 dias</b>	0,047 *	GSIMU < GE-GRF GSIMU < GEBUTIL

O gráfico 6 representa as médias do diâmetro tubário dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

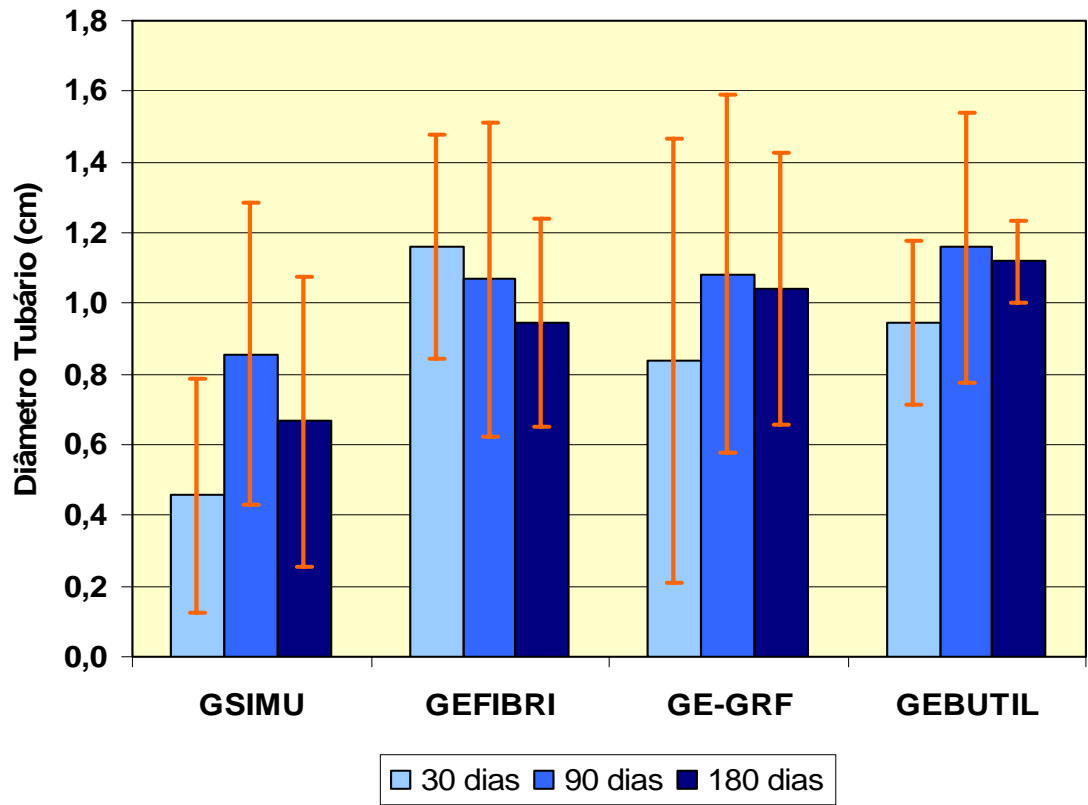


Gráfico 6 – Distribuição da média e desvio-padrão dos diâmetros tubários (cm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF E GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

## 5. Morfometria: espessura da mucosa

Foi analisada a mucosa das tubas direitas e esquerdas dos animais e os resultados se encontram na tabela abaixo.

Tabela 6 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) da mucosa das tubas uterinas dos animais divididas segundo o lado e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Lado	Mucosa (mm)			
		GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
30 dias	Direito	0,190 (±0,083)	0,224 (±0,120)	0,162 (±0,046)	0,306 (±0,232)
		0,195	0,180	0,150	0,190
	Esquerdo	0,197 (±0,096)	0,258 (±0,131)	0,158 (±0,046)	0,294 (±0,192)
		0,167	0,190	0,180	0,210
90 dias	Direito	0,167 (±0,043)	0,184 (±0,062)	0,132 (±0,051)	0,380 (±0,257)
		0,165	0,170	0,110	0,380
	Esquerdo	0,331 (±0,121)	0,184 (±0,058)	0,154 (±0,061)	0,480 (±0,280)
		0,310	0,180	0,140	0,610
180 dias	Direito	0,237 (±0,061)	0,184 (±0,040)	0,246 (±0,030)	0,226 (±0,063)
		0,235	0,170	0,250	0,220
	Esquerdo	0,185 (±0,078)	0,222 (±0,073)	0,315 (±0,033)	0,668 (±0,106)
		0,186	0,200	0,320	0,640

¥ 4 tubas uterinas por subgrupo; § 5 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os lados direito e esquerdo dentro de cada subgrupo de tempo de cada grupo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 7 – Distribuição da significância estatística na comparação entre lados da espessura (mm) da mucosa nos subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Grupo	Subgrupo		
	30 dias	90 dias	180 dias
	p	p	p
<b>GSIMU</b>	0,715	0,068	0,465
<b>GEFIBRI</b>	0,142	1,000	0,343
<b>GE-GRF</b>	0,893	0,066	0,068
<b>GEBUTIL</b>	0,686	0,080	0,059

As tubas uterinas foram agrupadas independente de lado para a comparação entre os subgrupos de tempo de estudo e entre os grupos.

Tabela 8 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) da mucosa das tubas uterinas dos animais divididos segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Mucosa (mm)			
	GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
<b>30 dias</b>	0,194 (±0,083)	0,241 (±0,120)	0,160 (±0,043)	0,300 (±0,210)
	0,181	0,185	0,165	0,200
<b>90 dias</b>	0,249 (±0,121)	0,184 (±0,057)	0,143 (±0,054)	0,430 (±0,259)
	0,222	0,175	0,125	0,395
<b>180 dias</b>	0,211 (±0,070)	0,203 (±0,059)	0,280 (±0,047)	0,447 (±0,247)
	0,200	0,185	0,275	0,430

¥ 8 tubas uterinas por subgrupo; § 10 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos de tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GEBUTIL ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

No grupo GE-GRF foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p < 0,001$ ), indicando que o subgrupo 180 dias apresentou a mucosa significativamente maior do que os demais subgrupos.

Tabela 9 – Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) da mucosa entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,692	
<b>GEFIBRI</b>	0,753	
<b>GE-GRF</b>	< 0,001 *	30 dias < 180 dias 90 dias < 180 dias
<b>GEBUTIL</b>	0,226	

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos 90 dias e 180 dias ( $p < 0,05$  em ambos).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no subgrupo 30 dias quanto a medida da mucosa ( $p = 0,334$ ).

Tabela 10 – Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) da mucosa entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>30 dias</b>	0,334	
		GSIMU > GE-GRF
<b>90 dias</b>	0,004 *	GEFIBRI < GEBUTIL GE-GRF < GEBUTIL
		GSIMU < GEBUTIL
<b>180 dias</b>	0,009 *	GEFIBRI < GE-GRF GEFIBRI < GEBUTIL

O gráfico 7 representa as médias da espessura da mucosa dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

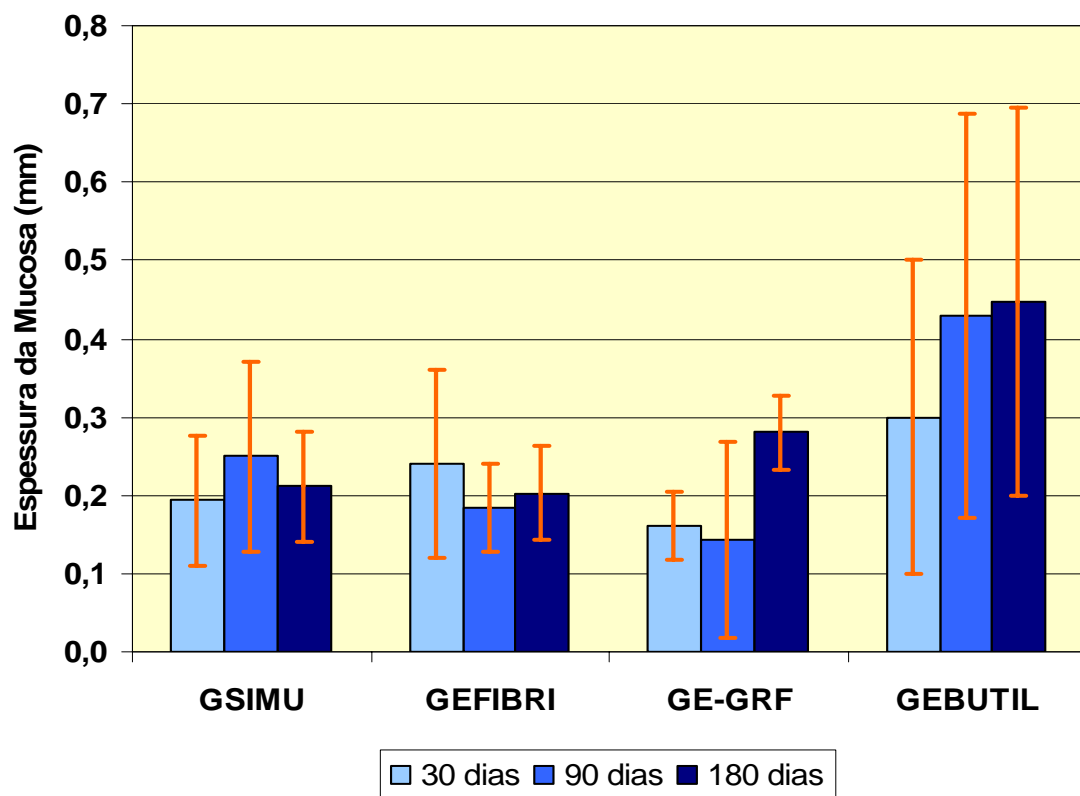


Gráfico 7 – Distribuição da média e desvio-padrão da espessura da mucosa (mm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).



## 6. Morfometria: espessura do miosalpinge

Foi analisado o miosalpinge das tubas direitas e esquerdas dos animais e os resultados se encontram na tabela abaixo

Tabela 11 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) do miosalpinge dos animais divididos segundo o lado e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Lado	Miosalpinge (mm)			
		GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
30 dias	Direito	0,250 (±0,112)	0,359 (±0,158)	0,380 (±0,321)	0,470 (±0,166)
		0,265	0,362	0,260	0,440
	Esquerdo	0,298 (±0,115)	0,353 (±0,160)	0,214 (±0,088)	0,414 (±0,129)
		0,302	0,330	0,220	0,470
90 dias	Direito	0,370 (±0,150)	0,312 (±0,134)	0,190 (±0,102)	0,766 (±0,273)
		0,405	0,320	0,200	0,700
	Esquerdo	0,580 (±0,365)	0,320 (±0,109)	0,236 (±0,118)	0,676 (±0,086)
		0,480	0,320	0,200	0,710
180 dias	Direito	0,425 (±0,178)	0,388 (±0,082)	0,254 (±0,171)	0,820 (±0,118)
		0,390	0,340	0,150	0,810
	Esquerdo	0,246 (±0,115)	0,406 (±0,075)	0,296 (±0,129)	0,886 (±0,068)
		0,235	0,410	0,250	0,910

¥ 4 tubas uterinas por subgrupo; § 5 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os lados direito e esquerdo dentro de cada subgrupo de tempo de cada grupo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 12 – Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) e grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Grupo	Subgrupo		
	30 dias	90 dias	180 dias
	P	P	P
<b>GSIMU</b>	0,144	0,273	0,273
<b>GEFIBRI</b>	0,893	0,465	0,686
<b>GE-GRF</b>	0,680	0,068	0,465
<b>GEBUTIL</b>	0,279	0,500	0,109

As tubas uterinas foram agrupadas independente de lado para a comparação entre os subgrupos de tempo de estudo e entre os grupos.

Tabela 13 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da espessura (mm) do miosalpinge dos animais divididos segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Miosalpinge (mm)			
	GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
<b>30 dias</b>	0,274 (±0,108)	0,356 (±0,149)	0,297 (±0,238)	0,442 (±0,143)
	0,233	0,332	0,275	0,424
<b>90 dias</b>	0,475 (±0,281)	0,316 (±0,115)	0,213 (±0,107)	0,721 (±0,196)
	0,460	0,296	0,205	0,705
<b>180 dias</b>	0,335 (±0,168)	0,397 (±0,074)	0,275 (±0,144)	0,853 (±0,097)
	0,310	0,375	0,270	0,820

¥ 8 tubas uterinas por subgrupo; § 10 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos de tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GE-GRF ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

No grupo GEBUTIL foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p < 0,001$ ), indicando que o subgrupo 30 dias apresentou o miosalpinge significativamente menor do que os demais subgrupos.

Tabela 14 – Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,160	
<b>GEFIBRI</b>	0,355	
<b>GE-GRF</b>	0,631	
<b>GEBUTIL</b>	< 0,001 *	30 dias < 90 dias 30 dias < 180 dias

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos 90 dias e 180 dias ( $p < 0,05$  em ambos).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no subgrupo 30 dias quanto a medida do miosalpinge ( $p = 0,158$ ).

Tabela 15 – Distribuição da significância estatística na comparação da espessura (mm) do miosalpinge entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>30 dias</b>	0,158	
<b>90 dias</b>	< 0,001 *	GSIMU > GE-GRF GEFIBRI < GEBUTIL GE-GRF < GEBUTIL
<b>180 dias</b>	< 0,001 *	GSIMU < GEBUTIL GEFIBRI < GEBUTIL GE-GRF < GEBUTIL

O gráfico 8 representa as médias da espessura do miosalpinge dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

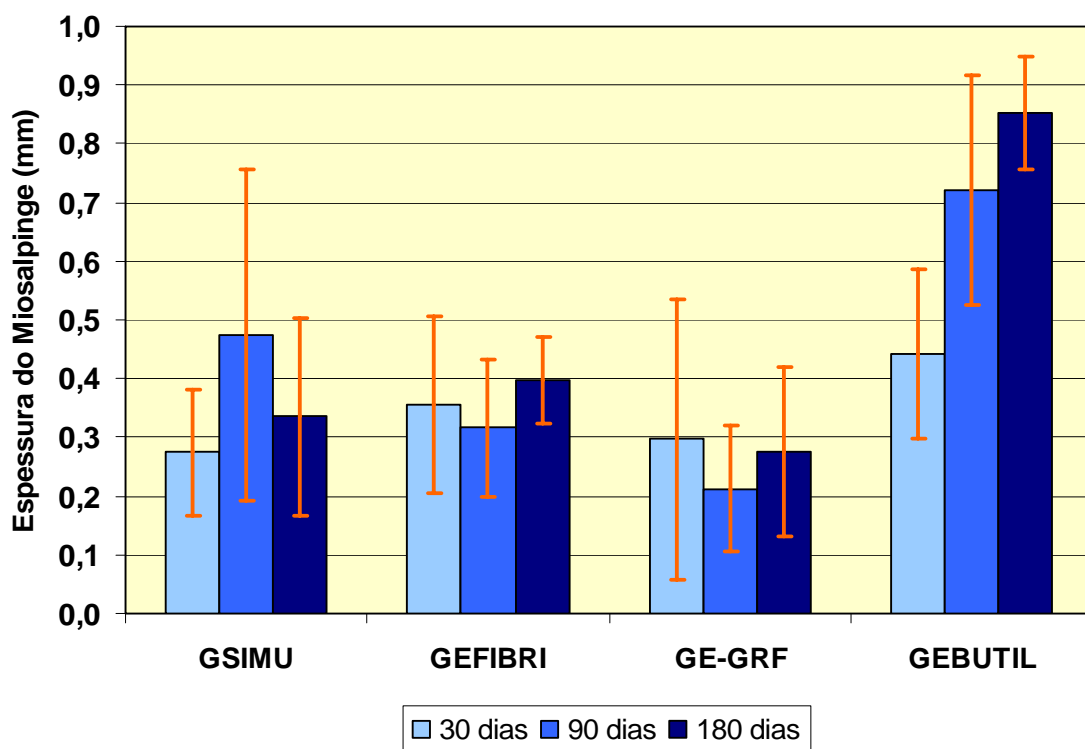


Gráfico 8 – Distribuição da média e desvio-padrão da espessura do miosalpinge (mm) dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

## 7. Densidade Óptica Total

Resultados da densidade óptica total (absorbância) das tubas uterinas direitas e esquerdas nos diversos grupos e subgrupos.

Tabela 16 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa dos animais divididos segundo o lado e grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Lado	Densidade Óptica Total			
		GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
30 dias	Direito	0,289 (±0,041) 0,306	0,310 (±0,015) 0,302	0,303 (±0,012) 0,302	0,260(±0,034) 0,259
	Esquerdo	0,329 (±0,011) 0,328	0,298 (±0,016) 0,300	0,297 (±0,015) 0,294	0,288(±0,048) 0,304
90 dias	Direito	0,298 (±0,006) 0,300	0,310 (±0,020) 0,302	0,302 (±0,019) 0,300	0,274(±0,033) 0,261
	Esquerdo	0,320 (±0,031) 0,320	0,308 (±0,024) 0,310	0,293 (±0,030) 0,286	0,294(±0,030) 0,304
180 dias	Direito	0,329 (0,042) 0,321	0,296 (±0,018) 0,305	0,323 (±0,013) 0,321	0,314(±0,015) 0,314
	Esquerdo	0,260 (0,005) 0,260	0,295 (±0,028) 0,301	0,311 (±0,009) 0,312	0,300(±0,009) 0,296

¥ 4 tubas uterinas por subgrupo; § 5 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os lados direito e esquerdo dentro de cada subgrupo de tempo de cada grupo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 17 – Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre lados de cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Grupo	Subgrupo		
	30 dias	90 dias	180 dias
	p	p	p
<b>GSIMU</b>	0,068	0,465	0,068
<b>GEFIBRI</b>	0,225	0,686	0,500
<b>GE-GRF</b>	0,285	0,500	0,225
<b>GEBUTIL</b>	0,080	0,500	0,138

As tubas uterinas foram agrupadas independente de lado para a comparação entre os subgrupos de tempo de estudo e entre os grupos.

Tabela 18 – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa dos animais divididos segundo o grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Densidade Óptica Total			
	GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
<b>30 dias</b>	0,309 (±0,035)	0,304 (±0,016)	0,300 (±0,013)	0,274 (±0,042)
	0,317	0,301	0,298	0,285
<b>90 dias</b>	0,309 (±0,024)	0,309 (±0,021)	0,297 (±0,024)	0,284 (±0,032)
	0,300	0,306	0,297	0,295
<b>180 dias</b>	0,295 (±0,046)	0,296 (±0,022)	0,317 (±0,012)	0,306 (±0,014)
	0,276	0,303	0,314	0,303

¥ 8 tubas uterinas por subgrupo; § 10 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos de tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GEBUTIL ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

No grupo GE-GRF foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p < 0,001$ ), indicando que o subgrupo 180 dias apresentou densidade óptica total significativamente maior do que os demais subgrupos.

Tabela 19 – Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,391	
<b>GEFIBRI</b>	0,634	
<b>GE-GRF</b>	0,037 *	30 dias < 180 dias 90 dias < 180 dias
<b>GEBUTIL</b>	0,143	

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos de tempo de estudo ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 20 – Distribuição da significância estatística na comparação da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>
<b>30 dias</b>	0,105
<b>90 dias</b>	0,428
<b>180 dias</b>	0,087

O gráfico 9 representa as médias da densidade óptica total das células da mucosa dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

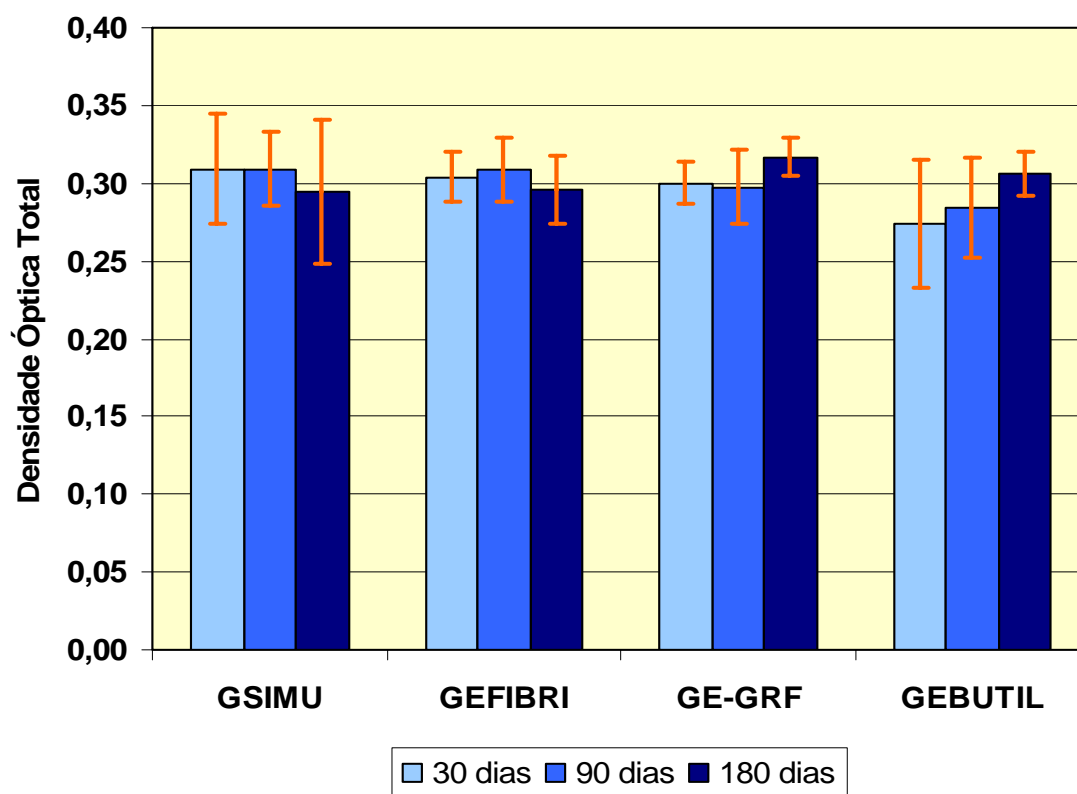


Gráfico 9 –Distribuição da média e desvio-padrão da Densidade Óptica Total (absorbância) das células da mucosa dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).



## 8. Processo Inflamatório

Foi analisada a classificação do processo inflamatório das tubas uterinas direitas e esquerdas dos animais.

Tabela 21 – Distribuição das tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório segundo o lado e grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Lado	Classificação – Inflamação	Grupos			
			GSIMU <sup>¥</sup>	GEFIBRI <sup>§</sup>	GE-GRF <sup>§</sup>	GEBUTIL <sup>§</sup>
30 dias	Direito	0 (ausente)	2 50,0%	2 40,0%	0 0,0%	3 60,0%
		1 (leve)	2 50,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	2 40,0%	2 40,0%	1 20,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	1 20,0%	3 60,0%	0 0,0%
	Esquerdo	0 (ausente)	2 50,0%	1 20,0%	0 0,0%	3 60,0%
		1 (leve)	2 50,0%	2 40,0%	0 0,0%	1 20,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	2 40,0%	3 60,0%	1 20,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	0 0,0%
90 dias	Direito	0 (ausente)	4 100,0%	3 60,0%	0 0,0%	4 80,0%
		1 (leve)	0 0,0%	2 40,0%	1 20,0%	1 20,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	0 0,0%	4 80,0%	0 0,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Esquerdo	0 (ausente)	3 75,0%	3 60,0%	0 0,0%	4 80,0%
		1 (leve)	1 25,0%	2 40,0%	2 40,0%	1 20,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	0 0,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%
180 dias	Direito	0 (ausente)	4 100,0%	4 80,0%	0 0,0%	4 80,0%
		1 (leve)	0 0,0%	1 20,0%	3 60,0%	1 20,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	0 0,0%	2 40,0%	0 0,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Esquerdo	0 (ausente)	3 75,0%	4 80,0%	0 0,0%	5 100,0%
		1 (leve)	1 25,0%	1 20,0%	1 20,0%	0 0,0%
		2 (moderado)	0 0,0%	0 0,0%	3 60,0%	0 0,0%
		3 (acentuado)	0 0,0%	0 0,0%	1 20,0%	0 0,0%

¥ 4 tubas uterinas por subgrupo; § 5 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os lados direito e esquerdo dentro de cada subgrupo de tempo de cada grupo de estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todas as comparações).

Tabela 22 – Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre lados em cada subgrupo (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

Grupo	Subgrupo		
	30 dias	90 dias	180 dias
	P	p	p
<b>GSIMU</b>	1,000	0,317	0,317
<b>GEFIBRI</b>	0,564	1,000	1,000
<b>GE-GRF</b>	0,564	1,000	0,180
<b>GEBUTIL</b>	1,000	1,000	0,317

As tubas uterinas foram agrupadas independente de lado para a comparação entre os subgrupos de tempo de estudo e entre os grupos.

Tabela 23 – Distribuição das tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório divididas segundo o grupo de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	Classificação – Inflamação	Grupos							
		GSIMU <sup>¥</sup>		GEFIBRI <sup>§</sup>		GE-GRF <sup>§</sup>		GEBUTIL <sup>§</sup>	
<b>30 dias</b>	<b>0 (ausente)</b>	4	50,0%	3	30,0%	0	0,0%	6	60,0%
	<b>1 (leve)</b>	4	50,0%	2	20,0%	0	0,0%	2	20,0%
	<b>2 (moderado)</b>	0	0,0%	4	40,0%	5	50,0%	2	20,0%
	<b>3 (acentuado)</b>	0	0,0%	1	20,0%	5	50,0%	0	0,0%
<b>90 dias</b>	<b>0 (ausente)</b>	7	87,5%	6	60,0%	0	0,0%	8	80,0%
	<b>1 (leve)</b>	1	12,5%	4	40,0%	3	30,0%	2	20,0%
	<b>2 (moderado)</b>	0	0,0%	0	0,0%	6	60,0%	0	0,0%
	<b>3 (acentuado)</b>	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%
<b>180 dias</b>	<b>0 (ausente)</b>	7	87,5%	8	80,0%	0	0,0%	9	90,0%
	<b>1 (leve)</b>	1	12,5%	2	20,0%	4	40,0%	1	10,0%
	<b>2 (moderado)</b>	0	0,0%	0	0,0%	5	50,0%	0	0,0%
	<b>3 (acentuado)</b>	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%

¥ 8 tubas uterinas por subgrupo; § 10 tubas uterinas por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos de tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU e GEBUTIL ( $p > 0,05$  em ambos).

Nos grupos GEFIBRI e GE-GRF foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os subgrupos ( $p < 0,05$  em ambos), indicando que o subgrupo 30 dias apresentou classificação do processo inflamatório significativamente maior do que os demais subgrupos.

Tabela 24 – Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) nos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,147	
<b>GEFIBRI</b>	0,020 *	30 dias > 90 dias 30 dias > 180 dias
<b>GE-GRF</b>	0,020 *	30 dias < 90 dias 30 dias < 180 dias
<b>GEBUTIL</b>	0,221	

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos três subgrupos ( $p < 0,05$  em ambos) onde o grupo GE-GRF apresentou classificação de processo inflamatório significativamente maior do que os demais grupos.

Tabela 25 – Distribuição da significância estatística na comparação do processo inflamatório entre os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) nos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

Tempo	p	diferenças
30 dias	< 0,001 *	GSIMU < GE-GRF GFIBRI < GE-GRF GE-GRF > GEBUTIL
90 dias	< 0,001 *	GSIMU < GE-GRF GFIBRI < GE-GRF GE-GRF > GEBUTIL
180 dias	< 0,001 *	GSIMU < GE-GRF GFIBRI < GE-GRF GE-GRF > GEBUTIL

Os gráficos abaixo representam as distribuições da classificação do processo inflamatório das tubas uterinas dos grupos em cada subgrupo de tempo de estudo.

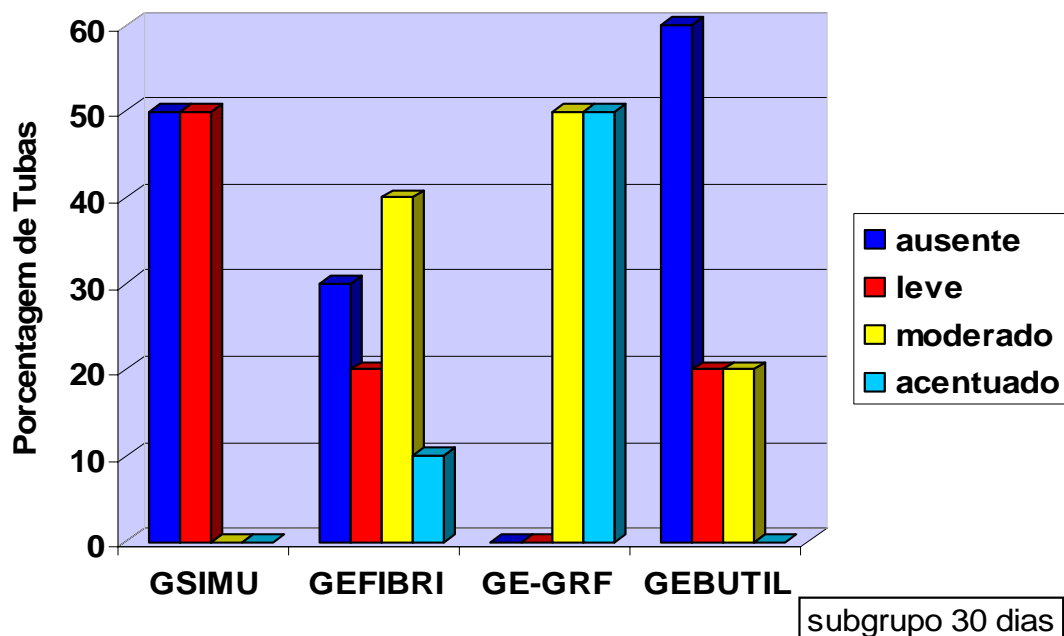


Gráfico 10 – Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 30 dias.

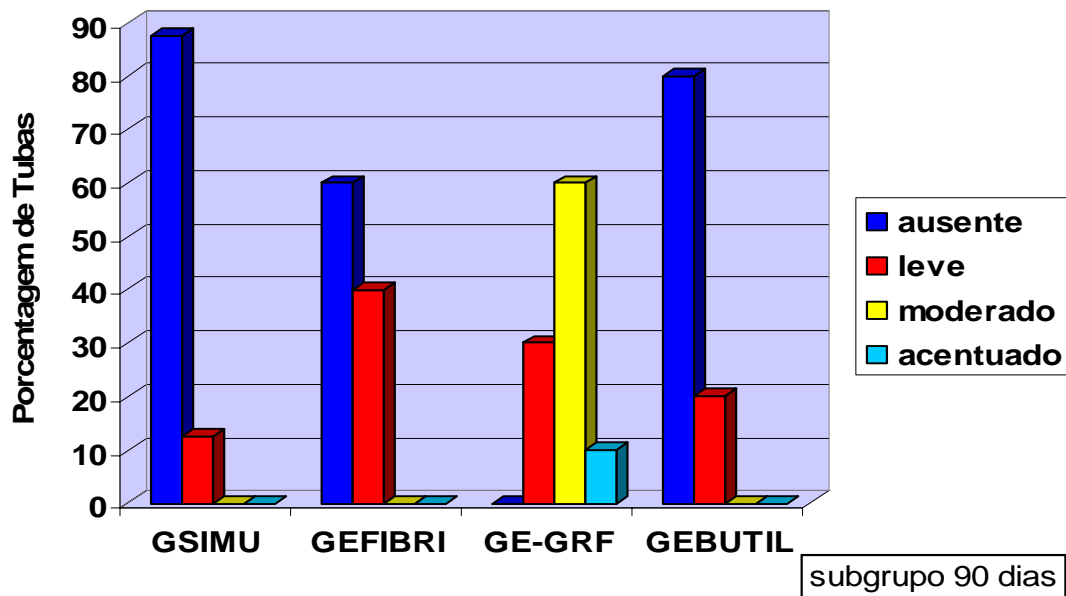


Gráfico 11 – Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 90 dias.

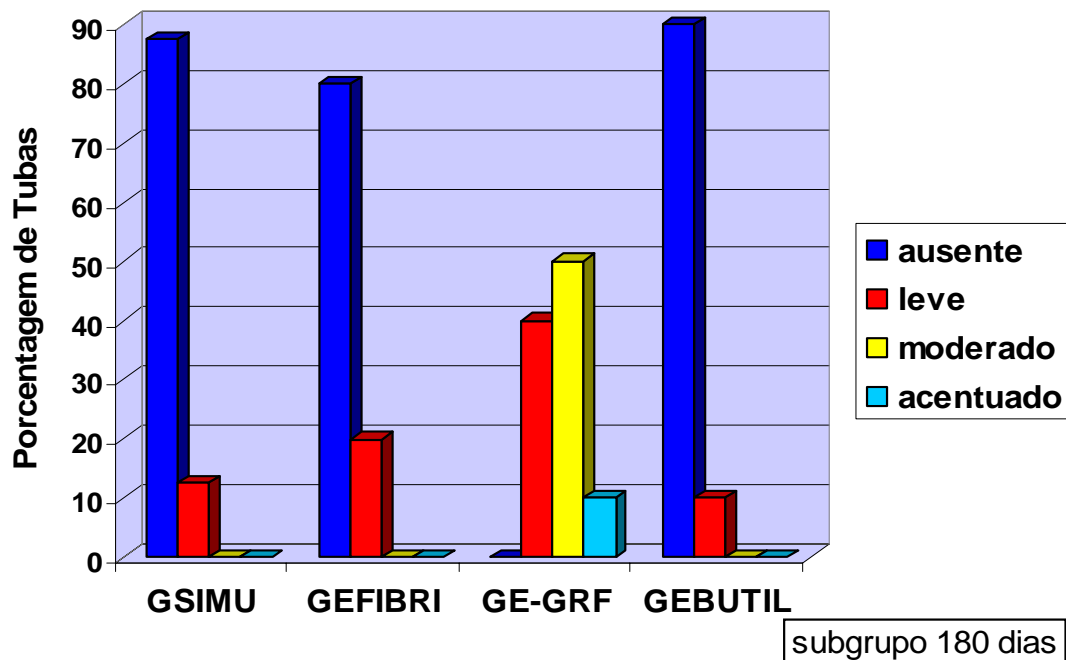


Gráfico 12 – Distribuição da porcentagem de tubas uterinas quanto à classificação do processo inflamatório dos grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) no subgrupo de 180 dias.

## Achados Macroscópicos – Grupo SIMU

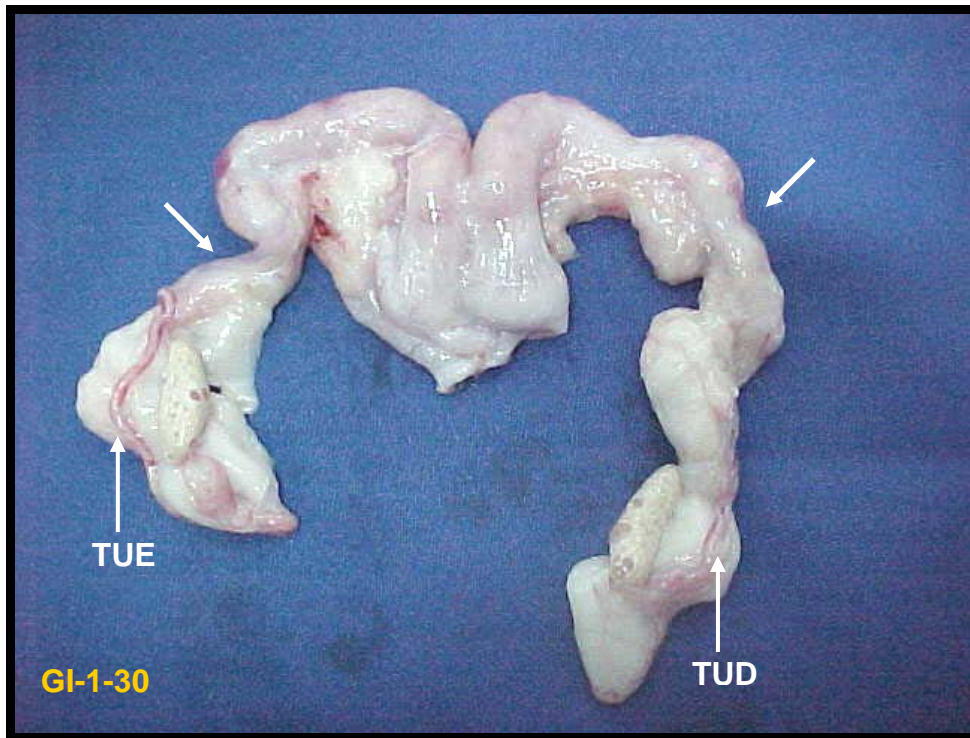


Figura 18 – Foto mostrando local presumível da cateterização (setas) em animal do Grupo SIMU – trinta dias, tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).

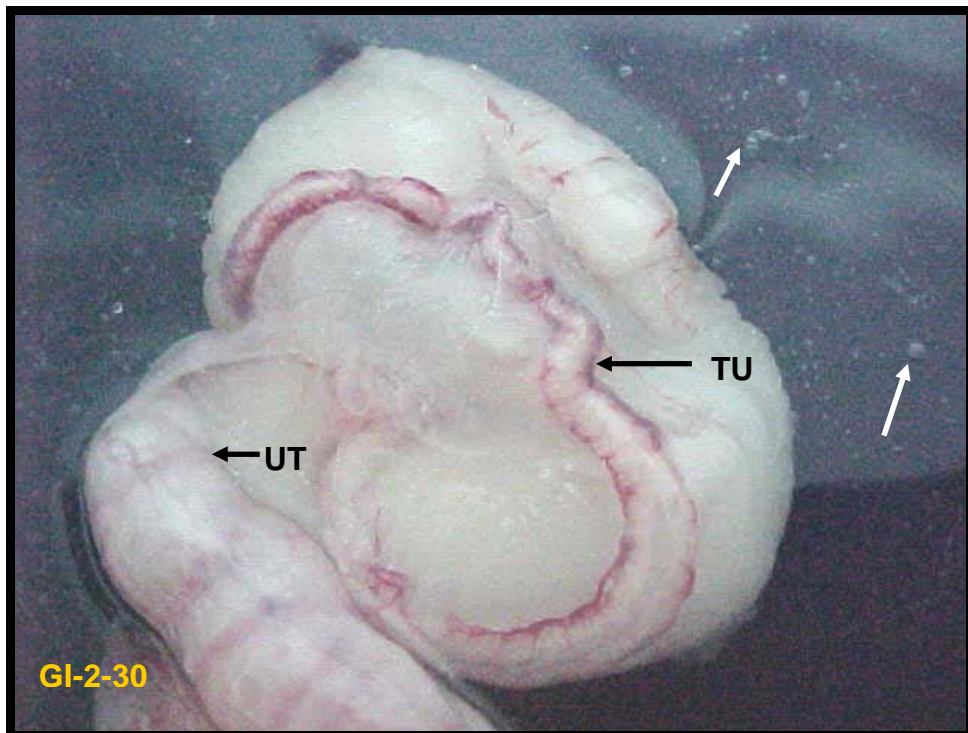


Figura 19 – Foto mostrando bolhas de ar no teste de perviedade (setas) e tuba uterina distendida (TU) em animal do Grupo SIMU – trinta dias, útero (UT).



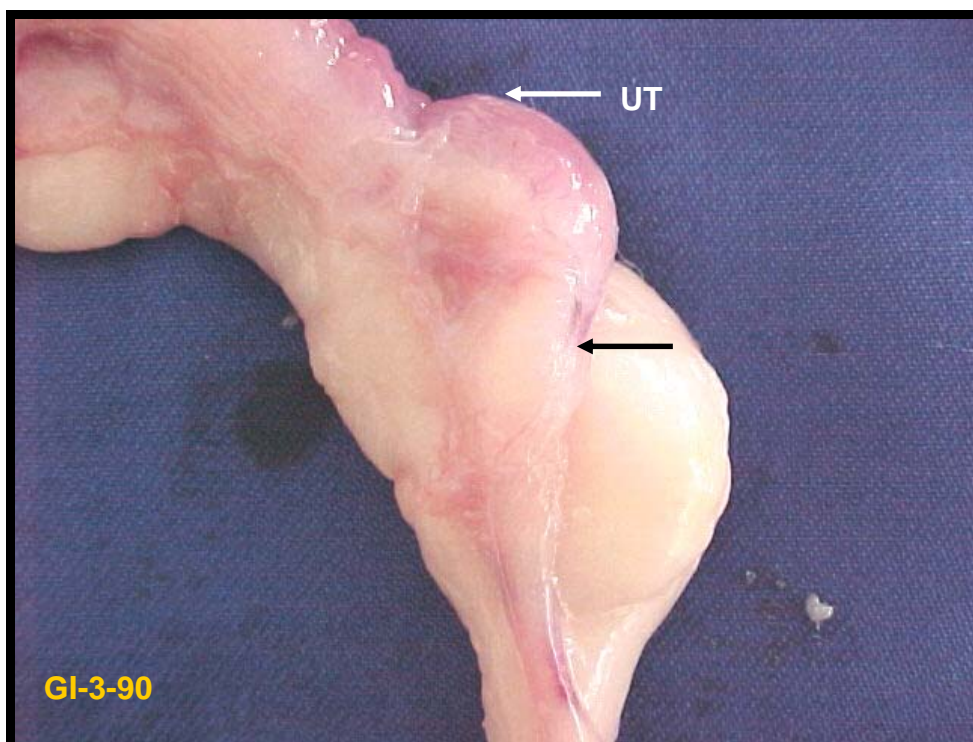


Figura 20 – Foto mostrando o local presumível da cateterização (seta) em animal do Grupo SIMU – noventa dias, útero (UT).

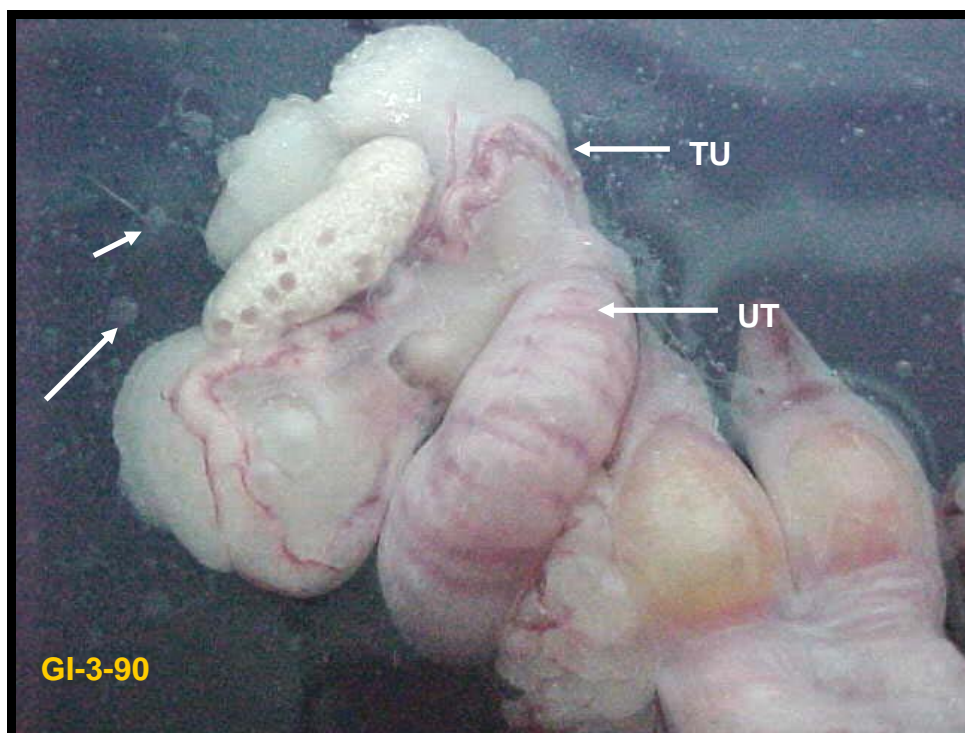


Figura 21 – Foto mostrando o teste de perviedade com bolhas de ar (setas) no líquido e tuba uterina (TU) distendida em animal do Grupo SIMU – noventa dias, útero (UT).

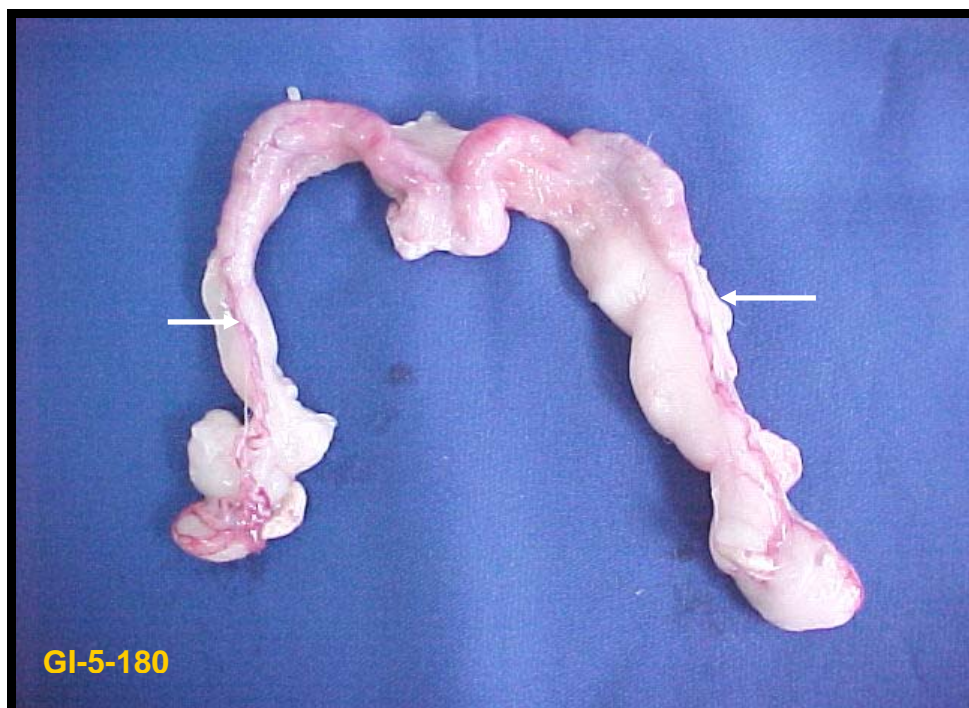


Figura 22 – Foto mostrando o local presumível da cateterização (setas) em animal do Grupo SIMU – cento e oitenta dias.

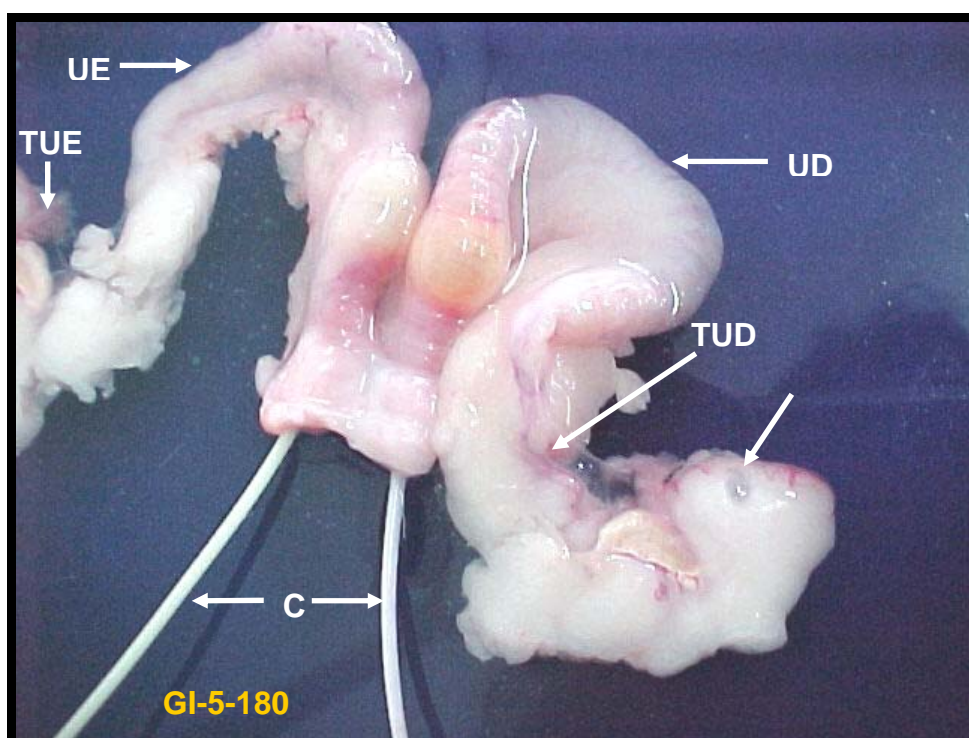


Figura 23 – Foto mostrando bolha de ar nas fimbrias (seta) em animal do Grupo SIMU – cento e oitenta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).



## Achados Macroscópicos – Grupo Experimento FIBRI

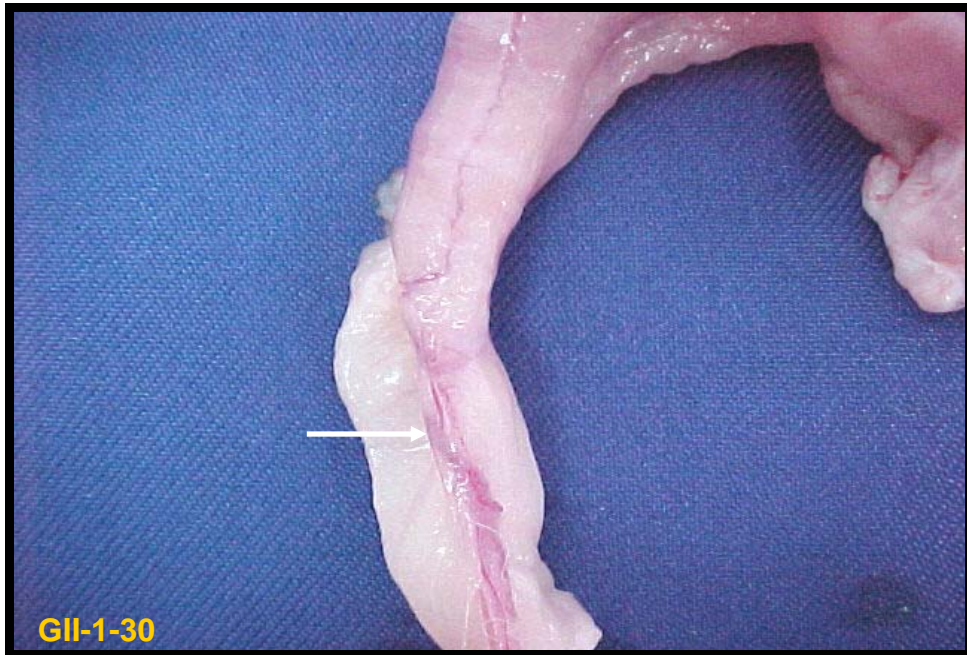


Figura 24 – Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo de fibrina (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI – trinta dias.

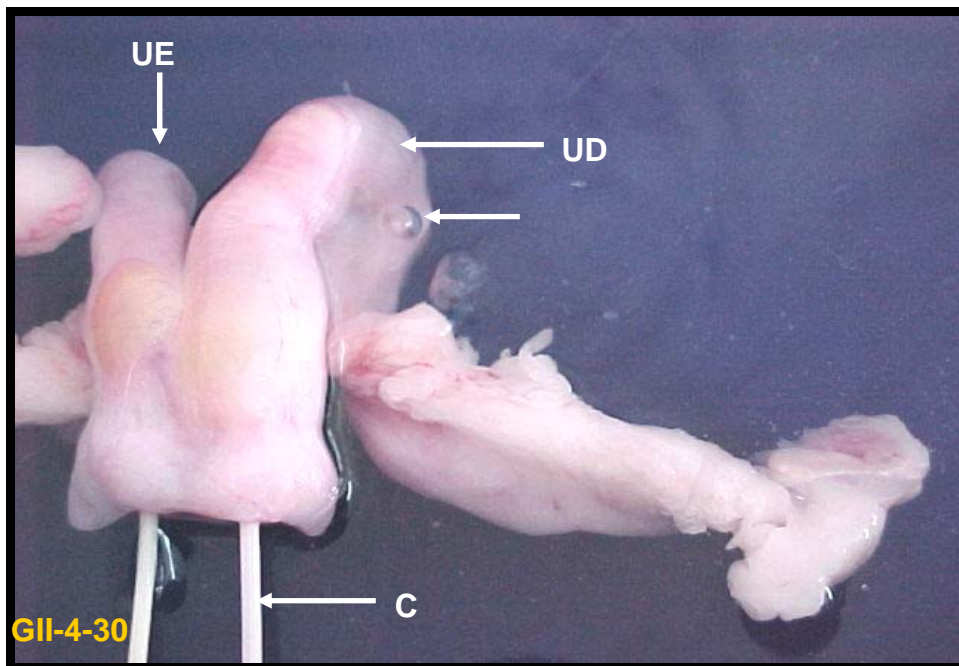


Figura 25 – Foto mostrando o teste de perviedade com presença de bolha de ar (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI – trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE) e cateter (C).

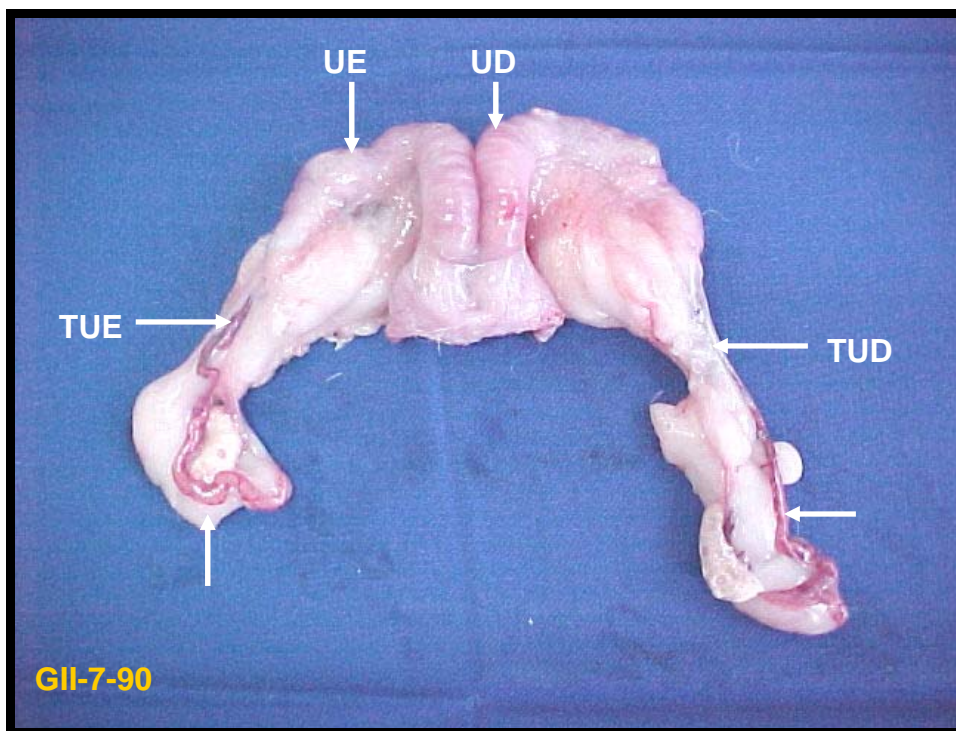


Figura 26 – Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo da fibrina (setas) em animal do Grupo Experimento FIBRI – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD) e tuba uterina esquerda (TUE).

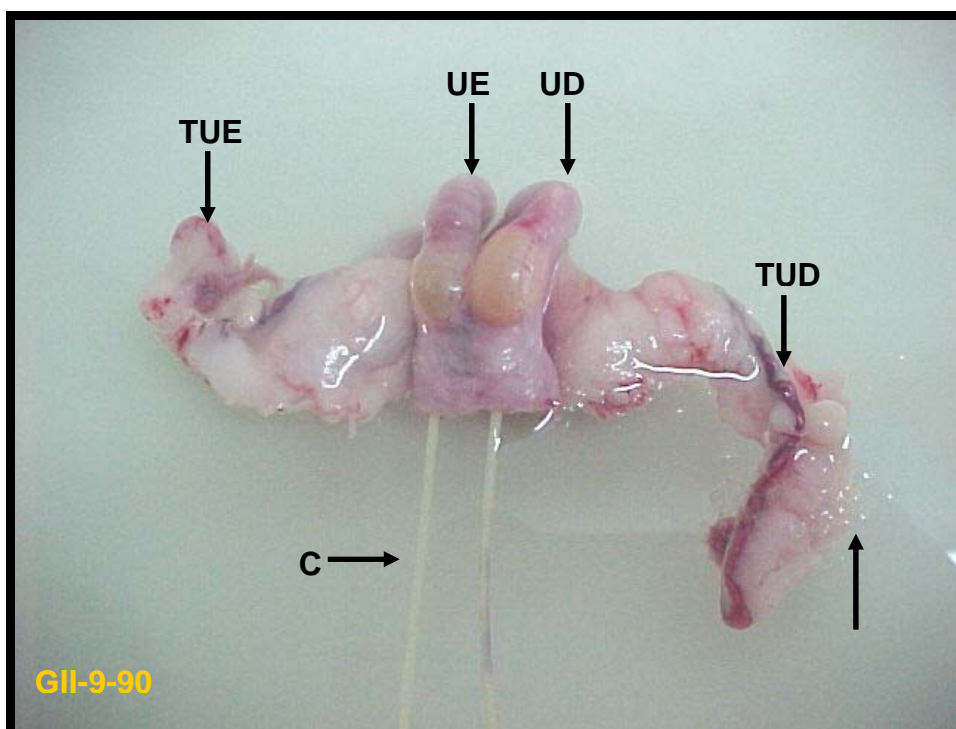


Figura 27 – Foto mostrando a saída de bolhas de ar (seta) nas fimbrias no teste de perviabilidade em animal do Grupo Experimento FIBRI – noventa dias. Útero direito (D), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).





Figura 28 – Foto mostrando o provável local da aplicação do adesivo de fibrina (seta) em animal do Grupo Experimento FIBRI – cento e oitenta dias.

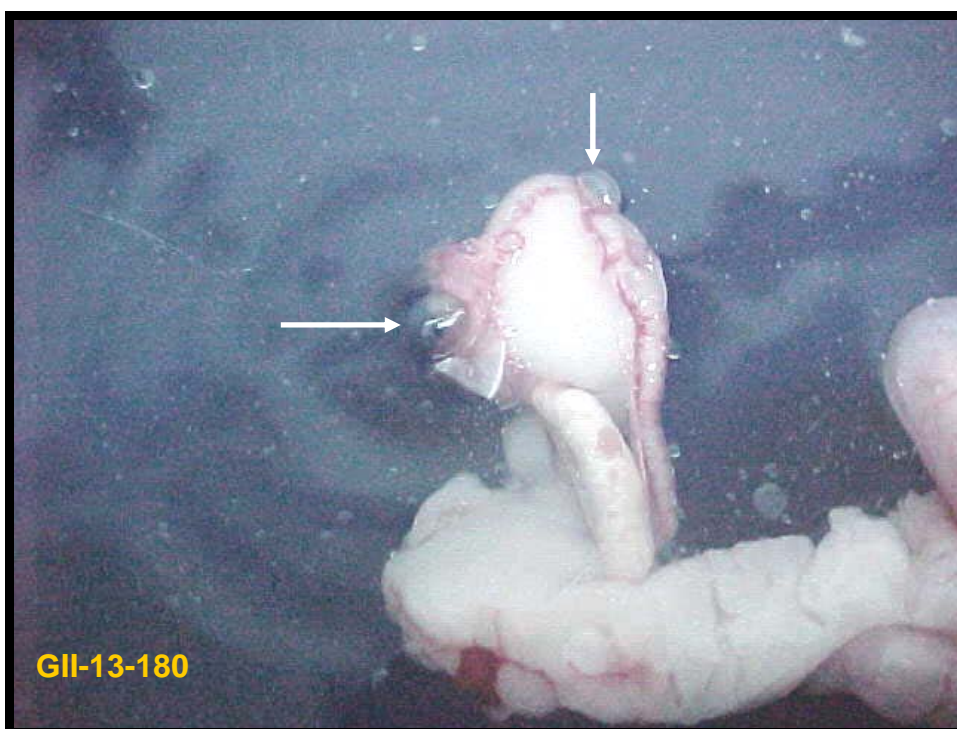


Figura 29 – Foto mostrando bolhas de ar nas fimbrias no teste de perviedade (setas) em animal do Grupo Experimento FIBRI – cento e oitenta dias.

### Achados Macroscópicos – Grupo Experimento GRF



Figura 30 – Foto mostrando processo inflamatório intenso com lesões evidentes da tuba uterina (setas) ocasionado pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído (setas) em animal do Grupo Experimento GRF – trinta dias.

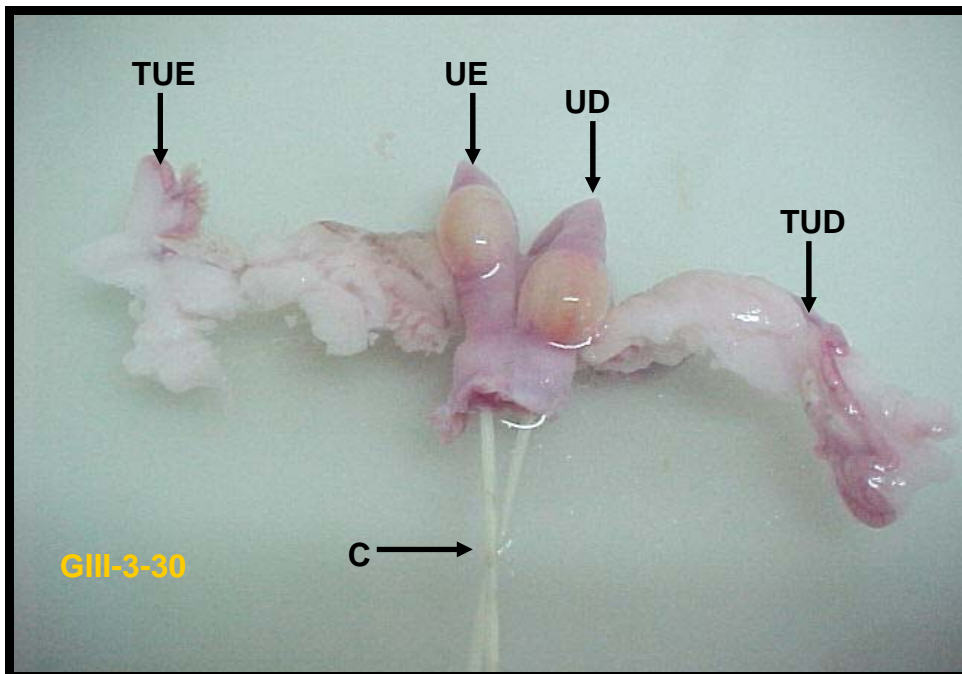


Figura 31 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviade em animal do Grupo Experimento GRF – trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).



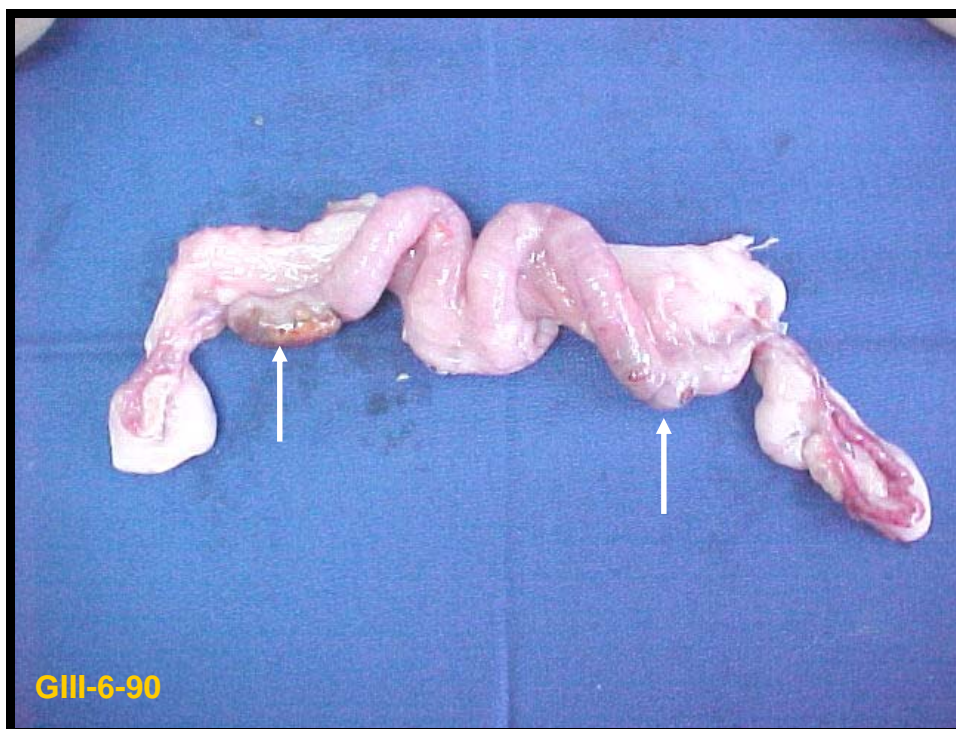


Figura 32 – Foto mostrando processo inflamatório intenso (setas) ocasionado pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído em animal do Grupo Ex – perimento GRF – noventa dias.

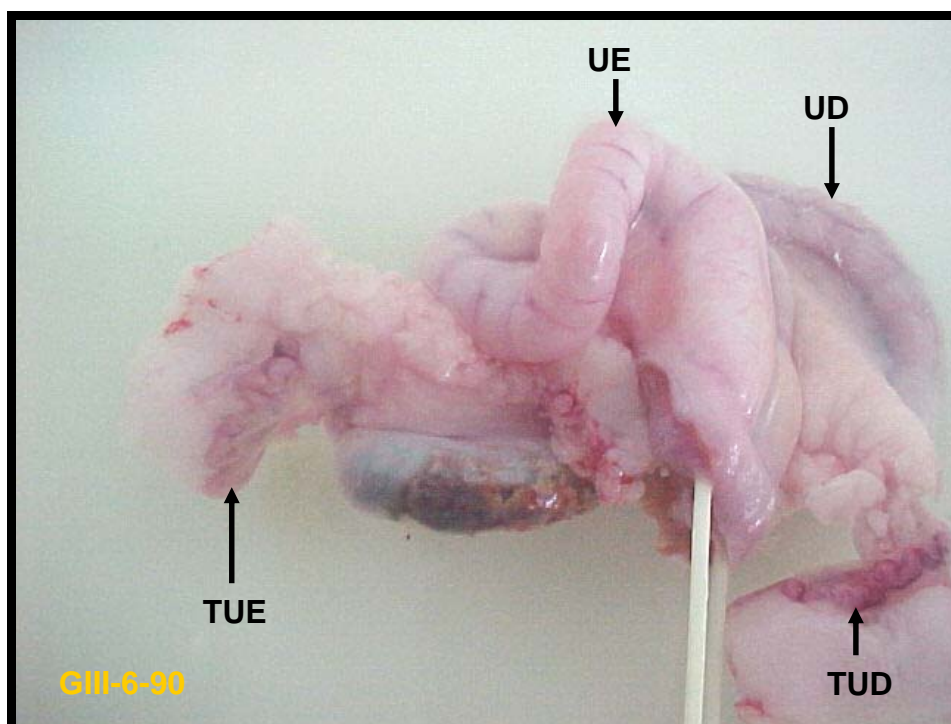


Figura 33 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviidade em animal do Grupo Experimento GRF – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE).



Figura 34 – Foto mostrando processo inflamatório com necrose (seta) na junção útero-tubária ocasionada pela aplicação do adesivo de Gelatina-Resorcina-Formaldeído em animal do Grupo Experimento GRF – cento e oitenta dias.

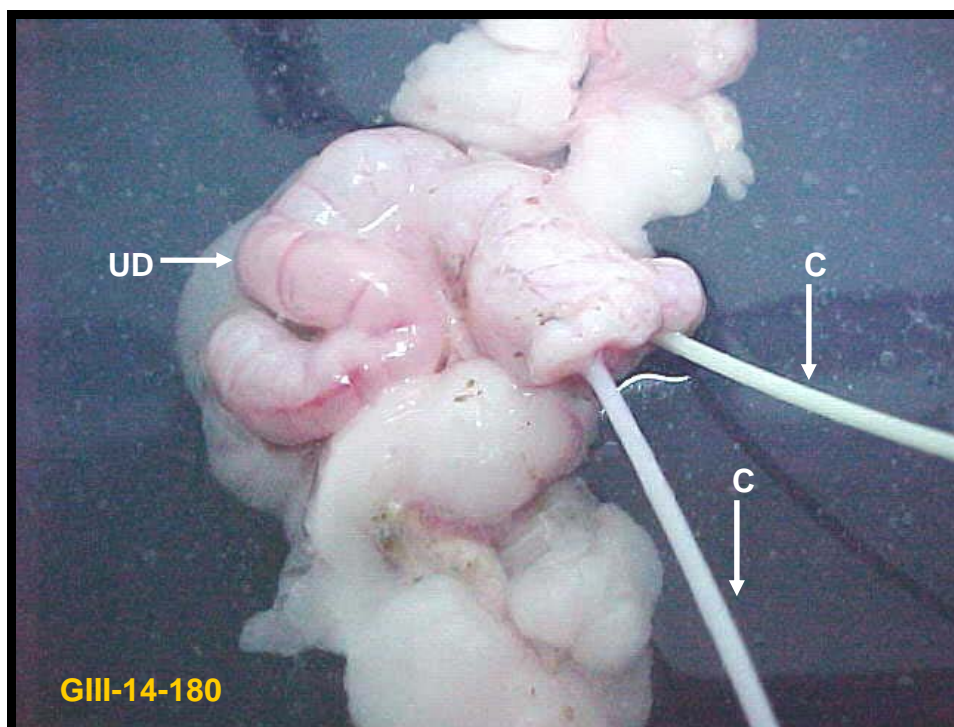


Figura 35 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento GRF – cento e oitenta dias. Útero direito (D), cateter (C).



### Achados Macroscópicos – Grupo Experimento BUTIL

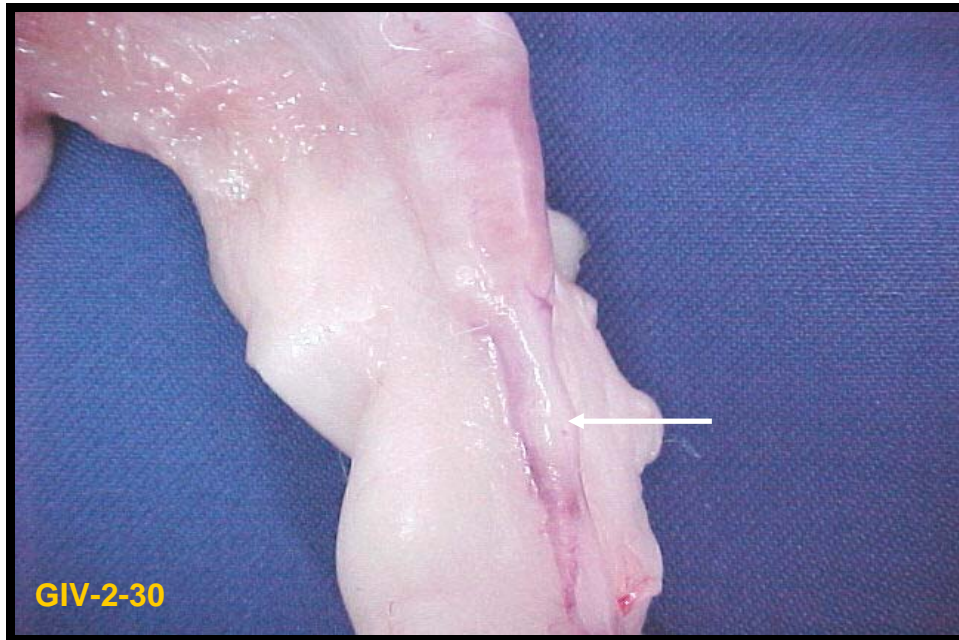


Figura 36 – Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (seta) em animal do Grupo Experimento BUTIL – trinta dias.

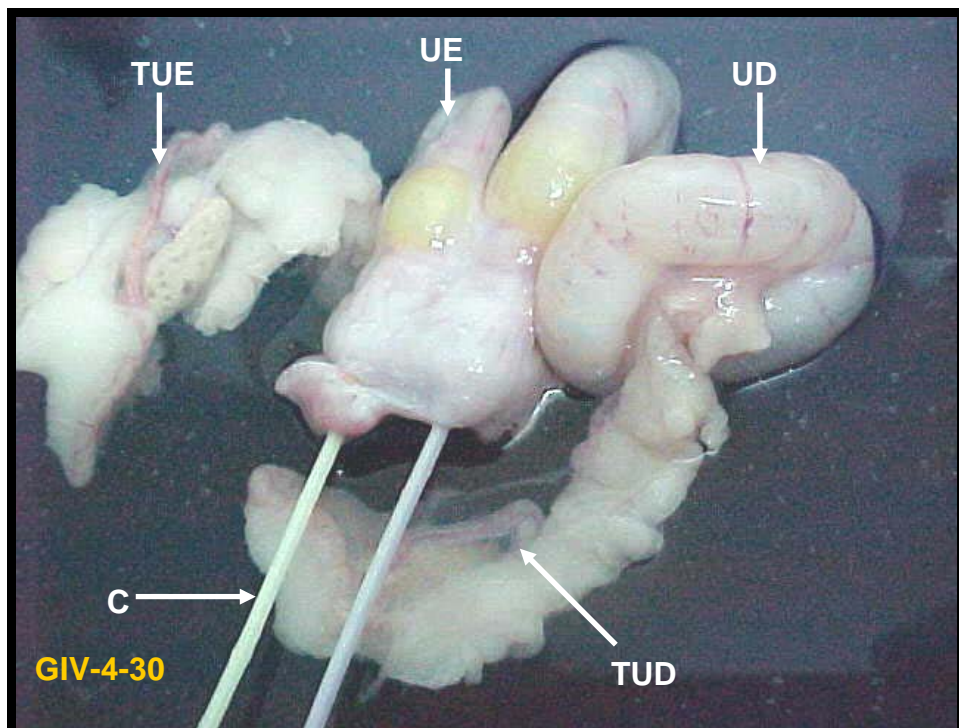


Figura 37 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL-trinta dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).

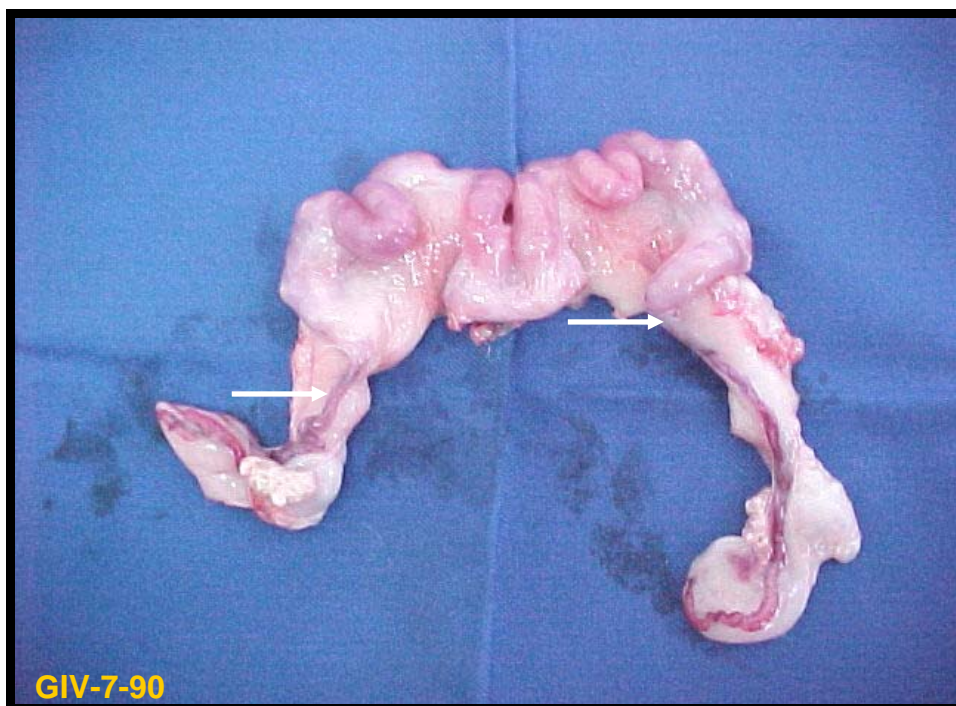


Figura 38 – Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (setas) em animal do Grupo Experimento BUTIL – noventa dias.

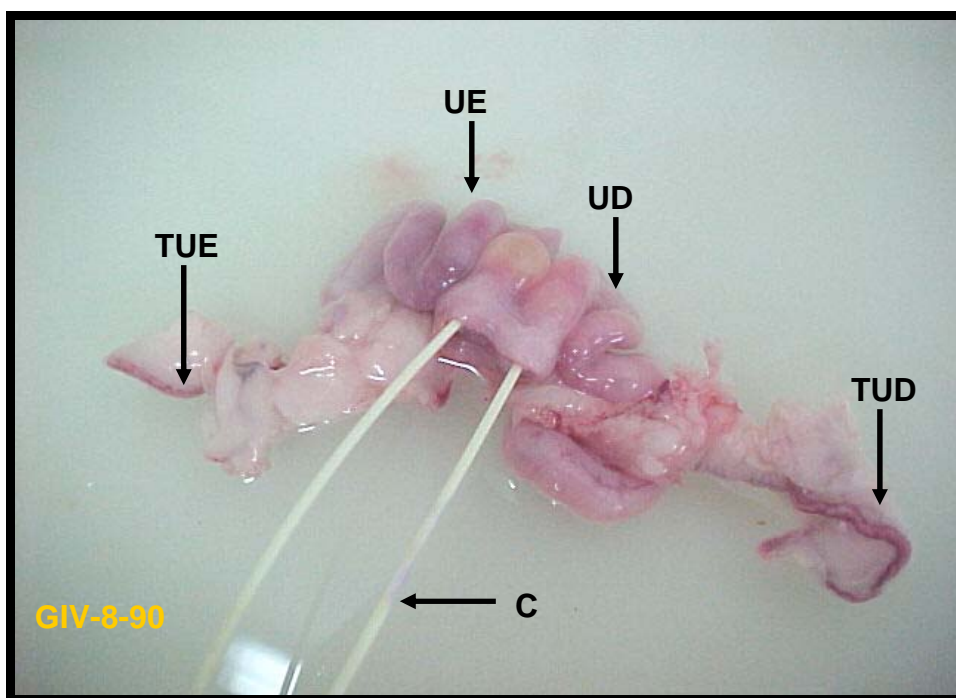


Figura 39 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL – noventa dias. Útero direito (UD), útero esquerdo (UE), tuba uterina direita (TUD), tuba uterina esquerda (TUE) e cateter (C).





Figura 40 – Foto mostrando o local da aplicação do adesivo de cianoacrilato (seta) em animal do Grupo Experimento BUTIL – cento e oitenta dias.

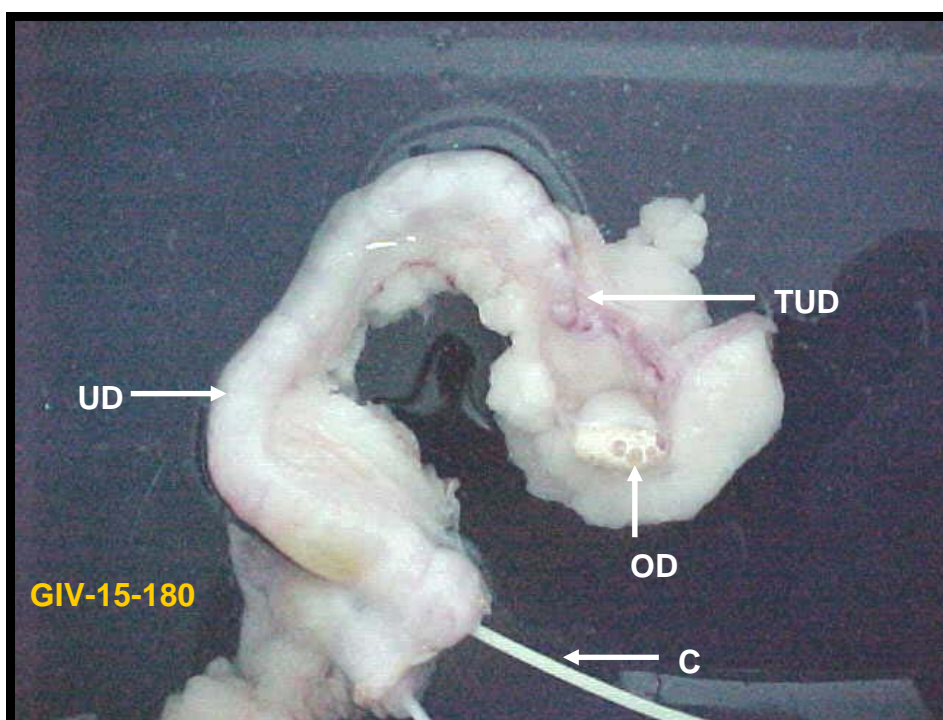


Figura 41 – Foto mostrando ausência de bolhas de ar no teste de perviedade em animal do Grupo Experimento BUTIL – cento e oitenta dias. Útero direito (UD), tuba uterina direita (TUD), ovário direito (OD), cateter (C).

## Achados Microscópicos

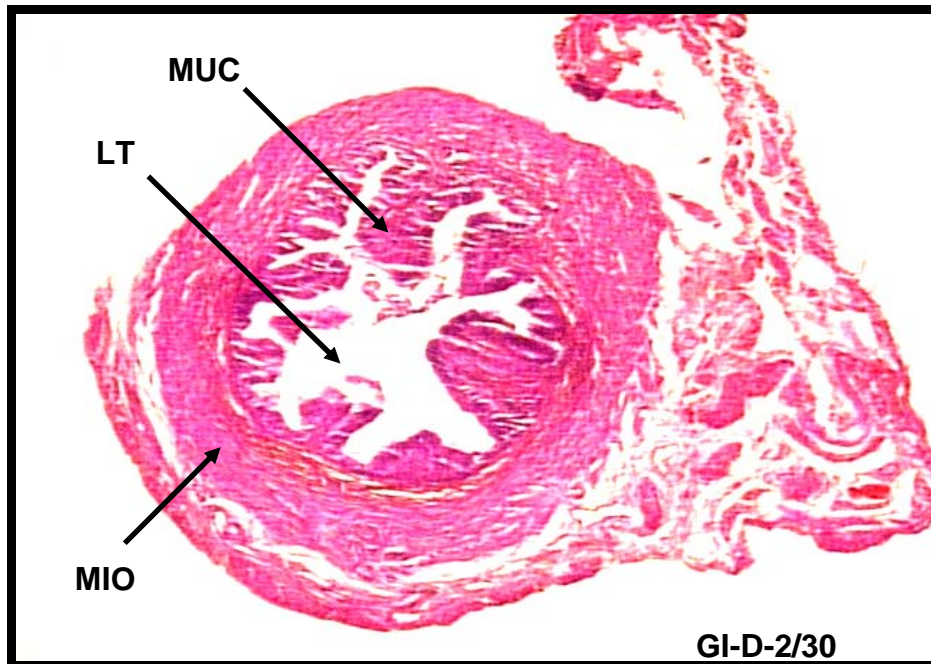


Figura 42 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. Luz tubária (LT), mucosa tubária (MUC), miosalpinge (MIO). (HE-5X).

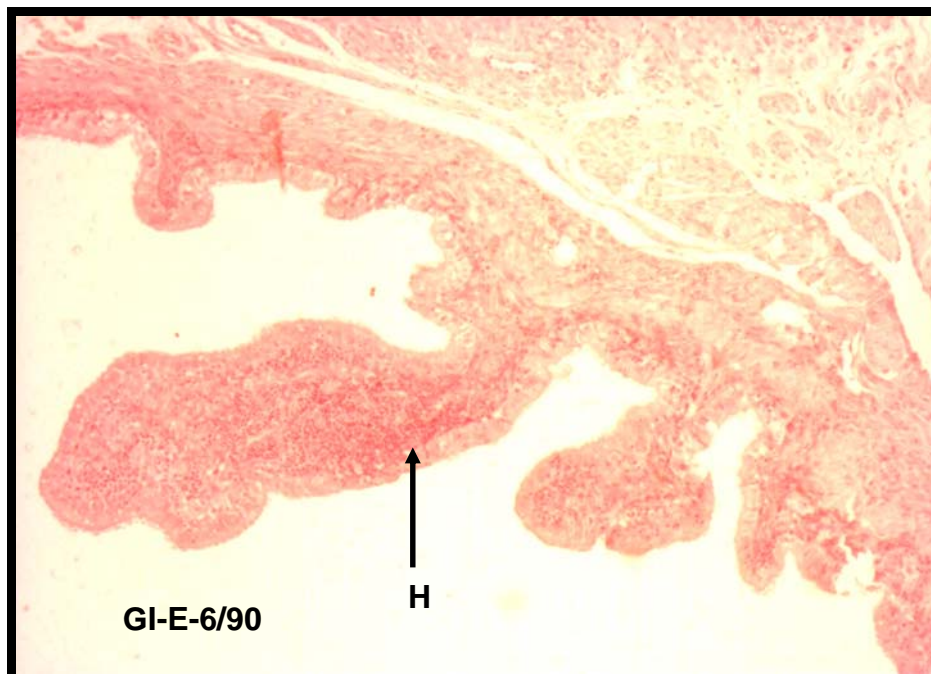


Figura 43 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos noventa dias de observação e que teve uma gestação neste período. Notar a discreta hiperemia (H) da mucosa. (HE-50X).



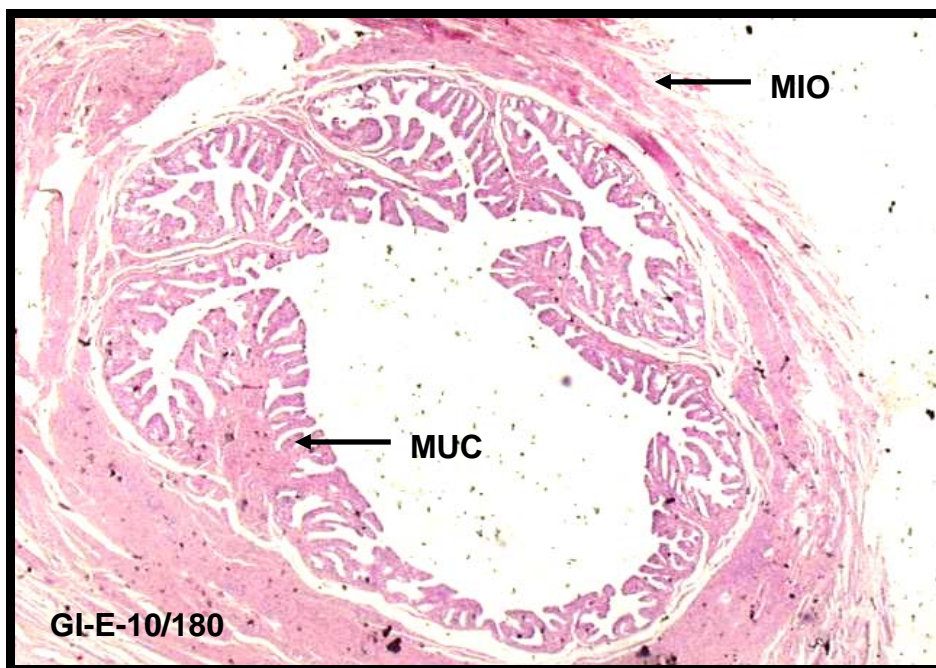


Figura 44 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, de um animal do GSIMU, aos cento e oitenta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Mucosa (MUC), miosalpinxe (MIO). (HE-40X).



Figura 45 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de fibrina, de um animal do GEFIBRI, aos trinta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Lúmen tubário (LT), mucosa (MUC). (HE-20X).

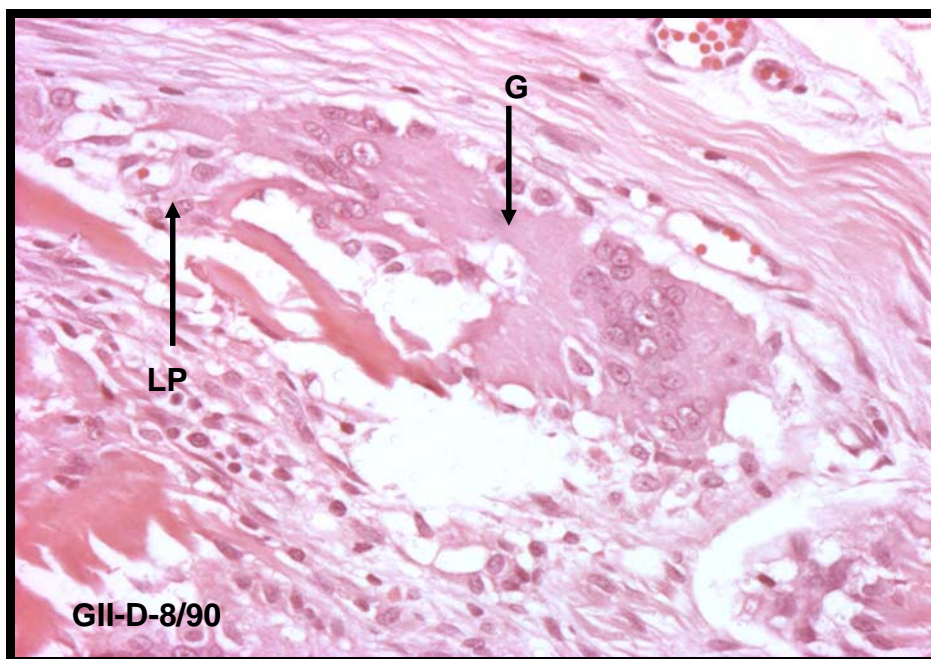


Figura 46 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina de um animal do GEFIBRI, aos noventa dias de observação, sobre o local da aplicação do adesivo de fibrina. Notar a formação de granuloma tipo corpo estranho (G) junto à lâmina própria (LP) da tuba uterina. (HE-200X).

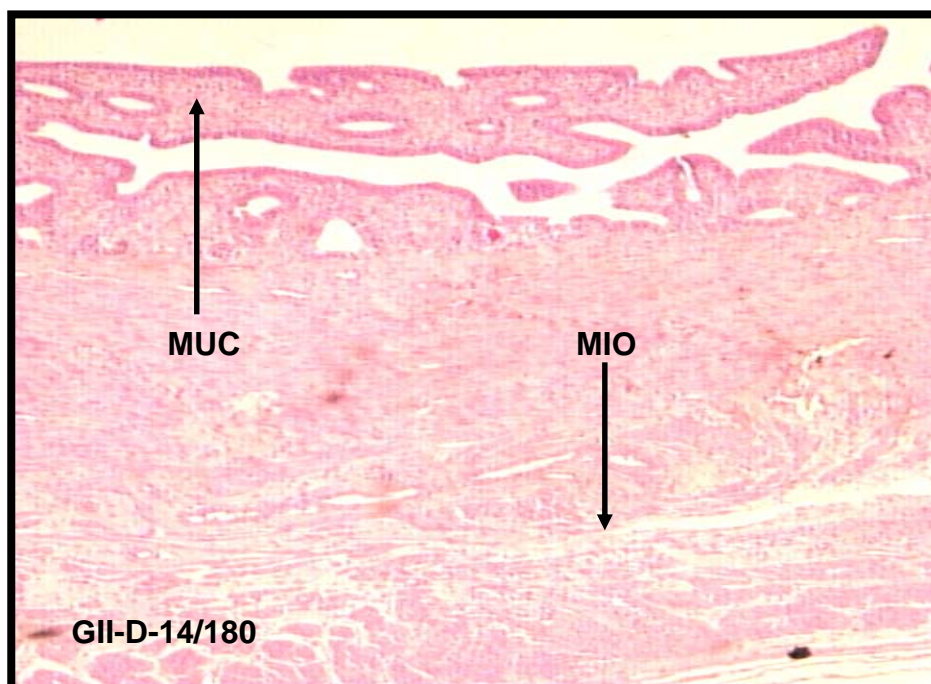


Figura 47 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de fibrina, em um animal do GEFIBRI, aos cento e oitenta dias de observação. Aspecto normal da tuba. Mucosa (MUC), miosalpinx (MIO). (HE-50X).



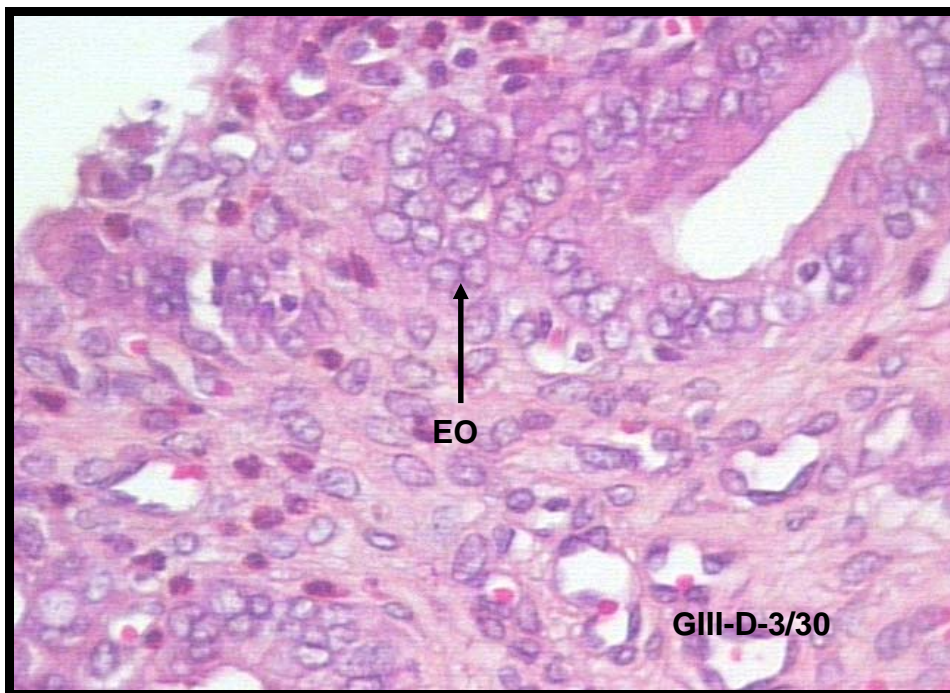


Figura 48 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos trinta dias de observação. Notar o intenso processo inflamatório. Eosinófilos (EO). (HE-400X).



Figura 49 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Notar a congestão (CO) e a fibrose (FI). (HE-50X).

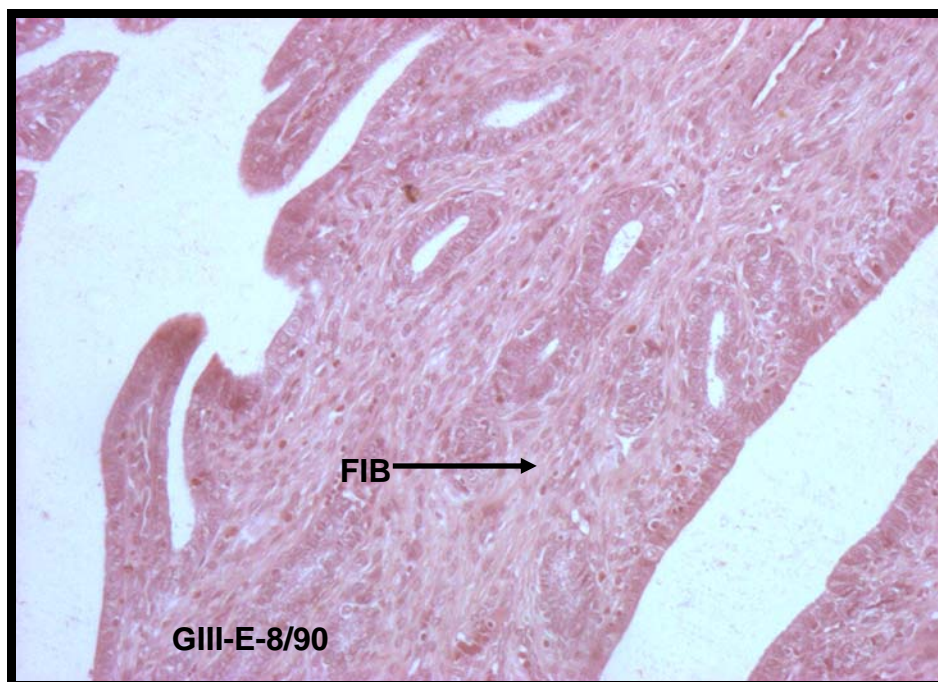


Figura 50 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Notar a fibrose (FIB) intensa da lâmina própria. (HE-100X).

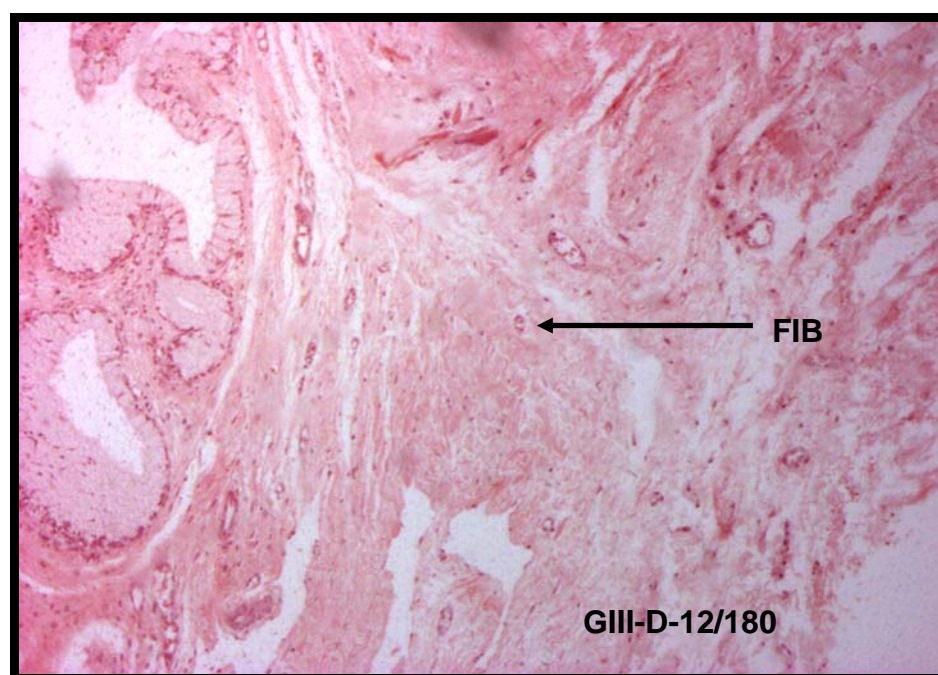


Figura 51 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local de aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos cento e oitenta dias de observação. Notar a extensa área de fibrose (FIB) invadindo e destruindo a camada muscular. (HE-50X).



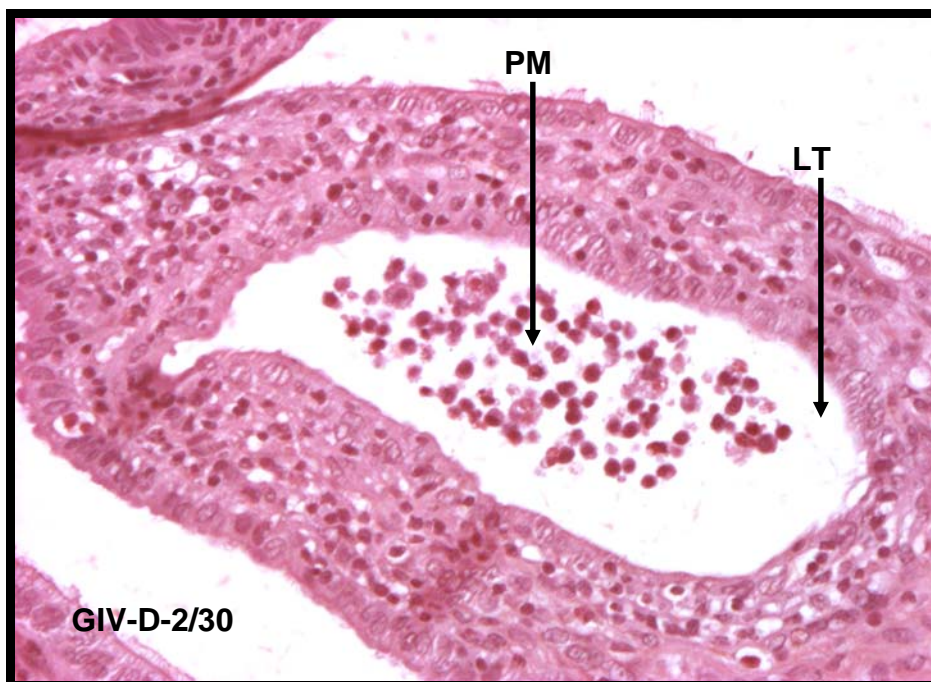


Figura 52 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos trinta dias de observação. Mostrando polimorfonucleares (PM) no lúmen tubário (LT), em um único animal. (HE-100X).

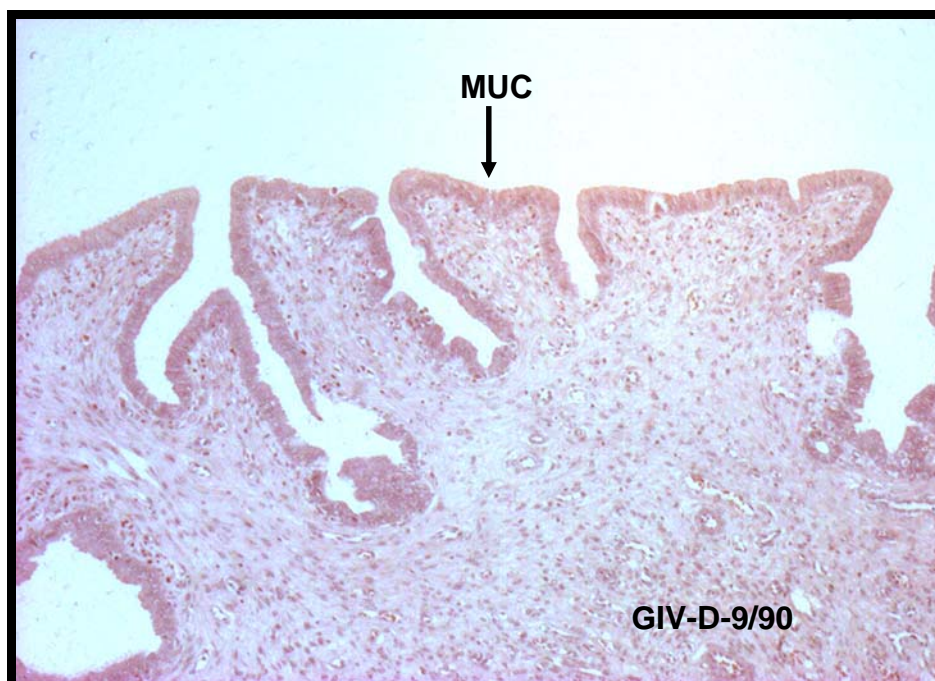


Figura 53 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos noventa dias de observação. Mostrando a mucosa tubária (MUC) com discreto achatamento. (HE-50X).

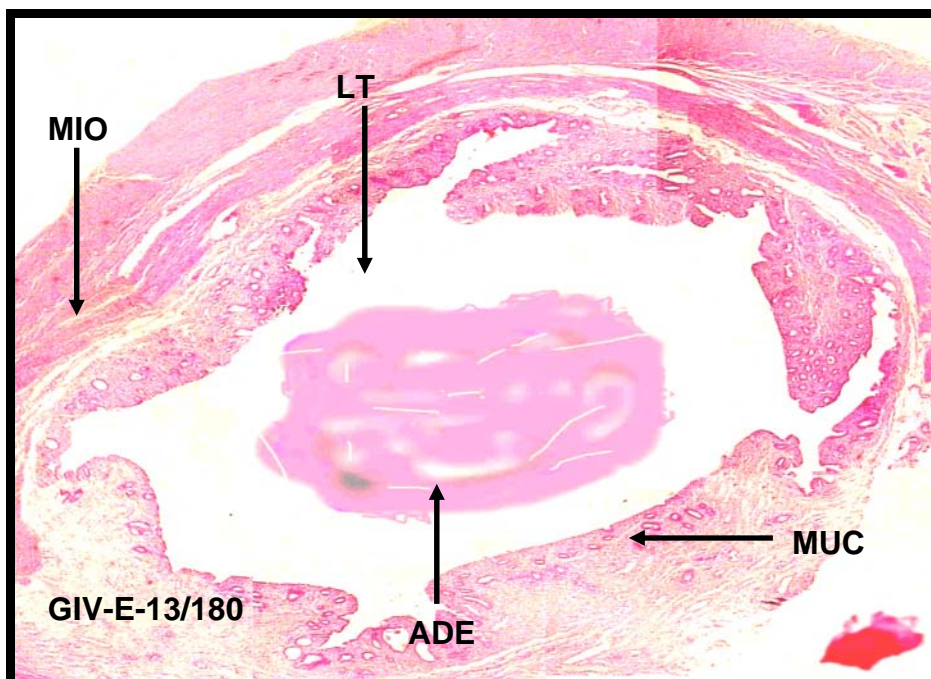


Figura 54 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, no local da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. Mostrando o polímero formado pelo adesivo (ADE) no lúmen tubário (LT), mucosa (MUC) e miosalpinge (MIO). (HE-20X).

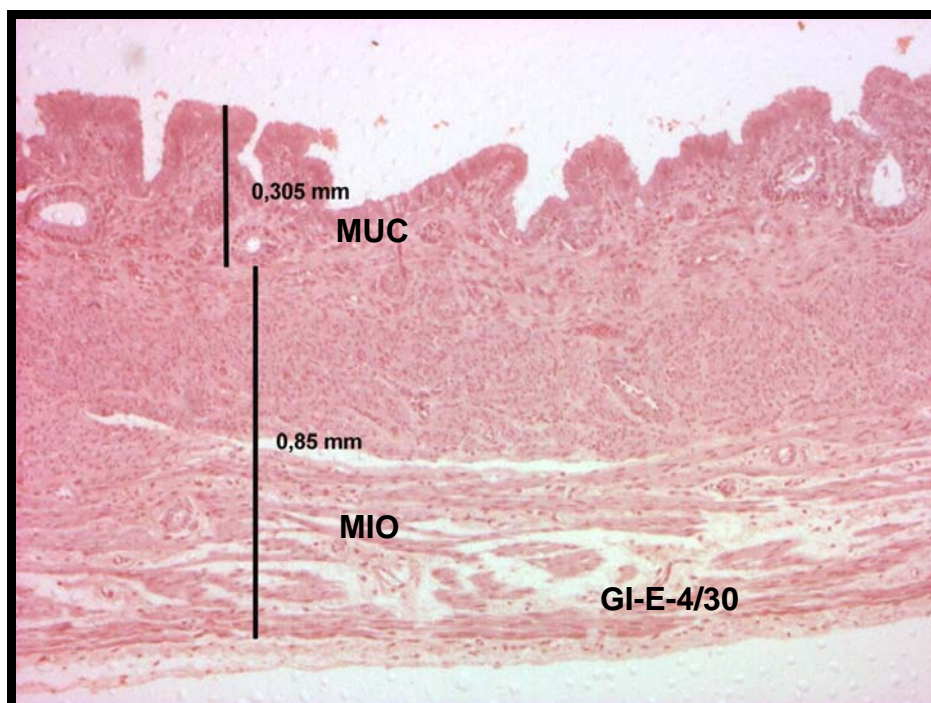


Figura 55 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da manipulação, em um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge (MIO). (HE-50X).



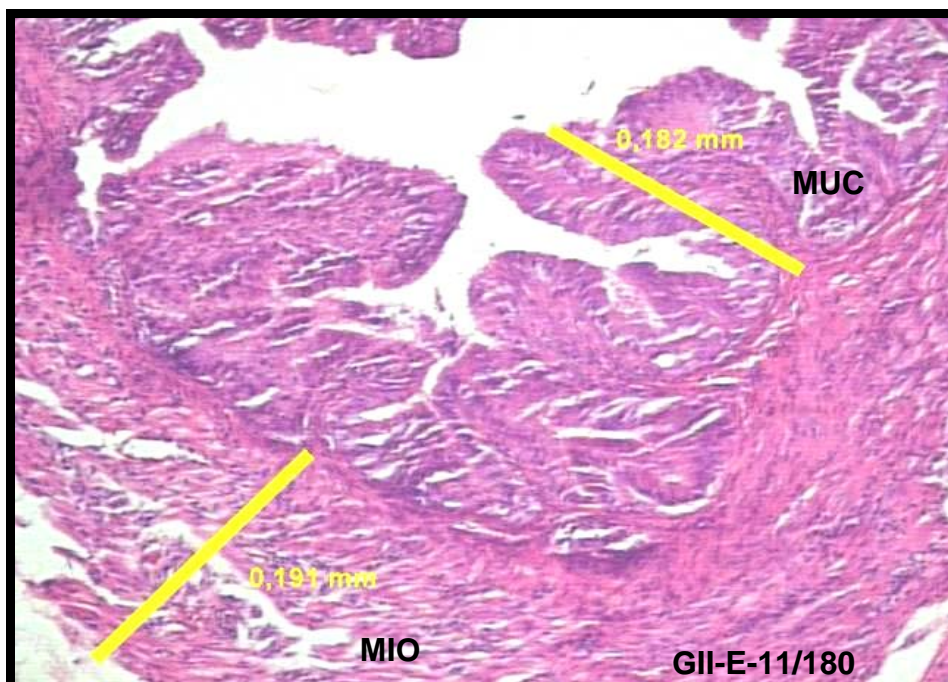


Figura 56 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à jusante da aplicação do adesivo de fibrina, em um animal do GEFIBRI, aos cento e oitenta dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge. (HE-100X).

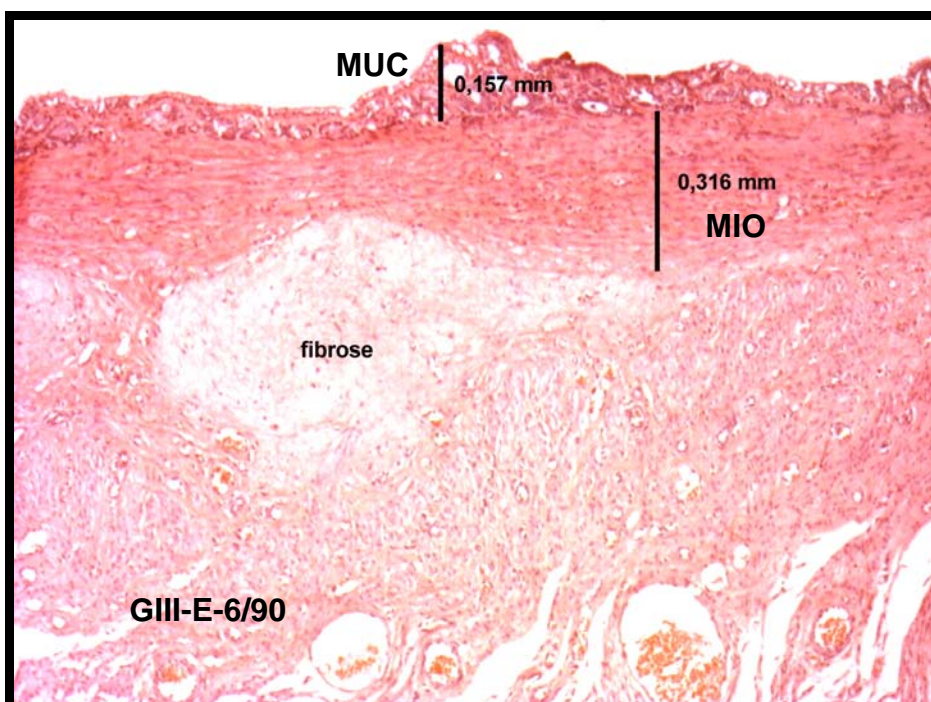


Figura 57 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de GRF, em um animal do GE-GRF, aos noventa dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do miosalpinge (MIO). Notar a fibrose da lâmina própria (fibrose). (HE-50X).

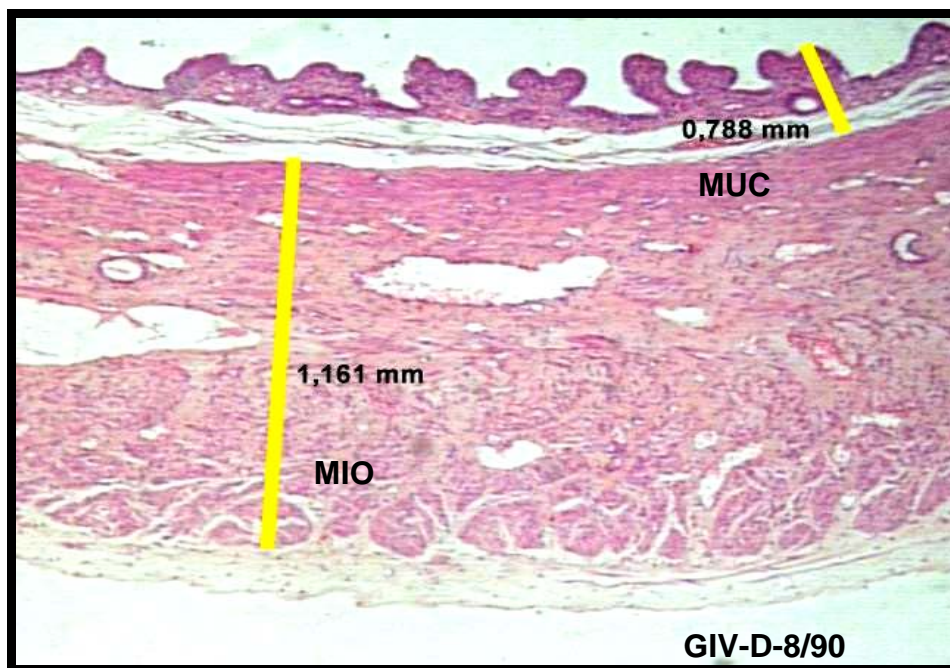


Figura 58 – Fotomicrografia de um corte transversal da tuba uterina, à montante da aplicação do adesivo de cianoacrilato, em um animal do GEBUTIL, aos noventa dias de observação. Mostrando a morfometria da mucosa (MUC) e do mio-salpinge (MIO). (HE-100X).

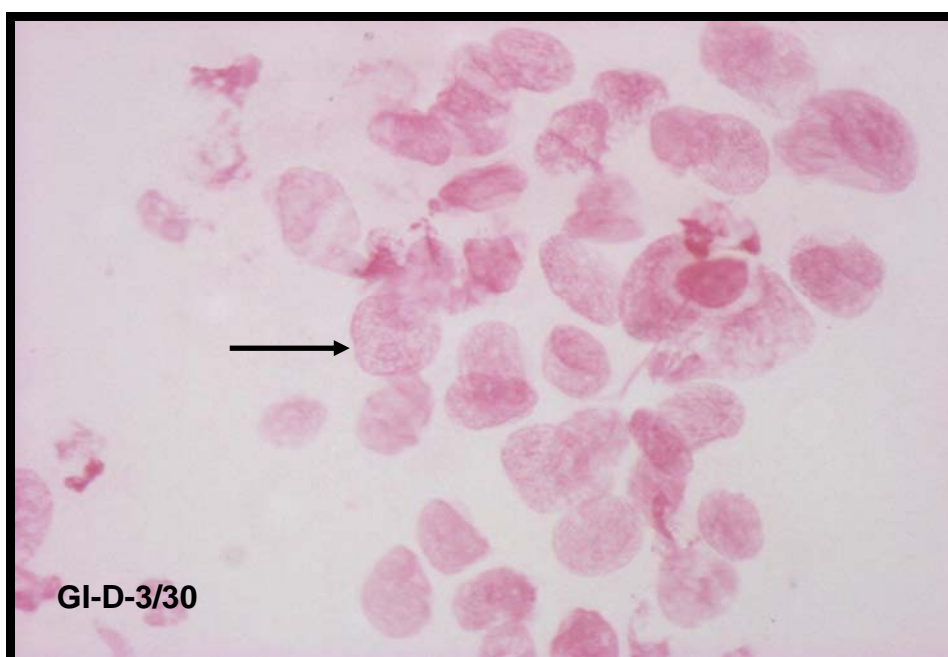


Figura 59 – Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GSIMU, aos trinta dias de observação. (FA-400X).



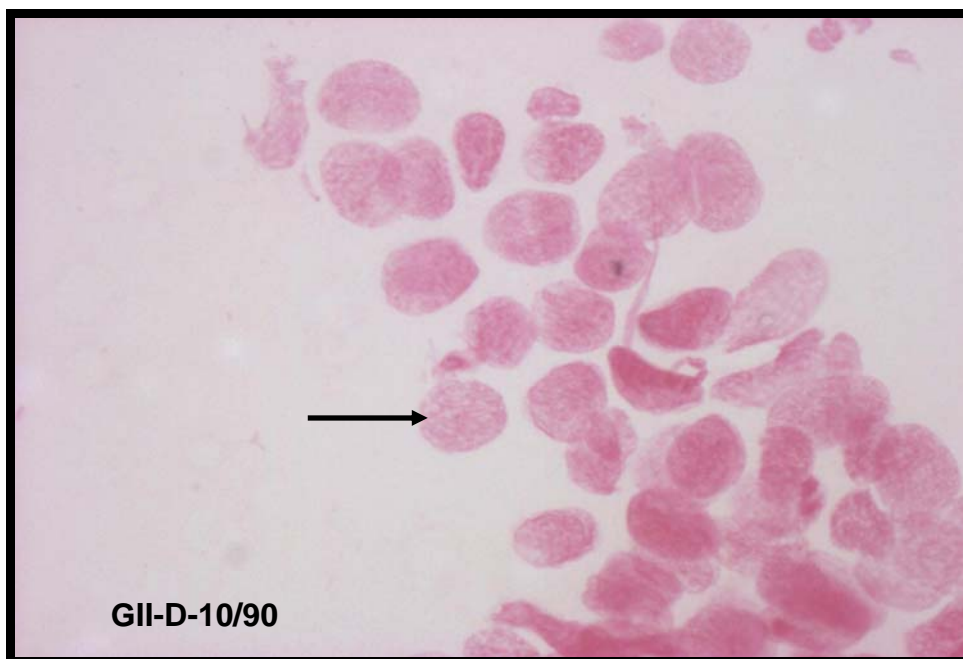


Figura 60 – Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEFIBRI, aos noventa dias de observação. (FA-400X).

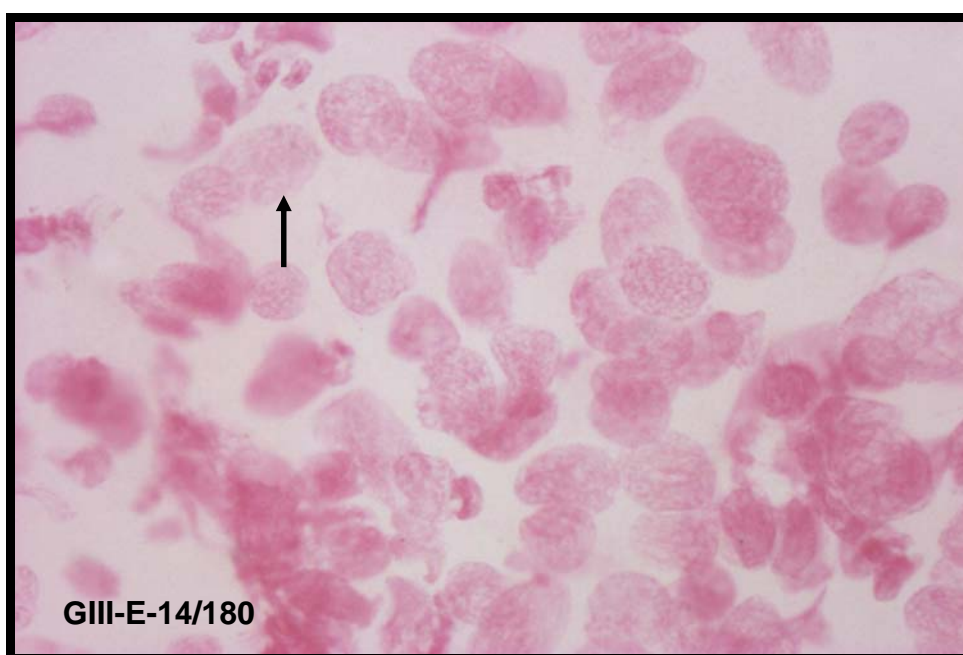


Figura 61 – Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GE-GRF, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X).

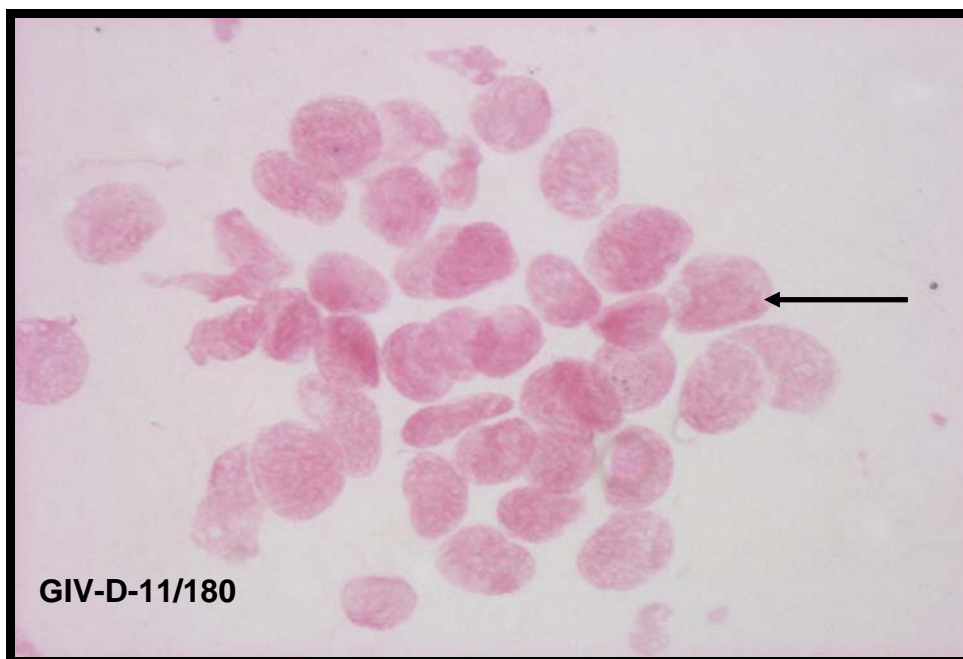


Figura 62 – Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X).

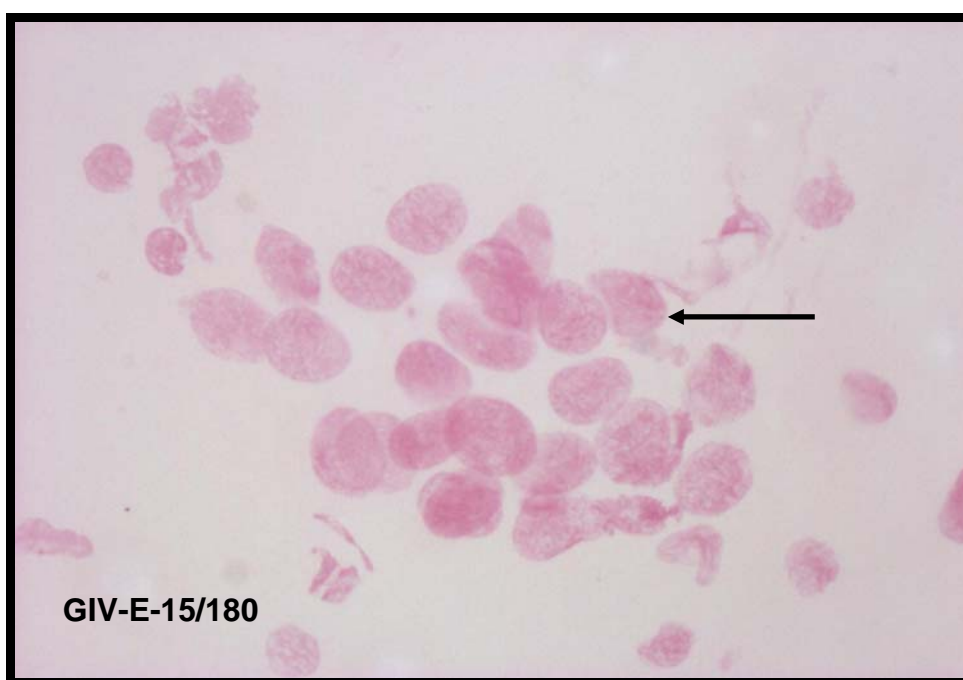


Figura 63 – Fotomicrografia de um campo relacionado mostrando a coloração específica do núcleo celular para expressão do DNA (seta). Preparação que será submetida a mensuração fotométrica em analisador de imagens, em um animal do GEBUTIL, aos cento e oitenta dias de observação. (FA-400X).

## 5. DISCUSSÃO

A procura de um método de esterilização humana, tanto masculina como feminina que atenda os preceitos éticos e legais vigentes, que seja eficiente e eficaz, que traga um mínimo de agressão ao ser humano e que privilegie o baixo custo operacional, é um ideal a ser buscado.

Os diversos métodos operatórios existentes para as mulheres, implicam em hospitalização da paciente, que deverá ser submetida a cuidados pré e pós-operatórios, a indução anestésica e ao uso de drogas analgésicas, assim como a invasão da cavidade abdominal, tanto no método convencional como no laparoscópico.

O avanço do desenvolvimento tecnológico que propiciou o aparecimento das fibras ópticas e de adesivos cirúrgicos permitiram a formulação de uma proposta de um procedimento que, por via transvaginal, acessasse as tubas uterinas e com o uso de cateteres pudesse obstruir a tuba uterina depositando em seu interior um adesivo cirúrgico.

O procedimento ora proposto tem as vantagens eventuais de se exequível em seres humanos, ser de execução rápida, ter um baixo risco de morbidade, ter a facilidade de execução por via transvaginal, prescindindo de uma laparotomia (tanto convencional como laparoscópica). Poderá ser realizado em regime ambulatorial ou de hospital-dia, com uso de anestesia local ou loco-regional, levando a uma diminuição dos custos operacionais com inegável contribuição aos programas de saúde comunitários.

Para testar a viabilidade do procedimento optou-se por realizar uma pesquisa em animal de experimentação. A coelha é tida, na literatura médica, como modelo experimental para pesquisa em reprodução, pela semelhança histológica e funcional de suas tubas uterinas com a das tubas humanas<sup>15,16</sup>. A coelha apresenta dois colos, dois úteros independentes, duas tubas uterinas e dois ovários; sendo um modelo *in vivo* da tuba uterina humana, exceto pelo tamanho que corresponde de 1/3 a 1/2 da humana. Apresenta também a vantagem que, em experimentos, pode ser usado um lado anatômico como controle do outro<sup>17-19</sup>.

A homogeneização da amostra foi obtida pela escolha de animais de mesma procedência, as coelhas foram produzidas pelo Biotério Convencional Controlado da Fundação Universidade Federal do Rio Grande - FURG – RS, especialmente para esta

pesquisa, com características de idade semelhantes e homogeneidade de peso inicial nos subgrupos de tempo de estudo de cada grupo (Tabelas 1A, 2A e 3A).

Para ter-se certeza da fertilidade dos animais, as coelhas selecionadas foram acasaladas com os machos reprodutores do biotério, e no estudo só foram incluídas aquelas que já haviam procriado pelo menos uma vez, sendo considerado um teste válido de fertilidade. A inclusão de fêmeas que já tinham tido parto anteriormente foi para demonstrar a capacidade de reprodução e comprovar a integridade de seu sistema reprodutivo. No decorrer do experimento voltaram a serem acasaladas com estes mesmos machos, com os quais já haviam tido gestação e parto anterior ao experimento. Para os acasalamentos foi observada a fisiologia do ciclo reprodutor da coelha.

No tocante aos adesivos cirúrgicos, a escolha recaiu sobre os três mais freqüentemente referidos na literatura pertinente: cola de fibrina, cola de gelatina-resorcina-formaldeído e derivados do cianoacrilato.

O adesivo de fibrina reproduz a última fase da coagulação fisiológica do sangue. O fibrinogênio é convertido em fibrina pela ação da trombina. A fibrina assim formada é ligada, então, de forma cruzada pelo fator XIII, criando uma rede firme e mecanicamente estável, com boas propriedades adesivas. A aprotrinina é adicionada ao adesivo de fibrina para evitar uma fibrinólise excessivamente rápida. Este adesivo é metabolizado por fibrinólise e fagocitose<sup>20</sup>. Como este adesivo é preparado a partir de sangue humano, em seu processo de fabricação estão incluídos procedimentos para eliminação/inativação viral. Ele é produzido exclusivamente a partir de doações de plasma que apresentam resultados negativos para anticorpos anti-HIV-1, HIV-2, HCV e antígenos HBs. Os níveis de ALT (TGP) no plasma são também determinados e não devem exceder o dobro do valor normal especificado no teste. Também a pasteurização (aquecimento da preparação em solução aquosa de 60°C por dez horas) foi introduzida para inativação viral<sup>20</sup>. Sendo que seu processo de produção passa por uma série de cuidados técnicos e testes para que fique comprovada sua isenção na transmissão<sup>20-25</sup>. A concentração do fator XIII na composição deste adesivo melhora a resistência às forças mecânicas, a adesividade, o tempo médio de degradação, facilita a cicatrização em acordo com os processos naturais e é completamente absorvido, dependendo do tecido em que é utilizado<sup>21,22,26</sup>.

O adesivo cirúrgico GRF (gelatina-resorcina-formaldeído) é um adesivo cirúrgico não absorvível, estéril, formado por dois componentes: adesivo (gelatina e resorcina) e um polimerizante (formaldeído e glutaraldeído). A gelatina utilizada é a gelatina farmacêutica, um produto protéico de coloração amarela claro, obtido pela extração do colágeno parcialmente hidrolisado, derivado de tecido animal. A gelatina farmacêutica atende as especificações das farmacopéias brasileira, americana e européia<sup>27</sup>. A resorcina é uma substância química, cuja fórmula molecular é  $C_6H_6O_2$ , apresenta estado físico sólido, cor branca e odor característico. Apresenta um pH, a 20°C, de 4,0 a 6,0 e é solúvel em água e etanol. Causa irritação das vias respiratórias, pele, olhos e mucosas. É utilizada na indústria farmacêutica como antipruriginoso, anti-séptico e exfoliante, já tendo sido utilizada como anti-séptico intestinal<sup>27</sup>. O formaldeído 40% é uma substância química, cuja fórmula molecular é HCHO, apresenta estado físico líquido, incolor e odor pungente. Apresenta pH de 2,8 a 4,0 e é solúvel em água. Causa irritação nas mucosas e queimaduras na pele e olhos, além de lesões corrosivas no aparelho digestório. É considerado como substância tóxica. É um desinfetante efetivo contra algumas bactérias, fungos e vírus. É utilizado na indústria farmacêutica como desinfetante, sendo componente de cremes tópicos e também solução para irrigação de cavidades<sup>27</sup>. O glutaraldeído 25% é uma solução aquosa à base de glutaraldeído ( $C_5H_8O_2$ ). Apresenta estado físico líquido, incolor e odor característico. Causa irritação nas mucosas e pele. É considerada substância tóxica e corrosiva. É um desinfetante efetivo contra algumas bactérias, fungos e vírus. É utilizado na indústria farmacêutica como desinfetante<sup>27</sup>. Tem flexibilidade e biodegradabilidade após polimerização. Tem como inconveniente a baixa transparência e a necessidade do uso do formaldeído livre para a polimerização, que pode produzir reações indesejáveis<sup>28</sup>.

O adesivo sintético de n-butil-2-cianoacrilato, que é um éster alquílico do ácido cianoacrilato<sup>29</sup>, não apresenta histotoxicidade, citotoxicidade e genotoxicidade, nem toxicidade sistêmica, apresentando uma biocompatibilidade satisfatória. Estudo realizado em coelhos não mostrou atividade irritativa, reação eritematosa ou edema, tendo produzido uma leve e transitória reação inflamatória em tecidos subcutâneos vascularizados<sup>30</sup>. Apresenta propriedades bactericidas e bacteriostáticas derivadas de seus produtos da degradação<sup>31,32</sup>. Apresenta também as propriedades exigidas para um bom material adesivo: estabilidade no armazenamento, polimerização em camadas

pouco espessas, tempo pouco prolongado de polimerização, produção mínima de calor, aderência firme e flexível, fácil aplicação, ausência de efeitos antigênicos e carcinogênicos<sup>33-35</sup>. A polimerização do adesivo forma um corpo sólido (cilíndrico) no interior da tuba uterina que não é absorvido pelo organismo<sup>36,37</sup>. As desvantagens do uso do cianoacrilato são de ordem técnica, devendo ter um manejo cuidadoso, pois em contato com as luvas cirúrgicas provoca rápida adesividade devido a sua velocidade de polimerização. Deve-se ter cuidado para não pingar nos olhos e em tecidos corpóreos que não estejam protegidos, pois pode provocar adesividade quase que instantânea e dermatite de contato<sup>38</sup>. Não devem ser autoclavados repetidamente e não podem manter contato com água<sup>39</sup>. Outra desvantagem é quanto a sua polimerização no interior dos cateteres utilizados para sua aplicação que não podem ser reutilizados. A sua mistura com substâncias oleosas retarda o endurecimento melhorando o aproveitamento do cateter utilizado<sup>40</sup>. A aplicação do adesivo na sua forma pura, sem outras substâncias não mostrou dificuldades, apesar da necessidade de descartar os cateteres utilizados uma só vez, pela rápida polimerização da substância no seu interior. A biocompatibilidade do n-butil-2-cianoacrilato foi mostrada em estudo que aplicou o adesivo em cultura de fibroblastos NIH-3T3, e comprovou viabilidade celular, com resposta celular imediata, em curto prazo, e sobrevivência celular, a longo prazo<sup>41</sup>.

A utilização destes adesivos é objeto de numerosas publicações em diversos tecidos e órgãos, mostrando resultados variáveis de acordo com as situações estudadas, mas de modo geral são aceitos como opções para promover a hemostasia ou síntese (suturas e anastomoses)<sup>28,29, 32,34,35,42-69</sup>.

Deste modo, baseado nas descrições da literatura e na própria experiência da área de concentração nos estudos dos adesivos cirúrgicos a escolha dos três componentes pareceu uma opção válida e racional para o estudo da obstrução tubária.

No que se refere a anestesia, foi considerado importante a instabilidade e a fragilidade da coelha quando de sua resposta a utilização de fármacos, para tanto foi utilizado um protocolo específico.

Para a anestesia foi utilizado um composto de cloridrato de tiletamina 125mg e cloridrato de zolazepam 125mg, que tem ação cataléptica e analgésica, na proporção de 1:1, e citrato de fentanila<sup>70-74</sup>, que se mostrou eficiente e eficaz no período de tempo médio de 90 minutos, nas doses utilizadas. Foram realizados reforços anestésicos,



equivalentes à metade da dose inicial, quando houvesse alguma reatividade. As drogas foram administradas por via intramuscular<sup>75</sup>, evitando-se tanto a aplicação endovenosa de anestésicos como a anestesia inalatória, pois o coelho apresenta instabilidade na dose-resposta aos agentes anestésicos comumente usados e dificuldade na intubação traqueal<sup>70,71,73,74</sup>.

A validade do protocolo utilizado na anestesia já foi demonstrada em trabalho anterior, sendo eficaz e não provocando óbito de animais<sup>76</sup>, nem tampouco ocorreu depressão cardíaca ou diminuição da temperatura corporal dos animais. Não houve a necessidade de oxigenação complementar, contrário ao trabalho que associa xilazina a combinação tiletamina-zolazepam<sup>77</sup>, e também não ocorreu depressão respiratória como na instilação nasal do anestésico<sup>78</sup>.

A antibioticoprofilaxia com hemissuccinato de cloranfenicol, por via intramuscular, em dose única, no início dos procedimentos operatórios, foi baseada em estudos que demonstraram que o procedimento previne infecção e, conseqüentemente pode evitar óbitos. Em experimento com vinte e duas coelhas, no qual não foi utilizado o protocolo aqui proposto, ocorreu óbito de onze destes animais por infecção pós-operatória precoce<sup>15,16</sup>.

Com o progresso dos conhecimentos médicos, o primeiro cateterismo de tubas uterinas humanas foi realizado em 1977<sup>79</sup>, sendo que o primeiro cateterismo experimental em coelhas foi desenvolvido e realizado satisfatoriamente em 1988<sup>17</sup>, estabelecendo a coelha como modelo experimental para estudos em reprodução.

Por outro lado o procedimento usando a via transvaginal também merece algumas considerações. A via transvaginal propiciou o acesso ao útero e ao seu interior, sendo a histeroscopia um dos primeiros métodos desenvolvidos para a visualização e estudo da cavidade uterina. Seu desenvolvimento começou em 1865 e desde o início dos anos 80 vem abrindo novas possibilidades diagnósticas para a avaliação do canal cervical e da cavidade uterina<sup>80</sup>.

A utilização da histeroscopia diagnóstica e também da cirúrgica, na maioria das vezes, é realizada em regime ambulatorial ou de hospital-dia e sem necessidade de procedimento anestésico. A histeroscopia cirúrgica não requer preparo especial da paciente, e o sucesso da técnica dependem da habilidade do cirurgião, da observância das contra-indicações do procedimento e da prevenção de suas complicações<sup>81</sup>.

O cateterismo tubário foi feito de maneira criteriosa e cuidadosa em virtude da debilidade tecidual do útero e da tuba uterina da coelha. O peristaltismo uterino,  $1\pm 0,2$  contrações em cada minuto, e sua forma anatômica espiralada<sup>82</sup>, representaram obstáculos discretos para a progressão do cateter 5F, que uma vez colocado na junção útero-tubária, não ofereceu resistência à passagem por seu interior do cateter 2,5F até que fosse atingido o istmo tubário, sendo então facilmente injetados os adesivos cirúrgicos.

Deste modo a associação do cateterismo tubário e da aplicação de adesivos, ou outros meios, para provocar a obstrução tubária têm alguns relatos na literatura biomédica.

Estudo experimental em coelhas com a finalidade de esterilização, utilizando a cateterização das tubas uterinas por via transvaginal e aplicação de etanol, hidrogel e uma emulsão oclusiva, mostrou que o etanol atingiu a cavidade peritoneal de todos os animais. Os resultados após dois e com trinta dias de observação mostraram que ocorreu obstrução em uma de seis tubas com o uso de etanol, o hidrogel obstruiu três de seis tubas, e a emulsão oclusiva obstruiu cinco de seis tubas<sup>83</sup>.

Há relato da utilização de esferas metálicas para obstruir as tubas uterinas de coelhas, 34% dos animais expulsaram as esferas, permanecendo o restante no local de colocação, entretanto a prevenção da gestação foi de 84%, com divisão dos grupos para observação entre cinco e dez semanas, entre vinte e seis e trinta e sete semanas e entre vinte e trinta e oito semanas<sup>84</sup>.

Outro estudo utilizando hidrogel com substância esclerosante, fazendo um tampão dentro do lúmen de oito tubas de oito coelhas, determinando um tempo entre vinte e cinco a vinte e oito dias para a observação. Uma eliminou totalmente o tampão, em quatro o hidrogel estava na tuba e ovário, provocando aderências entre estes e o intestino, e em um animal estava envolvido também o peritônio parietal. Não ocorreu gestação em seis úteros, mas apresentou salpingite em todas as tubas que continham o hidrogel<sup>85</sup>.

Em estudo para esterilização tubária de coelhas utilizando a aplicação transvaginal de metil-cianoacrilato, foi notada nos cortes histológicos a presença de necrose celular, células inflamatórias, fibrina e fibrose no tempo de duas semanas. Após dois e seis meses, além do achados descritos foi observada a total absorção do adesivo,

e em todas as tubas havia fibrose de segmentos da parede tubária e processo inflamatório crônico<sup>86</sup>.

Também há relatos do tampão de silicone aplicado em dezenove tubas de coelhas, por via abdominal, que mostrou um índice de falha de 5,4%, tendo estabelecido o período de trinta dias para a observação do experimento<sup>87</sup>.

Outro trabalho refere a aplicação do adesivo de fibrina em dez tubas e em outras quatorze utilizou coagulação bipolar e adesivo de fibrina, por via abdominal, em coelhas. Nas tubas em que foi utilizada a coagulação mais o adesivo ocorreu obstrução em 71,4%, enquanto que nas tubas em que foi utilizado somente o adesivo de fibrina não ocorreu obstrução em nenhuma. Os grupos foram estudados entre os dias três a quatro, sete a onze, quatorze a dezessete e vinte e um a vinte e quatro do pós-operatório<sup>88</sup>.

Relato utilizando a via abdominal e a coagulação bipolar controlada por computador, endotubária, em quarenta tubas de coelhas, mostrou que apenas uma não obstruiu ocasionando gestação, com quatro e com doze semanas após as operações<sup>89</sup>.

Já relato da aplicação de 0,15mL de metil-cianoacrilato no lúmen tubário de coelhas, por incisão no corno uterino há 2cm da junção útero-tubária, em seis semanas mostrou que todas as tubas estavam obstruídas e no estudo histológico foi comprovada a destruição do epitélio tubário com extensa área de fibrose e ausência do adesivo, notando-se partículas do polímero nos macrófagos<sup>90</sup>.

Estudos experimentais para esterilização tubária em coelhas relatam a coagulação endoluminal com 98% de sucesso por laparotomia<sup>91</sup>, fotocoagulação por laser com 94% de sucesso por laparotomia<sup>92</sup>, utilização de um copolímero de etileno álcool vinil que mostrou não ser eficaz<sup>93</sup>, oclusão da tuba com eletrocoagulação por radiofrequência que não foi comprovada<sup>94</sup>, uso de um artefato com submucosa de intestino delgado de coelho que em 50% recanalizou em 180 dias<sup>95</sup>, aplicação de polietileno glicol por laparotomia com 57% de eficácia<sup>96</sup>.

Estudos clínicos, utilizando mulheres, para desenvolvimento de novas técnicas de esterilização tubária vêm sendo realizados, mas apresentando complicações e índices de falha importantes.

A utilização de tampão de silicone ou clipe pode apresentar falhas que chegam a quase 10%<sup>97</sup>, o desenvolvimento de um artefato rígido para colocação endotubária

mostrou dificuldade por ter que utilizar instrumentos rígidos e nem sempre ser possível sua utilização<sup>98</sup>.

A instilação de substâncias na cavidade uterina como a quinacrina mostrou eficácia de 95%, mas dependeu de instilações freqüentes e pode apresentar falha em vigência de variações anatômicas do útero<sup>99-101</sup>. Foi utilizado tablete com 500mg de estolato de eritromicina e apresentou falha de 35,8%<sup>102</sup>.

Foi tentada a utilização de hidroxipolietoxidodecano, o polidocanol, que não mostrou eficácia quando utilizado em ratos Wistar e macacas Rhesus. Houve dano celular expressivo como fibrose, atrofia, inflamação, metaplasia escamosa e sinéquias nas ratas e sem qualquer alteração nas macacas<sup>103</sup>.

Os micro-implantes endotubários têm sido estudados. Um composto de titânio e dracon que provoca esterilização definitiva, colocado por histeroscopia, tem mostrado eficácia, embora com a desvantagem de não ter efeito imediato e poder provocar perfurações da tuba uterina, além da destruição do tecido tubário<sup>104-109</sup>.

Outra alternativa relatada para esterilização endotubária utilizou uma combinação de dano térmico controlado do endosalpinge e inserção de uma matriz biocompatível no lúmen tubário, mas que necessita de um período de 12 semanas para que a matriz seja incorporada e produza obstrução<sup>110</sup>.

A utilização do laser Nd:YAG por laparoscopia mostrou ser eficaz, embora com falha em torno de 3%, é um método de alto custo, o que inviabiliza seu uso corrente<sup>111</sup>.

Face ao exposto, a escolha da aplicação de adesivos cirúrgicos no lúmen tubário para produzir obstrução, utilizando a via transvaginal para o acesso a tuba uterina pareceu pertinente, além de ser um método simples, rápido, de baixo custo operacional, com baixa morbidade e que, se for comprovada sua eficácia, poderá ter aplicabilidade clínica em larga escala no setor público de saúde.

Trabalho anterior na linha de pesquisa em adesivo cirúrgico com o n-butil-2-cianoacrilato usado para a obstrução da tuba uterina por via vídeo-histeroscópica em coelhas mostrou, com trinta dias de observação, ausência de gestação, assim como ausência de perviedade tubária nos testes de pressão ou instilação de corante e permanecendo o polímero formado pelo adesivo no seu local de aplicação. Histologicamente não se constatou alterações da morfologia tubária<sup>11,12</sup>.

Dentro da mesma linha de pesquisa outro trabalho com o mesmo adesivo em obstrução de tubas uterinas de ovelhas, após noventa dias, constatou não ter ocorrido gestação em nenhum dos animais em que foi utilizada a técnica de aplicação vídeo-histeroscópica do adesivo no lúmen tubário, assim como não existiu perviedade nos testes de pressão de rompimento ou com corante. No estudo histológico ficou constatada a presença do polímero circunscrito na luz tubária e a ausência de alterações morfológicas<sup>13</sup>.

Encontrou-se na literatura apenas uma referência de uso de n-butil-2-cianoacrilato em seres humanos, em que duas mulheres foram submetidas à aplicação transvaginal e que após quatro anos de seguimento, controladas por histerosalpingografia, permaneciam com a obstrução tubária<sup>12</sup>. Em contato, estabelecido via correio eletrônico em 2005 com este grupo de pesquisadores, tivemos a notícia de que não houve seguimento deste experimento, que teve seu controle apenas por imagem, não se sabendo do comportamento do adesivo na estrutura e função da tuba uterina.

Deste modo a investigação da obstrução tubária com adesivos, nos moldes propostos nesta pesquisa e tendo em vista a revisão da literatura pertinente, mostrou-se uma idéia válida e promissora.

A avaliação ponderal das coelhas foi realizada semanalmente durante todo período do experimento. A sensibilidade da coelha quanto a reações indesejáveis ou toxicidade se reflete na ingesta alimentar (padronizada em 170g diárias) e alterações no peso refletiriam essas reações adversas aos fármacos e procedimentos utilizados<sup>13</sup>.

No estudo do peso final, entre os subgrupos, houve diferença estatisticamente significativa no GE-GRF aos trinta dias, cujo peso dos animais foi significativamente menor que nos demais subgrupos (Tabelas 4A e 5A).

Quando estudada a variação absoluta de peso, também foi encontrada no GE-GRF uma diferença estatisticamente significativa no subgrupo de trinta dias, diferença esta confirmada quando comparada aos demais subgrupos (Tabelas 6A e 7A).

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo (Gráficos 1, 2 e 3), foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos de trinta e cento e oitenta dias, onde o GE-GRF apresentou variação de peso em relação aos demais grupos (Tabela 8A).

Considerou-se que a variabilidade de peso nos subgrupos e entre grupos (Gráficos 4A, 5A, 6A e 7A), mais especificamente a apresentada pelo GE-GRF com diminuição do peso dos animais, se deveu provavelmente ao formaldeído. Os animais apresentaram inapetência e prostração importantes, havendo a necessidade da intervenção do médico veterinário do biotério para o tratamento medicamentoso das intercorrências, o que não influenciou nos resultados da pesquisa, mas que mostrou não ser o adesivo adequado para utilização na luz tubária em decorrência de sua toxicidade.

Tanto a histoxicidade quanto a toxicidade sistêmica do adesivo de GRF está ligada a quantidade de formaldeído utilizado para a polimerização, sendo que estão sendo propostas a substituição deste por aldeídos menos tóxicos como o glutaraldeído e o glioxal, que apresentam melhor biocompatibilidade e baixa toxicidade e mantêm as propriedades adesivas do GRF<sup>114,115</sup>.

Para contornar a toxicidade apresentada pelos animais foi utilizado um composto antitóxico, de uso veterinário, com a seguinte composição: acetil-d-L-metionina 5g, cloridrato de colina 2g, cloridrato de tiamina 1g, cloridrato de piridoxina 0,04g, cloridrato de L-arginina 0,60g, riboflavina 0,02g, nicotinamida 0,50g, pantotenato de cálcio 0,20g e glicose 20g diluídos em veículo líquido em quantidade suficiente para completar 100mL (Mercepton<sup>®</sup>). A quantidade administrada foi de 2mL pela via intramuscular, diariamente, até que o animal voltasse à ingesta alimentar normal e mostrasse estar ativo novamente.

Os animais dos demais grupos tiveram uma evolução ponderal compatível com o desenvolvimento normal dos animais, uma vez que foram usados animais jovens e ainda em fase de ganho ponderal.

Um dos critérios para avaliar a eficácia da obstrução tubária foi o procedimento *in vivo*, proporcionado pelo cruzamento das fêmeas com os machos comprovadamente férteis. A avaliação da fertilidade para controle sobre as tubas uterinas de coelhas é um parâmetro aceito e utilizado por sua fidedignidade, tendo sido amplamente utilizado em pesquisas sobre reprodução<sup>85,87,89</sup>.

O diagnóstico clínico de gestação foi feito por meio da palpação abdominal das coelhas, técnica de procedimento padrão em bioterismo que consegue detectar o aumento do volume do útero e a movimentação dos fetos<sup>51</sup>. Os acasalamentos ocorreram duas vezes por semana, durante o experimento, com machos reprodutores de

comprovada fertilidade, com os quais as coelhas já haviam acasalado e procriado anteriormente<sup>87,89,116</sup>.

A coelha é uma ovuladora induzida, isto é, requer cópula para ovular. A cópula substitui o estrogênio como o estímulo que induz o disparo ovulatório de gonadotrofinas. Os ovuladores induzidos apresentam padrões de crescimento folicular nos quais grupos de folículos se desenvolvem, são mantidos em estado maduro por poucos dias e regridem. Padrões de crescimento folicular podem ser distintamente separados por cada ovário, como nas gatas, mas nas coelhas eles se superpõem exatamente, ocorrendo a maturação folicular nos dois ovários ao mesmo tempo<sup>117</sup>. A implantação do embrião no útero da coelha acontece de sete a oito dias após a fecundação e a gestação dura de trinta a trinta e três dias<sup>116</sup>.

No grupo GSIMU, como esperado, ocorreu a gestação em todos os animais e em todos os tempos observados, isto significou que o procedimento específico de cateterização não foi agressivo ou lesivo para a tuba uterina a ponto de impedir a gestação. Por outro lado, nos animais do grupo GEFIBRI com trinta dias de observação 50% apresentaram gestação (Tabela 9A) e após cento e oitenta dias 83,3% dos animais apresentaram gestação (Tabela 10A, Gráfico 4), o que demonstrou que a cola de fibrina não foi eficaz para promover a obstrução tubária. No grupo GE-GRF não ocorreu nenhum caso de gestação mostrando eficácia de 100% embora os resultados histológicos, a serem discutidos adiante, e a toxicidade mostrada pelos animais contraindiquem o seu uso. Por sua vez o adesivo de cianoacrilato mostrou-se eficaz em 100% dos animais na avaliação de impedimento da gestação.

Terminado o período de observação estipulado e não tendo ocorrido a gestação a eutanásia foi realizada, com o animal anestesiado, pela injeção intracardíaca de sulfato de magnésio em alta concentração. O magnésio é essencial para a atividade de numerosas enzimas e desempenha importante papel na transmissão neuroquímica e na excitabilidade muscular. A presença de altas concentrações de magnésio provoca aumento do tempo de condução, com alargamento dos intervalos P-R e QRS no eletrocardiograma, retardando a velocidade de formação dos impulsos no nódulo sinoatrial, desencadeando assistolia, produzindo parada cardíaca em diástole<sup>118</sup>.

A abertura da cavidade abdominal foi realizada cuidadosamente por meio de uma incisão mediana infraumbilical e procedeu-se à inspeção macroscópica para

diagnóstico de gestações extra-uterinas ou identificação de falhas técnicas da cateterização tubária. Não foram constatadas estas alterações em nenhum animal.

A fragilidade da tuba uterina, tanto animal como humana, pode causar acidentes operatórios quando de sua cateterização, como o rompimento e destruição do seu epitélio, sendo mais freqüentes quando da tentativa da colocação de dispositivos que venham a impedir a fecundação<sup>119</sup>.

Quando a cavidade abdominal é exposta, como nas laparotomias, para procedimentos operatórios em tubas uterinas, existe uma predisposição para a formação de processos aderenciais. Estes processos aumentam a morbidade no procedimento operatório convencional, deste modo a vantagem do uso do adesivo pela aplicação via transvaginal é que, não havendo a necessidade de manipulação da cavidade abdominal, ocasionando o aparecimento de áreas cruentas ou hemorrágicas, o risco de aderências fica praticamente abolido<sup>11,13</sup>.

Nos animais dos grupos GSIMU e GEFIBRI não foram encontradas alterações no provável local de manipulação com o cateter ou da deposição do adesivo de fibrina (Figuras 17, 19, 21, 23, 25, 27). O fato foi uma evidência que nem a manipulação com os cateteres na luz tubária ou o adesivo de fibrina causou alterações que pudessem ser detectadas macroscopicamente.

Já no grupo GE-GRF foram notadas alterações visíveis na serosa tubária no local da aplicação do adesivo de gelatina-resorcina-formaldeído. Ocorreu um processo inflamatório evidente caracterizado por áreas escuras de sofrimento vascular, retração cicatricial e deformidade da tuba (Figuras 29, 31, 33), demonstrando a histotoxicidade deste adesivo o que contra-indica sua utilização na esterilização tubária.

Contudo no grupo GEBUTIL foi possível palpar-se o polímero formado pelo adesivo de cianoacrilato no seu local de aplicação na tuba (Figuras 35, 37, 39), evidenciando que não ocorreu migração ou expulsão do mesmo, apesar do peristaltismo tubário, produzindo a obstrução tubária.

Uma vez aberta e inspecionada a cavidade abdominal da coelha foram retirados em monobloco, por meio de uma incisão ao nível da vagina, os úteros, as tubas uterinas e os ovários. Respeitou-se todos os cuidados de técnica operatória para que não ocorresse nenhum tipo de acidente ou lesão que pudesse influenciar nos resultados do teste de perviedade ou do estudo histológico.



O teste de perviedade executado foi o teste de pressão de rompimento, por meio da injeção de ar nos corpos uterinos, até 40mmHg, com a tuba submersa em cloreto de sódio a 0,9%. Testando a amplitude da pressão intraluminal das tubas uterinas de coelhas quando de sua contração, foi obtida uma média de 40mmHg enquanto a pressão intra-uterina apresentava uma média de 12mmHg<sup>82</sup>. Em outros estudos foi utilizada a pressão de 80mmHg para testar a perviedade das tubas uterinas de coelhas e de ovelhas, sendo o dobro do máximo em que se conseguiu passagem de ar pelas tubas de coelhas normais que foram testadas previamente<sup>11,13</sup>.

Com a realização do teste de pressão de rompimento ficou demonstrada que todas as tubas uterinas, tanto à direita como à esquerda, do GSIMU (Figuras 18, 20, 22) e do GEFIBRI (Figuras 24, 26, 28) estavam pérvias, embora cinco úteros do grupo GEFIBRI não tenham apresentado gestação no período de trinta dias, o que mostrou a ineficácia do adesivo de fibrina para promover obstrução tubária. Já todas as tubas do GE-GRF (Figuras 30, 32, 34) e do GEBUTIL (Figuras 36, 38, 40) encontravam-se obstruídas, em todos os tempos de observação de trinta, noventa e cento e oitenta dias (Tabela 11A, Gráfico 5). Ficou evidenciado que a aplicação destes adesivos no lúmen tubário foi capaz de impedir a passagem do ar aplicado no teste, provocando a interrupção do trânsito na tuba uterina, e assim não permitir que ocorresse fecundação nestes animais.

Depois da realização do teste de pressão de rompimento para detectar a presença ou não de perviedade tubária, as tubas uterinas foram retiradas, identificadas e acondicionadas em frascos individuais com formalina a 10% e encaminhadas para o estudo histológico. Foram realizados três cortes, um no provável local da manipulação dos cateteres ou no local de deposição dos adesivos, outro a montante e outro a jusante deste local. O processamento dos cortes foi feito em procedimento padrão no auto-técnico e emblocados em parafina para cortes de 5µm, foram corados pela hematoxilina-eosina para a morfometria e estudo do processo inflamatório, e pela fucsina ácida (Reação de Feulgen) que cora especificamente o ácido desoxirribonucléico (DNA), para o estudo da densidade óptica total<sup>120,121</sup>.

No GEBUTIL foi substituída a imersão em xileno por éter de petróleo, em virtude de o xileno dissolver até 80% do cianoacrilato, e os cortes foram realizados com

lâmina de diamante, já que a lâmina normal do micrótomo não consegue fazer os cortes necessários ao estudo quando é utilizado o adesivo de n-butil-2-cianoacrilato<sup>120</sup>.

Foi desenvolvido um protocolo do estudo histológico para pesquisar a presença do adesivo. Não foi detectada a presença do adesivo de fibrina nas tubas uterinas do GEFIBRI; nas tubas do GE-GRF não se palpou o adesivo, mas foi palpada uma área de reação fibrótica; no GEBUTIL o adesivo foi palpável e estava presente no local esperado nas trinta tubas em que foi aplicado. O adesivo de cianoacrilato desta maneira demonstrou ser inabsorvível<sup>36</sup>, e também não foi expelido por nenhuma das tubas, que apresenta  $6,0 \pm 0,5$  contrações em cada minuto em direção ao corno uterino<sup>82</sup>.

No estudo histológico do GSIMU, não foram notadas alterações dos segmentos do istmo tubário, quer no provável local da manipulação com os cateteres ou à montante ou à jusante, mostrando que a manipulação com cateteres das tubas uterinas não causa danos em longo prazo, nem afeta a função das tubas (Figuras 41-44). Desta maneira, não provocou inflamação nem fibrose, nem anormalidades secretórias, mantendo a função reprodutiva<sup>122,123</sup>. Portanto, o procedimento de cateterização tubária é seguro, é realizado de maneira fácil e com morbidade baixa, não ocasionando alterações funcionais.

Em uma tuba do GEFIBRI foi encontrado um pequeno granuloma, mas sem significado clínico, pois este animal teve gestação normalmente, não ocorrendo obstrução da tuba (Figura 45), nas demais tubas não foram detectadas alterações (Figura 46). O adesivo de fibrina foi totalmente absorvido e não deixou nenhum sinal que pudesse ser detectado, o que mostra sua biocompatibilidade, mas para a finalidade de criar obstrução tubária foi totalmente ineficaz.

Na análise histológica do GE-GRF foram encontradas alterações significantes como a formação de processo inflamatório crônico, congestão e fibrose da mucosa destas tubas, resultados estes encontrados em todos os tempos do estudo (Figuras 47-50). O adesivo de GRF mostrou eficácia para obstruir a tuba uterina, mas apresentou grande reatividade celular com alterações na morfologia tubária, além do quadro tóxico sistêmico relatado, mostrando ser incompatível para utilização no lúmen tubário com finalidades de esterilização.

A realização de esterilização tubária pelo método de Pomeroy provoca alterações histológicas no istmo tubário, restritas ao local da ligadura, sendo que a

microcirculação distante 0,25cm do local já é comparável com a de tubas não manipuladas<sup>11-13,16,124-126</sup>. Nesta pesquisa não foram encontradas alterações semelhantes às descritas nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GEBUTIL, havendo congestão vascular e fibrose detectável apenas no GE-GRF.

Analizando o GEBUTIL, em uma única tuba foram encontradas células polimorfonucleares na luz tubária, mas sem correspondentes manifestações macroscópicas (Figura 51). Tanto à montante como à jusante não se constatou alterações histológicas, sendo evidenciado tão somente um achatamento das pregas da mucosa no local da aplicação do adesivo<sup>127</sup>. O polímero formado pelo adesivo foi detectado em todas as tubas em que foi utilizado (Figuras 52 e 53), não ocorrendo expulsão, se comportando como um tampão e causando obstrução.

Não ocorreram alterações que demonstrassem toxicidade celular nem destruição do epitélio tubário, assim também como não ocorreu adesividade da substância ao epitélio, nem foram encontradas porções do adesivo no interior de macrófagos, como relatado com a utilização de metil-cianoacrilato<sup>90</sup>. Não foram detectados áreas hemorrágicas, nem focos infecciosos. O n-butil-2-cianoacrilato mostrou ser um adesivo biocompatível, não absorvível na tuba uterina, mantendo a obstrução produzida pela sua aplicação em todos os tempos do estudo.

A avaliação morfométrica do diâmetro tubário, feita em centímetros, mostrou não haver diferença entre lados de cada subgrupo no mesmo tempo de estudo de cada grupo (Tabelas 1 e 2) ou mesmo quando agrupadas independentemente (Tabelas 3 e 4). Entretanto ocorreu significância estatística na medida do diâmetro tubário do GSIMU, que se apresentou menor do que naqueles grupos em que houve a colocação de adesivo cirúrgico (Tabela 5). A média do diâmetro tubário do GSIMU foi menor na comparação entre grupos em cada tempo do estudo (Gráfico 6). A aplicação de adesivo na luz tubária provoca sua dilatação, aumentando desta maneira o diâmetro, o que não aconteceu quando só foi realizada a colocação do cateter sem a injeção de nenhuma substância. Pôde-se verificar que mesmo no grupo GEFIBRI, que teve o adesivo absorvido, o diâmetro tubário foi maior que no GSIMU.

Na morfometria da mucosa, feita em milímetros, não ocorreu diferença entre lados nos grupos e nos subgrupos no mesmo tempo de observação (Tabelas 6, 7 e 8). Ocorreu significância estatística quando da comparação das medidas da mucosa no GE-

GRF nos tempos de trinta, noventa e cento e oitenta dias quando comparado cada grupo de maneira independente (Tabela 9). Também ocorreu significância estatística entre todos os grupos de estudo, quando comparados entre si, nos tempos de noventa e cento e oitenta dias (Tabela 10). A média das medidas da mucosa mostra uma maior variabilidade no GEBUTIL (Gráfico 7). Mesmo com o achatamento ocorrido pela compressão desenvolvida pelo polímero do adesivo de cianoacrilato não existiu nenhum dano à mucosa tubária, contrário ao que se evidenciou com o GE-GRF que mostrou a espessura menor provavelmente pela destruição ocasionada pela histotoxicidade deste adesivo, o que não ocorreu no GSIMU e no GEFIBRI.

O miosalpinge foi avaliado morfométricamente em milímetros, e não mostrou variação quando feita a comparação entre lados em cada subgrupo, nem tampouco houve diferença na comparação entre tempos de estudo em cada grupo, nem entre grupos (Tabelas 11, 12 e 13). A diferença estatisticamente significativa foi mostrada no GEBUTIL, quando analisado separadamente, nos tempos de estudo de trinta, noventa e cento e oitenta dias (Tabela 14). Quando os grupos foram comparados entre si foi evidenciada uma significância estatística nos tempos de noventa e cento e oitenta dias entre todos os grupos (Tabela 15). As alterações de medida do miosalpinge foram notadas acentuadamente no GEBUTIL que recebeu o adesivo de cianoacrilato, mostrando aumento da espessura do miosalpinge (Gráfico 8, Figuras 54, 55, 56 e 57).

Este aumento das medidas das espessuras e diâmetros está relacionado com a presença do adesivo de cianoacrilato no lúmen tubário, provocando a sua obstrução e conseqüente hiperatividade do peristaltismo tubário na tentativa de expulsar o adesivo, o que acabou não ocorrendo em nenhuma das tubas. Também não ocorreu a sua absorção, dentro do período observado, mostrando seu caráter inabsorvível no lúmen da tuba uterina. O achado está de acordo com outro estudo relatado na literatura de nanopartículas de butil-cianoacrilato, preparadas com diferentes estabilizantes (dextran 70.000, poloxamer 188 ou polisorbato 85), sendo o tamanho das partículas determinado antes e após purificação por centrifugação. Após um ano de implantação tecidual não mostrou diminuição do tamanho, já que a diminuição do seu tamanho seria o indicador da degradação<sup>128</sup>.

A Densidade Óptica Total é utilizada dentro da biologia celular para expressar o diagnóstico clínico citológico de modo analítico quantitativo. Faz a verificação da

quantidade total de DNA da célula por meio de uma coloração específica e estequiométrica, isto é, a quantidade de corante no núcleo celular é proporcional à quantidade de DNA, permitindo que seja feita a mensuração fotométrica no analisador de imagens, numa relação entre absorvância por micrômetro e área do núcleo<sup>14,121</sup>.

O estudo da Densidade Óptica Total<sup>105</sup> nesta pesquisa mostrou não haver diferenças entre lados do mesmo grupo de estudo e também não haver diferenças entre os lados dos subgrupos de mesmo tempo de estudo em cada grupo, assim como entre os diferentes grupos (Tabelas 16, 17 e 18). Na comparação entre os subgrupos de mesmo tempo de estudo dentro de cada grupo ocorreu significância estatística no GE-GRF mostrando aumento da Densidade Óptica Total em relação aos demais subgrupos, o que não aconteceu quando se comparou cada grupo em cada tempo do estudo (Tabelas 19 e 20).

O aumento da Densidade Óptica Total no GE-GRF, que utilizou o adesivo GRF, se deveu a grande cito e histotoxicidade do adesivo, causada provavelmente pelo formaldeído de sua formulação, o que provocou uma reação inflamatória e conseqüente hiperplasia celular, que se manteve até o tempo mais longo de observação de cento e oitenta dias (Gráfico 9, Figuras 58, 59, 60, 61 e 62).

Na análise do processo inflamatório quando feita a comparação entre os lados direito e esquerdo (Tabela 21) e entre os subgrupos de mesmo tempo (Tabela 22) não foi encontrada significância estatística. O mesmo ocorrendo quando foi feita a comparação entre si dos diferentes grupos avaliados (Tabela 23). Já na comparação entre subgrupos, no mesmo tempo de trinta dias, foi notada significância estatística entre os grupos GEFIBRI e GE-GRF com processo inflamatório mais acentuado que os demais grupos (Tabela 24). A cola de fibrina provocou reação inflamatória com trinta dias, mas que não foi identificada em tempos posteriores de observação mostrando que a sua absorção ocorreu em fase precoce. Já o adesivo de GRF mostrou processo inflamatório persistente em todos os tempos de observação.

Quando comparados os grupos entre si, em cada tempo de estudo (Tabela 25), o GE-GRF apresentou reação inflamatória acentuada em relação aos demais grupos, mostrando a atividade lesiva deste adesivo (Gráficos 10, 11 e 12). Foi detectado processo inflamatório com tendência a cronicidade a longo prazo, que não foi notado

nos outros grupos durante todo o tempo da análise, mostrando ser inviável a sua utilização na tuba uterina, mesmo tendo provocado obstrução em todas elas.

Baseado nos resultados apresentados pode-se dizer que o procedimento por via endoscópica de cateterização tubária com a finalidade de esterilização utilizando a aplicação de adesivos cirúrgicos é factível e mostrou-se eficaz e seguro, embora a sua eficácia dependa do tipo de adesivo utilizado. Detalhes técnicos da cateterização tubária deverão ser aperfeiçoados e adaptados a outras espécies de animais e em particular aos seres humanos

Estudos experimentais devem ser realizados por períodos de tempo mais longos, embora dentro da correspondência do ciclo vital da coelha o período de seis meses possa ser considerado como de longa duração. Outros mamíferos não roedores, de maior porte, como as ovelhas, devem ser utilizados para testar estes adesivos em períodos de seis ou doze meses, uma vez que o ponto questionável é a permanência do tampão de adesivo de cianoacrilato por longo prazo.

Não se localizaram na literatura relatos experimentais ou em seres humanos da utilização do adesivo de GRF para esterilização tubária. A toxicidade sistêmica do adesivo e sua intensa reação inflamatória são fatores que desestimulam a continuidade de sua aplicação, contudo a alteração proposta na sua composição química pela mudança do polimerizador abre novas perspectivas para seu emprego<sup>114,115</sup>.

A cola de fibrina pela sua rápida e total absorção não cumpre os princípios básicos e indispensáveis para produzir a obstrução tubária desejada para uma esterilização permanente e estável. O relato único da literatura sobre seu uso em coelhas mostrou que ela foi ineficiente na totalidade dos casos<sup>88</sup>. A sua aplicação para os fins de esterilização tem que ser repensada nos moldes propostos nesta linha de pesquisa, uma vez que os trabalhos realizados até aqui mostraram resultados desfavoráveis à sua utilização.

As referências ao n-butil-2-cianoacrilato dizem respeito aos trabalhos anteriores nesta linha de pesquisa<sup>11-13</sup> e ao único relato do uso diretamente em seres humanos com bons resultados após quatro anos de seguimento com controles por imagem<sup>112</sup>. Em face dos resultados obtidos nesta pesquisa o cianoacrilato merece um aprofundamento no entendimento de sua aplicação.

Desta maneira, a realização de novos trabalhos experimentais para comprovar a real eficácia deste método, proporcionará uma aplicabilidade clínica em larga escala, abrindo a possibilidade de um método eficaz, de baixo custo operacional, seguro, de mínima morbidade, de execução rápida, sem o envolvimento de hospitalização, procedimentos cirúrgicos invasivos e procedimentos anestésicos.

### **Considerações finais**

Um método eficaz de esterilização humana vem sendo procurado há mais de cem anos pela comunidade científica. A procura envolve também baixo custo operacional, rapidez de execução, envolvimento menor da estrutura hospitalar e viabilidade junto aos sistemas públicos de saúde.

A mulher procura por um método eficaz, que lhe proporcione segurança e a certeza que sua decisão de não engravidar seja assegurada<sup>129</sup>.

Vários procedimentos e artefatos têm sido colocados à disposição daquelas mulheres que desejam escolher um método contraceptivo temporário ou definitivo<sup>130</sup>, mas por vezes a esterilização programada para o pós-parto encontra barreiras na sala de pré-parto, envolvendo desde condições clínicas até a falta de estrutura física para a realização do procedimento<sup>131</sup>.

Os custos de um procedimento laparoscópico para esterilização ficam em torno de 3449 dólares americanos e o implante de um artefato endotubário custam 1374 dólares americanos<sup>132</sup>, enquanto o procedimento proposto nesta pesquisa gerará um custo total de aproximadamente 200 dólares americanos.

O método proposto mostrou eficácia no período de tempo estudado quando se utilizou o adesivo de n-butil-2-cianoacrilato, tendo potencial aplicabilidade clínica no sistema público de saúde em atendimento ambulatorial e com baixo custo.



## 6. CONCLUSÕES

- 1- O adesivo de fibrina foi absorvido no período de observação e embora não tenha causado alterações morfológicas na tuba uterina foi ineficaz para provocar obstrução.
- 2- O adesivo de gelatina-resorcina-formaldeído foi absorvido no período de observação, contudo produziu alterações morfológicas importantes na mucosa e miosalpinge da tuba uterina que levou a obstrução da mesma.
- 3- O adesivo de n-butil-2-cianoacrilato não foi absorvido no período de observação, não provocou alterações relevantes na mucosa das tubas uterinas, embora tenha alterado as espessuras da mucosa e miosalpinge, e foi eficaz na produção de obstrução tubária.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Vilela SD. A responsabilidade médica diante da laqueadura tubária. *Femina*. 2003; 31(7):647-48.
2. Diczfalusy E. Planificación familiar: la llave de un futuro major. *Advances in contraception*. 1994;10(Suppl. 1):S3-17.
3. Ministério da Saúde, Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS-1996). Disponível em URL: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/IDB2000/fqfl4.htm>.
4. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos em 1996. L. Fed. nº 9.263 (Jan 12, 1996). Disponível em URL: [http://planalto.gov.br/ccivil\\_3/Leis/L9263.htm](http://planalto.gov.br/ccivil_3/Leis/L9263.htm).
5. Cunha SP, Meziara FC, Moisés ECD, Barbosa HF, Duarte LB, Cavalli RC, Duarte G. Planejamento Familiar. In: *Ética e leis em ginecologia e obstetrícia: manual de defesa profissional*. São Paulo(SP): Funpec Editora.2005.p.167-80.
6. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde. Port. nº 144 (Nov 20, 1997). Disponível em URL: <http://www.saude.gov.br/estrutu/sas.htm>.
7. Ministério da Saúde, Ministro da Saúde Humberto Costa. (2005). Disponível em URL: [http://portalweb05.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias\\_detalhe.cfm?co\\_seq\\_noticia=13728](http://portalweb05.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=13728).
8. Berquó E, Cavenaghi S. Direitos reprodutivos de mulheres e homens face à nova legislação brasileira sobre esterilização voluntária. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(Suppl.2):S441-53.
9. Vieira EM, Ford NJ. Provision of female sterilization in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(5):1201-10.
10. Barbosa RM, Knauth DR. Esterilização feminina, AIDS e cultura médica: os casos de São Paulo e Porto Alegre, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(Suppl. 2):S365-76.
11. Rivoire HC. Aplicação transvaginal de n-butil-2-cianoacrilato e o estudo da perviedade das tubas uterinas de coelhas [Tese – Mestrado], São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 2001.
12. Rivoire HC, Fagundes DJ, Taha MO, Novo NF, Juliano Y. Esterilização tubária com adesivo cirúrgico sintético: estudo experimental. *Rev Col Bras Cir*. 2003; 30(5):337-43.

13. Bigolin S. Estudo da perviedade das tubas uterinas após aplicação transvaginal de n-butil-2-cianoacrilato, em ovelhas [Tese – Mestrado], São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina; 2005.
14. Itikawa O, Ogura Y. The Feulgen reaction after hydrolysis at room temperature. *Stain Technol.* 1954;29(1):13-5.
15. Barbot J, Dubuisson JB, Santarelli J. Etude expérimentale de la perméabilité des trompes de lapine après section de le isthme et anastomose microchirurgicale. *J Chir.* 1979;116(4):307-10.
16. Bernhardt-Huth D, Schlösser HW, Frantzen CH. Morphological alterations of rabbit oviducts after ligation of the isthmus or ampulla. *Arch Gynecol.* 1980;229(3):167-76.
17. Thurmond AS, Rösch J, Ross PL, Uchida BT, Scanlan RM, Patton PE. Transvaginal fallopian tube catheterization in an animal model. *Invest Radiology.* 1988;23(11):818-21.
18. Schanaider A, Silva PC. Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras* [serial online] 2004;19(4):441-47. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.
19. Fagundes DJ, Taha MO. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. *Acta Cir Bras.* 2004;19(1):59-65.
20. Rodrigues MAIL. Beriplast P – Bula Medicamentosa [serial online] 2006. Disponível em URL: <http://www.sanofi-aventis.com.br>.
21. Dickneite G, Metzner HJ, Kroez M, Hein B, Nicolay U. The importance of factor XIII as a component of fibrin sealants. *J Surg Res.* 2002;107(2):186-95.
22. Dickneite G, Metzner HJ, Pfeifer T, Kroez M, Witzke G. A comparison of fibrin sealants in relation to their in vitro and in vivo properties. *Thromb Res.* 2003;112(1-2):73-82.
23. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: an overview. *Am J Surg.* 2001;182(2-Suppl 1):1S-7S.
24. Sponitz WD. Commercial fibrin sealants in surgical care. *Am J Surg.* 2001;182(2-Suppl 1):8S-14S.
25. Morikawa T. Tissue sealing. *Am J Surg.* 2001;182(2-Suppl 1):29S-35S.
26. Kroez M, Lang W, Dickneite G. Wound healing and degradation of the fibrin sealant Beriplast<sup>®</sup> P following partial liver resection in rabbits. *Wound Repair Regen.* 2005;13(3):318-23.

27. Ribeiro EAS. Colagel-Adesivo Cirúrgico GRF – Bula Medicamentosa [serial online] 2006. Disponível em URL: <http://www.polysuture.com.br>.
28. Ferrigno CRA, Stopiglia AJ, Bechara GH, Futema F. Comparação entre os efeitos da mistura gelatina-resorcina-formaldeído e do n-butil-cianoacrilato em angiografias de veia jugular externa de coelhos. *Acta Cir Bras*. 2003;18(3):250-6.
29. Ferrigno CRA, Laus JL, Bechara GH, Stopiglia AJ. Comparação entre os efeitos da mistura gelatina-resorcina-formaldeído (Colagel®) e do n-butil-2-cianoacrilato (Histoacryl®) na esofagoplastia cervical de coelhos (*Oryctolagus cuniculus*; Linnaeus 1758). Estudo clínico e morfológico. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 1997;34(4):218-24.
30. Pérez M, Fernández I, Márquez D, Breña RMG. Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. *Artif Organs*. 2000;24(3):241-3.
31. Trott AT. Cyanoacrylate tissue adhesives, an advance in wound care. *JAMA*. 1997;277(19):1559-6
32. Fagundes DJ, Taha MO, Montero EFS. Adesivo em cirurgia. In: Burihan E, editor. *Conduas em cirurgia*. São Paulo (SP): Editora Atheneu. 2001. p.685-90.
33. Matthews SCW. Tissue bonding: the bacteriological properties of a commercially-available cyanoacrylate adhesive. *Br J Biomed Sci*. 1993;50(1):17-20.
34. Ciapetti G, Stea S, Cenni E, Sudanese A, Marraro D, Toni A, Pizzoferrato A. Toxicity of cyanoacrylates in vitro using extract dilution assay on cell cultures. *Biomaterials*. 1994;15(2):92-6.
35. Haj N, Haj M, Shasha SM, Oettinger M. Tubal anastomosis in the rat using the tissue adhesive cyanoacrylate (Histoacryl). *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(1):54-6.
36. Linden Jr CL, Shalaby SW. Performance of modified cyanoacrylate composition as tissue adhesives for soft and hard tissues. *J Biomed Mater Res*. 1997;38(4):348-55.
37. Fagundes DJ, Taha MO, Rivoire HC. Adesivos cirúrgicos: revisão e atualização. *JBM*. 2002;82(3):101-3.
38. Maitra AK. Management of complications of cyanoacrylate adhesives. *Br J Cl Pr*. 1984;38(7-8):284-6.
39. Turner M. Adhesives: a selection guide. *Med Device Technol*. 1999;10(8):29-33.

40. Barr JD, Hoffman EJ, Davis BR, Edgar KA, Jacobs CR. Microcatheter adhesion of cyanoacrylates: comparison of normal butyl cyanoacrylate to 2-hexyl cyanoacrylate. *JVIR*. 1999;10(2 pt 1):165-8.
41. Azevedo CL, Marques MM, Bombana AC. Cytotoxic effects of cyanoacrylates used as retrograde filling materials. An in vitro analysis. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17(2):113-8.
42. Park W, Kim WH, Lee CH, Kim DY, Choi JH, Huh JW, Sung HM, Kim IS, Kweon OK. Comparison of two fibrin glues in anastomoses and skin closure. *J Vet Med A*. 2002;49(7):385-9.
43. Amaral AT, Taha MO, Fagundes DJ, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Morphologic study of enteroanastomosis with sutures in separated stitches supplemented with synthetical adhesive or biological adhesive. *Acta Cir Bras*. 2004;19(4):393-404.
44. Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras*. 2004;19(1):37-42.
45. Taha MO, Mueller SF, Fraga MM, Rosseto M, Fagundes DJ, Juliano Y, Caricati-Neto A. Morphologic analysis of the fibular nerve repaired with fibrin adhesive. *Transplant Proc*. 2004;36(2):401-3.
46. Bahar I, Weinberger D, Lusky M, Avisar R, Robinson A, Gatton D. Fibrin glue as a suture substitute: histological evaluation of trabeculectomy in rabbit eyes. *Curr Eye Res*. 2006;31(1):31-6.
47. Biondo-Simões MLP, Lemos R, Capraro MA, Cardoso AF, Adur RC, Pinto A. Use of adhesives in renal traumatic injuries. *Acta Cir Bras*. 1995;10(4):161-3.
48. Walker JD, Kratz JM, Basler CG, Meck LP, Stratton JR, Kribbs SB, Crawford Jr FA, Spinale FG. Fate of gelatin-resorcinol-formaldehyde/glutaraldehyde adhesive on femoral vessel morphology. *J Surg Res*. 1997;71(1):73-8.
49. Sung HW, Huang DM, Chang WH, Huang LL, Tsai CC, Liang IL. Gelatin-derived bioadhesives for closing skin wounds: an in vivo study. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1999;10(7):751-71.
50. Rittoo D, Sintler M, Burnley S, Millns P, Smith S, Vohra R. Gelatine-resorcine-formol glue as a sealant of ePTFE patch suture lines. *Int Angiol*. 2001;20(3):214-7.
51. MacGillivray TE. Fibrin sealants and glues. *J Card Surg*. 2003;18(6):480-5.

52. Tarsoly E, Bornemisza GY, Furka I. Tissue reaction to Hystoacryl blue adhesive and histological investigation of its disappearance in various organs. *Acta Chir Acad Sci Hung*. 1982;23(2):61-73.
53. O'Leary JA. Tissue adhesives and pelvic hemostasis: an evaluation of isobutyl-2-cyanoacrylate. *J Surg Oncol*. 1971;3(2):117-20.
54. Borba CC, Neto ER, Val RLR, Borba Jr CO, Soufen MS, Neto AF, Sakotani AY. Uso do cianoacrilato na síntese da pele de ratos trabalho de pesquisa experimental. *Acta Cir Bras* [serial online]. 2000;15(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acta>.
55. Pelissier P, Casoli V, Bail BL, Martin D, Baudet J. Internal use fo n-butyl-2-cyanoacrylate (Indermil) for wound closure: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(6):1661-6.
56. Döner F, Sari I. Facial wound closure with butyl-2-cyanoacrylate. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2003;14(4):359-71.
57. Gennari R, Rotmensch N, Ballardini B, Scevola S, Perego E, Zanini V, Costa A. A prospective, randomized, controlled clinical trial of tissue adhesive (2-octylcyanoacrylate) versus standard wound closure in breast surgery. *Surgery*. 2004;136(3):593-9.
58. Singer AJ, Thode Jr HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesives. *Am J Surg*. 2004;187(2):238-48.
59. Blondeel PNV, Murphy JW, Debrosse D, Nix III JC, Puls LE, Theodore N, Coulthard P. Closure of long surgical incisions with a new formulation of 2-octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods. *Am J Surg*. 2004;188(3):307-13.
60. Marcovich R, Williams AL, Rubin MA, Wolf Jr JS. Comparison of 2-octylcyanoacrylate adhesive, fibrin glue, and suturing for wound closure in the porcine urinary tract. *Urology*. 2001;57(4):806-10.
61. Seifman BD, Rubin MA, Williams AL, Wolf Jr JS. Use of absorbable cyanoacrylate glue to repair an open cistotomy. *J Urol*. 2002;167(4):1872-5.
62. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg*. 2001; 182(2-Suppl 1):40S-44S.
63. Kulkarni SS, Chava VK. Comparison of cyanoacrylate and silk sutures on healing of oral wounds – an animal model study. *Indian J Dent Res*. 2003;14(4):254-8.
64. Qu L, Jung Z, Wang Y. Sutureless anastomoses of small and medium sized vessels by medical adhesive. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28(5):526-33.

65. Mota FCD, Eurides D, Freitas PMC, Beletti ME, Goulart MR, Cunha LMF, Silva LAF, Fioravanti MCS. Use of the n-butyl-cyanoacrylate adhesive and the polyglactine thread suture for corneal rhapsy in rabbit (*Oryctolagus cunicullus*). J Vet Sci. 2004;5(3):267-70.
66. Ozmen MM, Ozalp N, Zulfikarogly B, Abbasoglu L, Kacar A, Seckin S, Koc M. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. ANZ J Surg. 2004;74(12):1107-100.
67. Fotiadis C, Leventis I, Adamis S, Gorgoulis V, Domeyer P, Zografos G, Sechas M, Skalkeas G. The use of isobutylcyanoacrylate as a tissue adhesive in abdominal surgery. Acta Chir Belg. 2005;105(4):392-6.
68. Reckers LJ, Fagundes DJ, Cohen M, Raymundo JLP, Moreira MB, Paiva VC. Medial meniscus transplantation using cyanoacrylate in rabbits. Acta Cir Bras. 2006; 21(2):92-6.
69. Ozisik PA, Inci S, Soylemezoglu F, Orhan H, Ozgen T. Comparative dural closure techniques: a safety study in rats. Surg Neurol. 2006;65(1):42-6.
70. Massone F, editor. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Guanabara Koogan S.A.; 1994.
71. Fonseca NM, Goldenberg S, Gomes PO, Lima CAP. Anestesia em coelhos. Acta Cir Bras. 1996;11(2):82-104.
72. Silverman J, Huhndorf M, Bolk M, Slater G. Evaluation of a combination of tiletamina and zolazepam as an anesthetic for laboratory rodents. Lab Anim Sci. 1983;33(5):457-60.
73. Massone F. Anestesia de 1 a 10. Nosso Clínico 1998;3:7-14.
74. Schossler JE, Sampaio AA, Schossler DR. Anestesia geral em coelhos pela tiletamina-zolazepan associada ao fentanil-droperidol. Rev Centro Cien Rurais. 1989;19(3):267-72.
75. Schossler JE, Schossler DR. Avaliação clínica da anestesia geral pela tiletamina-zolazepan associada ao fentanil em ratos (*Rattus norvegicus albinus*). Acta Cir Bras. 1993;8(1):32-4.
76. Rivoire HC, Fagundes DJ, Traversi MCF, Kinas PG. Modelo de anestesia intramuscular em coelhos, para cirurgia experimental. Vitalle. 2004;16(2):39-47.
77. Dupras J, Vachon P, Cuvelliez S, Blais D. Anestesia of the New Zealand rabbit using the combination of tiletamine-zolazepan and ketamine-midazolam with ou without xylazine. Can Vet J. 2001;42(6):455-60.



78. Robertson SA, Eberhart S. Efficacy of the intranasal route for administration of anesthetic agents to adult rabbits. *Lab Anim Sci.* 1994;44(2):159-65.
79. Rouanet JP, Chalut J. Une application du cathétérisme sélectif: la salpingographie. *La Nouvelle Presse Médicale.* 1977;6(31):2785.
80. Albuquerque Neto LC. História da histeroscopia. In: Ueno J, Santos NC, Pinheiro W, Pinotti JA, editores. *Cirurgia Vídeo-Endoscópica em Ginecologia.* Brasil: Editora Roca Ltda. 1997. p.311-12.
81. Mencaglia L, Tonello D, Tonello F. Cirurgia video-histeroscópica: instrumentos e organização da sala operatória. In: Mencaglia L, Albuquerque Neto LC, editores. *Histeroscopia Cirúrgica.* Brasil: Editora Medica e Cientifica Ltda. 2004. p.15-28.
82. Suzuki H, Tsutsumi Y. Intraluminal pressure changes in the oviduct, uterus, and cervix of the mated rabbit. *Biol Reprod.* 1981;24(4):723-33.
83. Maubon A, Rouanet JP, Laurent A, Joujoux JM, Cover S, Courtieu, Wassef M, Godlewski G, Honiger J, Lopez FM, Mares P. Tubal sterilization by selective catheterization in an animal model. *Invest Radiology.* 1994;29(2):156-61.
84. Ross PL, Thurmond AS, Uchida BT, Jones MK, Scanlan RM, Kessel E. Transcatheter tubal sterilization in rabbits, technique and results. *Invest Radiology.* 1994;29(5):570-3.
85. Maubon AJ, Thurmond AS, Laurente A, Honiger JE, Scanlan RM, Rouanet JP. Selective tubal sterilization in rabbits: experience with a hydrogel combined with a sclerosing agent. *Radiology.* 1994;193(3):721-3.
86. Berkey GS, Nelson R, Zuckerman AM, Dillehay D, Cope C. Sterilization with methyl cyanoacrylate-induced fallopian tube occlusion from a nonsurgical transvaginal approach in rabbits. *JVRI.* 1995;6(5):669-74.
87. Davis RH, Erb R, Kyriazis GA, Balin H. Fallopian tube occlusion in rabbits with silicone rubber. *J Reprod Med.* 1975;14(2):56-61.
88. Sonmez AS, Arub I, Dunn RC, Kaufman RH, Chuong CJ. Sterilization with fibrin sealant in a rabbit uterine horn model. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(3):573-8.
89. Hurts BS, Ryan T, Thomsen S, Lawes K. Computer-controlled bipolar endotubal sterilization is successful in a rabbit model. *Fertil Steril.* 1999;71(4):765-70.
90. Corfman PA, Richart RM, Taylor HC. Response of the rabbit oviduct to a tissue adhesive. *Science.* 1965;148:1348-50.

91. Spörri S, Bell B, Dreher E, Schneider H, Motamedi M. Tubal sterilization by means of endoluminal coagulation: an in vivo study in rabbits. *Contraception*. 2000;62(3):141-7.
92. Spörri S, Bell B, Yandell R, Motamedi M. Diode laser assisted transcervical tubal sterilization: an in vivo study in rabbits. *Lasers Surg Med*. 2001;29:379-385.
93. Abdala N, Levitin A, Dawson A, Maffra Jr R, Munoz-Ramirez H, Godec K, Dolmatch BL. Use of ethylene vinyl alcohol copolymer for tubal sterilization by selective catheterization in rabbits. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12(8):979-84.
94. Seo TS, Oh JH, Yoon Y, Ryu KN, Lim JW. Occlusion of the Fallopian tube by selective transcatheter radiofrequency electrocoagulation: an experimental study in rabbits. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(4):399-404.
95. Binkert CA, Pavcnik D, Andrews RT, Loriaux MM, Uchida B, Brountzos E, Rösch J. Fallopian tube occlusion with use of a small intestine submucosa device: evaluation in a rabbit model. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15(6):609-13.
96. McLemore R, Kim EJ, Brandon TA, Aerni G, Roy KH, Vernon BL. Tubal sterilization with a waterborne polyethylene glycol in situ cross-linking material: a minimally invasive approach. *Fertil Steril*. 2005;83(Suppl 1):1284-92.
97. Peterson HB, Xia Z, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. Pregnancy after tubal sterilization with silicone rubber band and spring clip application. *Obstet Gynecol*. 2001;97(2):205-10.
98. Hart R, Magos A. Development of a novel method of female sterilization: the development of a novel method of hysteroscopic sterilization. *J Lapar Adv Surg Tec*. 2002;12(5):365-70.
99. Zipper J, Kessel E. Quinacrine sterilization: a retrospective. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;83(Suppl 2):S7-S11.
100. Lu W, Zhu J, Zhong C, Zhao Y. A comparison of quinacrine sterilization (QS) and surgical sterilization (TL) in 600 women in Ghizhou Province, China. *Int J Gynecol Obstet*. 2003;83(Suppl 2):S51-S58.
101. Ferreira CRC, Magalhaes DRB, Lippes J. Sonographic recognition of three cases of septate uteri diminishes failures of quinacrine sterilization. *Contraception*. 2006;73(4):433-6.
102. Bairagy NR, Mullick BC. Use of erythromycin for nonsurgical female sterilization in West Bengal, India: a study of 790 cases. *Contraception*. 2004;69(1):47-9.

103. Jensen JT, Rodriguez MI, Liechtenstein-Zábrák J, Zalanyi S. Transcervical polidocanol as a nonsurgical method of female sterilization: a pilot study. *Contraception*. 2004;70(2):111-5.
104. Ubeda A, Labastida R, Dexeus S. Essure<sup>®</sup>: a new device for hysteroscopic tubal sterilization in an outpatient setting. *Fertil Steril*. 2004;82(1):196-9.
105. McSwain H, Shaw C, Hall LD. Placement of the Essure permanent birth control device with fluoroscopic guidance: a novel method for tubas sterilization. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(7):1007-12.
106. Litta P, Cosmi E, Sacco G, Saccardi C, Ciavattini A, Ambrosini G. Hysteroscopic permanent tubal sterilization using a nitinol-dracon intratubal device without anaesthesia in the outpatient setting: procedure feasibility and effectiveness. *Hum Reprod*. 2005;20(12):3419-22.
107. Gibon E, Lopès P, Linet T, Martigny H, Orioux C, Philippe HJ. Hysteroscopic fallopian tube sterilization procedure: feasibility and one-year follow-up. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006;34(3):202-8.
108. Weston G, Bowditch J. Office ultrasound should be the first-line investigation for confirmation of correct Essure placement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(4):312-5.
109. Thoma V, Chua I, Garbin O, Hummel M, Wattiez A. Tubal perforation by Essure microinsert. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(2):161-3.
110. Abbot J. Transcervical sterilization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(5):743-56.
111. Erian J, El-Toukhy T, Chandakas S, Hill NCW, Theodoridis T. Laparoscopic laser sterilization: an alternative option. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(7):681-84.
112. Pelage JP, Herbreteau D, Paillon JG, Murray JM, Rymer R, Garance P. Selective salpingography and fallopian tubal occlusion with n-butyl-2-cyanoacrylate: report of two cases. *Radiology*. 1998;207(3):809-12.
113. Phillips RJ, Powley TL. Plasticity of vagal afferents at the site of an incision in the wall of the stomach. *Auton Neurosci*. 2005;123(1-2):44-53.
114. Samir B, Marini CP, Bauman FG, Shirazian D, Damiani P, Robertazzi R, Jacobowitz IJ, Acinapura A, Cunningham JN. Comparative study of biological glues: cryoprecipitate glue, two-component fibrin sealant, and "French" glue. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(5):1255-62.

115. Nakajima T, Kawazoe K, Izumoto H, Kamada T, Kataoka T, Yoshioka K, Sugai T. Influence of gelatin-resorcin-formalin glue on mid-term redissection after aortic repair. *Surg Today*. 2005;35(2):112-16.
116. Gürtler K, Ketz HA, Kolb E, Schröder L, Seidel H. A fisiologia da reprodução. In: Kolb E, editor. *Fisiologia Veterinária*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Guanabara Koogan S.A.;1984. p.374-412.
117. Cunningham JG, editor. In: *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Guanabara Koogan S.A.;1999. p.361-7.
118. Mudge GH, Weiner IM. Fármacos que afetam o volume e a composição dos líquidos corporais. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editores. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 5ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Guanabara Koogan S.A.;1991. p.449-64.
119. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: results from a prehysterectomy study. *Fertil Steril*. 2001;76(5):974-80.
120. Stephan E, Buntrock P, Köhler ST. Correlating animal experimental investigations various systems of tissue adhesives. 1<sup>st</sup> tensile strength investigations. 2<sup>nd</sup> histological and morphometric investigations. *Z Exp Chir Transplant Künstl Organe*. 1989;22:221-34.
121. Wied GL, Bibbo M, Bartels PH. Computer analysis of microscopic images: application in cytopathology. *Pathol Annu*. 1981;16:367-409.
122. Maubon AJ, Thurmond AS, Nikolchev J, Khera A, Machan LS, Rouanet JP. Endoscopic transvaginal approach to the rabbit uterine cervix: improvement in the technique of selective tubal catheterization. *Acad Radiol*. 1997;4(4):270-4.
123. Diamond MP, Leach RE, Ginsburg KA, El-Mowafi DM, Dawe E, Scanlan RM. Effects of cornual catheterization on uterotubal histology and function. *Fertil Steril*. 2005;84(1):212-6.
124. El-Banna AA, Hafez ESE. Profile analysis of the oviductal wall in rabbits and cattle. *Anat Rec*. 1970;166(1):469-78.
125. Verco CJ, Gannon BJ, Jones WR. Rabbit oviduct microvascular architecture after tubal ligation. *Fertil Steril*. 1983;40(1):127-30.
126. Del Campo CH, Ginther OJ. Vascular anatomy of the uterus and ovaries and the unilateral luteolytic effect of the uterus: guinea pigs, rats, hamsters, and rabbits. *Am J Vet Res*. 1972;33(12):2561-78.

127. Galil KA, Schofield ID, Wright GZ. Detection of cyanoacrylates tissue adhesives in histological sections. *J Biomed Mater Res.* 1984;18(6):609-16.
128. Sommerfel P, Sabel BA, Schroeder U. Long-term stability of PBCA nanoparticle suspensions. *J Microencapsul.* 2000;17(1):69-79.
129. Peterson HB, Curtis KM. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2169-75.
130. Chapman L, Magas A. Currently available devices for female sterilization. *Expert Rev Med Devices.* 2005;2(5):623-34.
131. Zite N, Wuellner S, Gilliam M. Barrier to obtaining a desired postpartum tubal sterilization. *Contraception.* 2006;73(4):404-7.
132. Levie MD, Chudnoff SG. Office hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: a critical cost analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(4):318-22.

## **8. NORMAS ADOTADAS**

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Apresentação de originais:NB-1139. Rio de Janeiro, 2000.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - n°. 01/88: Normas de pesquisas em saúde. Bioética. 1955;3:137-54.

DeCS – Descritores em Ciências de Saúde [serial on line] 2006. Disponível em: URL: <http://www.bireme.br>.

FAGUNDES DJ. NORMAS PARA ELABORAÇÃO DE RELATÓRIO DE PESQUISA [edição eletrônica-disquete]. São Paulo: UNIFESP-EPM-TOCE; 2005. Disponível em <http://www.unifesp.br/dcir/toce/pg>.

FAGUNDES DJ. NORMAS PARA CITAÇÕES E REFERÊNCIAS [edição eletrônica-disquete] São Paulo: Unifesp-EPM-TOCE, 2005. Disponível em <http://www.unifesp.br/dcir/toce/pg>.

UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS. INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL EDITORS. Ann Intern Med. 1997;126:36-47.

FEDERATIVE COMMITTEE ON ANATOMICAL TERMINOLOGY. Terminologia Anatômica, [Tradução para o Português por CTA-SBA]. São Paulo, Manole, 2001, 248.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY ANATOMICAL NOMENCLATURE. NOMINA ANATOMICA VETERINÁRIA. 4 ed, ver. Zurich, 1994 (Together with Nomina Histológica, 2 ed. And Nomina embriológica veterinária).

## APÊNDICE

**PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DO ANIMAL (A)**

IDENTIFICAÇÃO = ANIMAL N°

GRUPO

ANIMAL: *Oryctolagus cuniculus* SEXO: feminino

LINHAGEM: Nova Zelândia PESO: \_\_\_\_\_g

**DATA DO 1º PROCEDIMENTO:** \_\_\_\_\_

ANESTESIA: \_\_\_\_\_

POSIÇÃO: \_\_\_\_\_

ANTI-SEPSIA: \_\_\_\_\_

TÉCNICA NA TUBA UTERINA ESQUERDA: \_\_\_\_\_

TÉCNICA NA TUBA UTERINA DIREITA: \_\_\_\_\_

---

REVISÃO-DIA: \_\_\_\_\_

---

ACASALAMENTOS:

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

REVISÃO 30 DIAS: \_\_\_\_\_

HOUVE GESTAÇÃO?

PARIDADE: \_\_\_\_\_

---





**DATA DO 2º PROCEDIMENTO:** \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_

ANESTESIA: \_\_\_\_\_

POSIÇÃO: \_\_\_\_\_

ANTI-SEPSIA: \_\_\_\_\_

INCISÃO: \_\_\_\_\_

CAVIDADE ABDOMINAL: \_\_\_\_\_

TUBA UTERINA ESQUERDA: \_\_\_\_\_

TUBA UTERINA DIREITA: \_\_\_\_\_

---

**ESTUDO HISTO-PATOLÓGICO:**

TUBA ESQUERDA: \_\_\_\_\_

TUBA DIREITA: \_\_\_\_\_

---

**CONTROLE DE PESO E EVOLUÇÃO (B)**

**Identificação: Animal n°**

**Grupo**

<b>DIA</b>	<b>PESO</b>	<b>ALIMENTAÇÃO</b>	<b>INTERCOR- RÊNCIAS</b>
1º DIA PRÉ-OPERAT.			
1ª SEMANA			
2ª SEMANA			
3ª SEMANA			
4ª SEMANA			
5ª SEMANA EUTANASIA			
6ª SEMANA			

<b>DIA</b>	<b>PESO</b>	<b>ALIMENTAÇÃO</b>	<b>INTERCOR- RÊNCIAS</b>
7ª SEMANA			
8ª SEMANA			
9ª SEMANA			
10ª SEMANA			
11ª SEMANA			
12ª SEMANA			
13ª SEMANA EUTANÁSIA			
14ª SEMANA			
15ª SEMANA			
16ª SEMANA			
17ª SEMANA			
18ª SEMANA			
19ª SEMANA			
20ª SEMANA			
21ª SEMANA			
22ª SEMANA			
23ª SEMANA			
24ª SEMANA EUTANÁSIA			

**ESTUDO DA PERVIDADE TUBÁRIA (C)**

IDENTIFICAÇÃO= ANIMAL Nº

GRUPO

DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TESTE DE PRESSÃO DE ROMPIMENTO (40mmHg)**

TUBA UTERINA DIREITA:

PÉRVIA: NÃO: \_\_\_\_\_

SIM: \_\_\_\_\_ - PRESSÃO: \_\_\_\_\_ mmHg.

TUBA UTERINA ESQUERDA:

PÉRVIA: NÃO: \_\_\_\_\_

SIM: \_\_\_\_\_ - PRESSÃO: \_\_\_\_\_ mmHg.

**PROTOKOLO DA ANESTESIA (D)**

**IDENTIFICAÇÃO= ANIMAL N°**

**GRUPO**

DATA: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ - PESO: \_\_\_\_\_

**PRÉ-ANESTÉSICO:** \_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ - VIA: \_\_\_\_\_ - HORA: \_\_\_\_\_

**ANESTÉSICO:** \_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ - VIA: \_\_\_\_\_ - HORA: \_\_\_\_\_

PLANO ANESTÉSICO: HORA: \_\_\_\_\_

DURAÇÃO DA ANESTESIA: \_\_\_\_\_

REFORÇO: \_\_\_\_\_

**ANALGÉSICO:** \_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ - VIA: \_\_\_\_\_ - HORA: \_\_\_\_\_

INTERCORRÊNCIAS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DA EUTANÁSIA (E)**

IDENTIFICAÇÃO = ANIMAL Nº

GRUPO

DATA: \_\_/\_\_/\_\_

PRÉ-ANESTÉSICO: \_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ VIA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

ANESTÉSICO: \_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ VIA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

FÁRMACO PARA EUTANÁSIA:

\_\_\_\_\_

DOSE: \_\_\_\_\_ VIA: \_\_\_\_\_ HORA: \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DA MACROSCOPIA E MICROSCOPIA (F)**

**TUBA UTERINA**

GRUPO

NÚMERO

Recebida, [01], tuba uterina [02], medindo [\_\_\_\_\_]x[\_\_\_\_\_]x[\_\_\_\_\_] cm. Está recoberta por serosa [03], [04]. Ao corte, a parede mede [\_\_\_\_\_] de espessura média e a luz [05]. [06].

**Lacuna [01]**

- em escassa formalina
- fixada em formalina
- não fixada
- .....

**Lacuna [02]**

- referida como Direita
- referida como Esquerda
- não referida quanto a lateralidade

**Lacuna [03]**

- lisa e brilhante
- lisa e congesta
- .....

**Lacuna [04]**

- com presença de [\_\_\_\_\_] cistos de conteúdo [\_\_\_\_\_] , medindo [\_\_\_\_\_]x[\_\_\_\_\_]x[\_\_\_\_\_]cm.
- .....



**Lacuna [05]**

- está dilatada em toda extensão tubária
- é virtual em toda extensão tubária
- exhibe área de oclusão, numa extensão de [\_\_\_\_\_] cm, distando [\_\_\_\_\_] cm das fímbrias
- .....

**Lacuna [06]**

- Observa-se, ainda, material sintético, de aspecto pétreo, que facilmente se destaca, obstruindo a luz tubária, ou algum outro tipo de material
- .....
- .....
- .....

**DIAGNÓSTICO:**

---

---

---

---

---

---

---

Tabela 1A – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do peso inicial dos animais egundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>Peso Inicial (g)</b>			
	<b>GSIMU<sup>¥</sup></b>	<b>GEFIBRI<sup>§</sup></b>	<b>GE-GRF<sup>§</sup></b>	<b>GEBUTIL<sup>§</sup></b>
<b>30 dias</b>	3705,0 (±579,4)	4380,0 (±396,2)	4500,0 (±187,1)	4240,0 (±230,2)
	3685	4500	4500	4200
<b>90 dias</b>	3425,0 (±193,6)	4420,0 (±258,8)	3840,0 (±589,9)	4420,0 (±311,4)
	3475	4500	3800	4500
<b>180 dias</b>	3460,0 (±140,9)	4140,0 (±536,6)	4320,0 (±540,4)	4334,0 (±540,5)
	3515	4100	4500	4500

¥ 4 animais por subgrupo; § 5 animais por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos no tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

Tabela 2A – Distribuição da significância estatística da média dos pesos iniciais dos animais entre os subgrupos (30, 90 e 180 dias) dentro de cada grupo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>
<b>GSIMU</b>	0,886
<b>GEFIBRI</b>	0,610
<b>GE-GRF</b>	0,265
<b>GEBUTIL</b>	0,731

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em todos eles ( $p < 0,05$  em todos os tempos) indicando que os grupos não são homogêneos quanto ao peso inicial.

Tabela 3A – Distribuição da significância estatística da média dos pesos iniciais dos animais segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>30 dias</b>	0,048 *	GSIMU < GEFIBRI GSIMU < GE-GRF
<b>90 dias</b>	0,018 *	GSIMU < GEFIBRI GSIMU < GEBUTIL
<b>180 dias</b>	0,048 *	GSIMU < GE-GRF GSIMU < GEBUTIL

Foi analisado o peso final dos animais e os resultados se encontram na tabela abaixo.

Tabela 4A – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana do peso final dos animais segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>Peso Final (g)</b>			
	<b>GSIMU<sup>¥</sup></b>	<b>GEFIBRI<sup>§</sup></b>	<b>GE-GRF<sup>§</sup></b>	<b>GEBUTIL<sup>§</sup></b>
<b>30 dias</b>	4000,0 (±469,0)	4500,0 (±308,2)	3760,0 (±207,4)	4340,0 (±270,2)
<b>(5ª semana)</b>	4050	4500	3700	4300
<b>90 dias</b>	3825,0 (±298,6)	4720,0 (±164,3)	3860,0 (±151,6)	4860,0 (±114,0)
<b>(13ª semana)</b>	3800	4800	3800	4900
<b>180 dias</b>	4125,0 (±95,7)	4580,0 (±286,3)	3540,0 (±527,2)	4780,0 (±432,4)
<b>(24ª semana)</b>	4150	4600	3600	4900

¥ 4 animais por subgrupo; § 5 animais por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos no tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GEBUTIL ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

No grupo GE-GRF foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p=0,043$ ), indicando que o subgrupo 30 dias apresentou peso final significativamente menor do que os demais subgrupos.

Tabela 5A – Distribuição da significância estatística da média dos pesos finais dos animais segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,464	
<b>GEFIBRI</b>	0,407	
<b>GE-GRF</b>	0,043 *	30 dias < 90 dias 30 dias > 180 dias
<b>GEBUTIL</b>	0,474	

Foi analisada a variação absoluta de peso na avaliação final em relação à inicial dos animais e os resultados se encontram na tabela abaixo.

Tabela 6A – Distribuição da média, desvio-padrão e mediana da variação absoluta de peso (final-inicial) dos animais segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Tempo</b>	<b>Varição Absoluta de Peso (Final – Inicial) (g)</b>			
	<b>GSIMU<sup>¥</sup></b>	<b>GEFIBRI<sup>§</sup></b>	<b>GE-GRF<sup>§</sup></b>	<b>GEBUTIL<sup>§</sup></b>
<b>30 dias</b>	295,0 (±140,6) 325	120,0 (±216,8) 200	-740,0 (±270,2) -900	100,0 (±122,5) 100
<b>90 dias</b>	400,0 (±267,7) 375	300,0 (±308,2) 300	20,0 (±614,0) 100	440,0 (±260,8) 400
<b>180 dias</b>	665,0 (±134,2) 647,5	440,0 (±384,7) 300	-780,0 (±311,4) -700	446,0 (±151,6) 400

¥ 4 animais por subgrupo; § 5 animais por subgrupo

Na comparação entre os subgrupos no tempo de estudo dentro de cada grupo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos grupos GSIMU, GEFIBRI e GEBUTIL ( $p > 0,05$  em todos os grupos).

No grupo GE-GRF foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos ( $p = 0,024$ ), onde que o subgrupo 30 dias apresentou variação de peso significativamente diferente do que os demais subgrupos.

Tabela 7A – Distribuição da significância estatística da variação absoluta de peso (final-inicial) dos animais segundo os grupos (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) e subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Grupo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>GSIMU</b>	0,068	
<b>GEFIBRI</b>	0,350	
<b>GE-GRF</b>	0,024 *	30 dias $\neq$ 90 dias 30 dias $\neq$ 180 dias
<b>GEBUTIL</b>	0,128	

Na comparação entre os grupos em cada tempo de estudo foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nos subgrupos 30 dias e 180 dias ( $p < 0,05$  em ambos) onde o grupo GE-GRF apresentou variação de peso significativamente diferente dos demais grupos.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no subgrupo 90 dias quanto à variação de peso ( $p = 0,588$ ).

Tabela 8A – Distribuição da significância estatística da variação absoluta de peso (final-inicial) dos animais segundo os subgrupos (30, 90 e 180 dias) e os grupos (GSIMU, GFIBRI, GE-GRF e GBUTIL).

<b>Tempo</b>	<b>p</b>	<b>diferenças</b>
<b>30 dias</b>	0,005 *	GSIMU ≠ GE-GRF
		GFIBRI ≠ GE-GRF
		GE-GRF ≠ GEBUTIL
<b>90 dias</b>	0,588	
<b>180 dias</b>	0,009 *	GSIMU ≠ GE-GRF
		GFIBRI ≠ GE-GRF
		GE-GRF ≠ GEBUTIL

Nos gráficos abaixo se encontram os perfis individuais de peso dos animais em cada grupo de estudo.

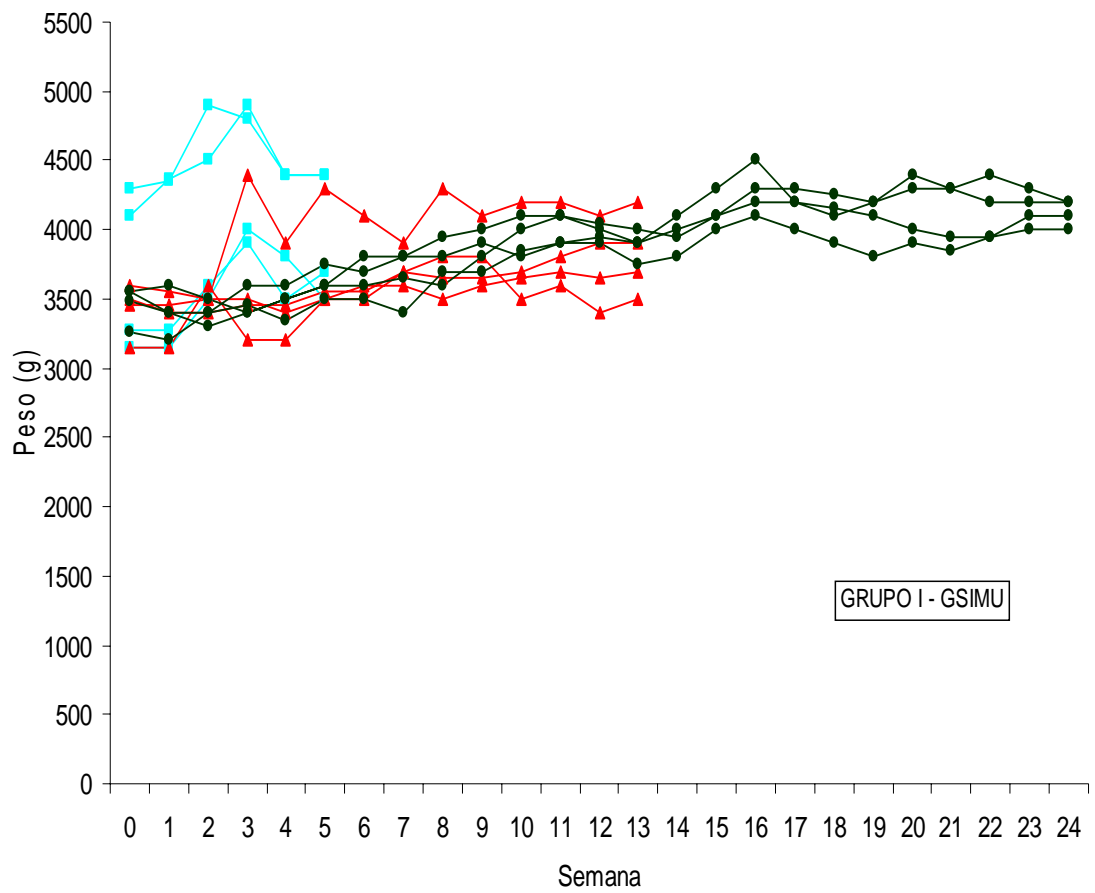


Gráfico 4A – Distribuição do peso individual dos animais do Grupo Simulado (GSIMU) no decorrer do estudo.

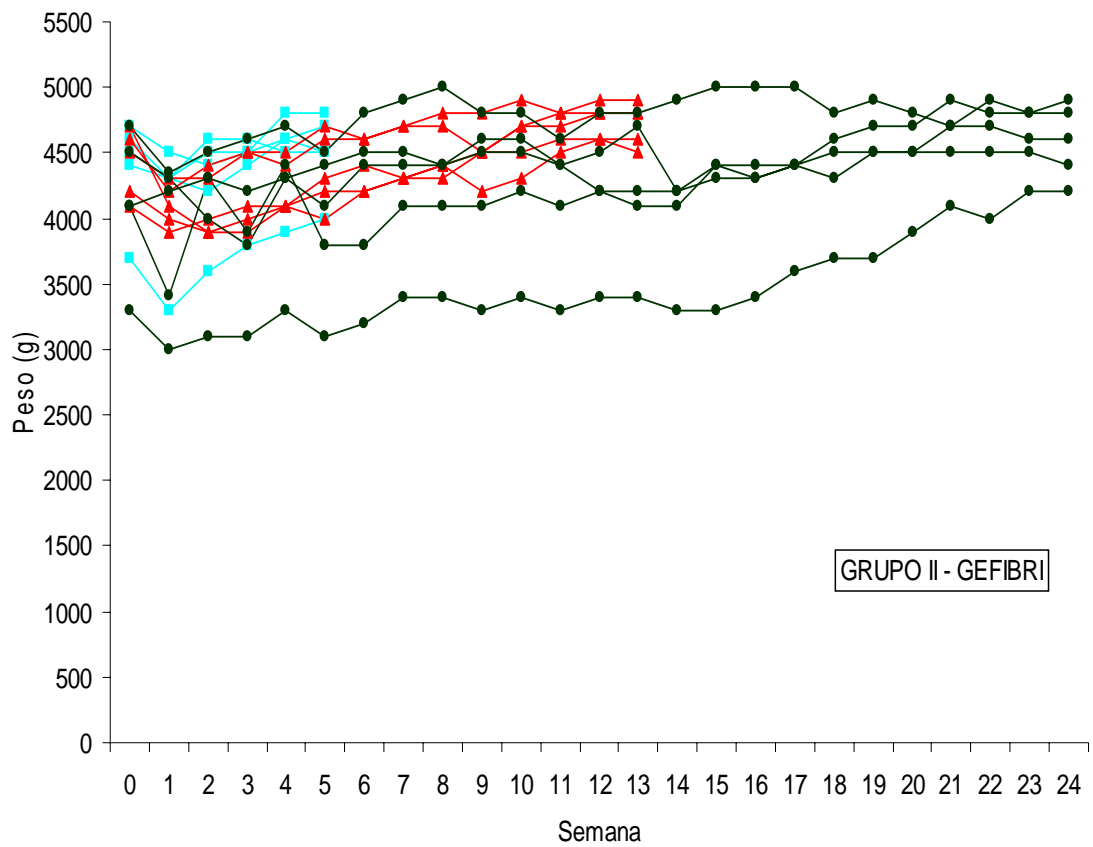


Gráfico 5A – Distribuição do peso individual dos animais do Grupo Experimento Fibrina (GEFIBRI) no decorrer do estudo.



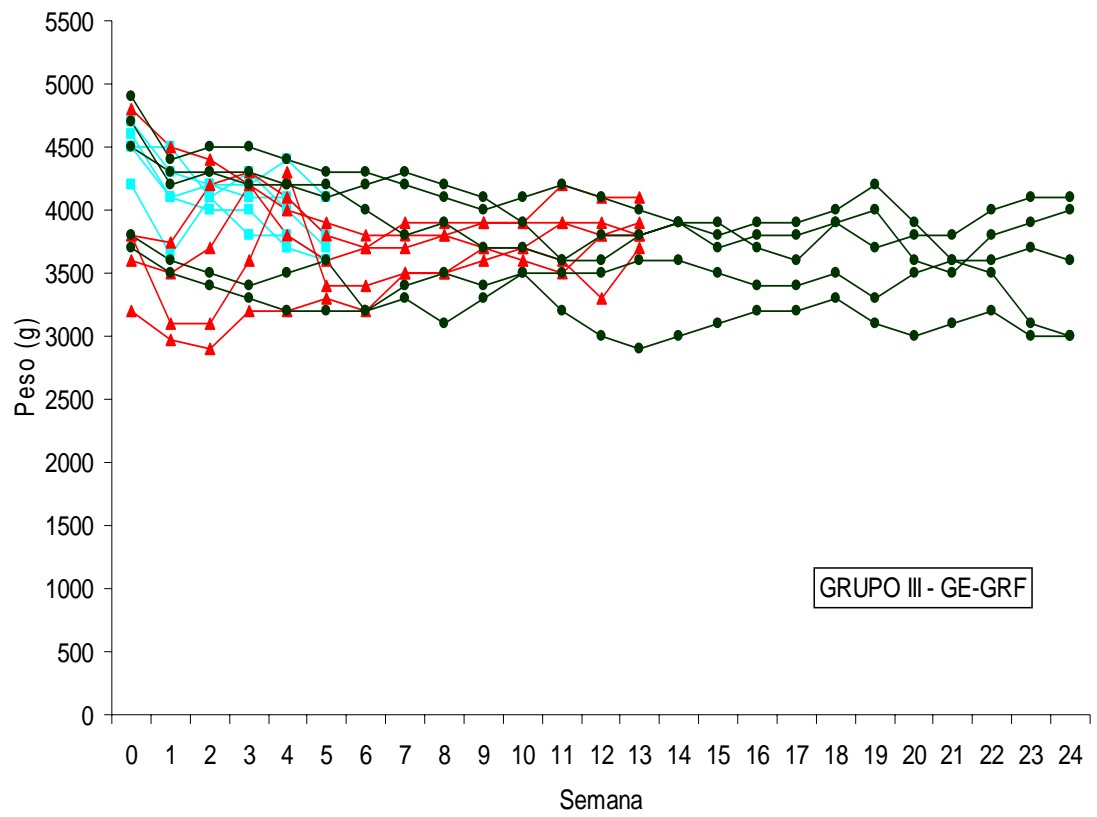


Gráfico 6A – Distribuição do peso individual dos animais do Grupo Experimento GRF (GE-GRF) no decorrer do estudo.

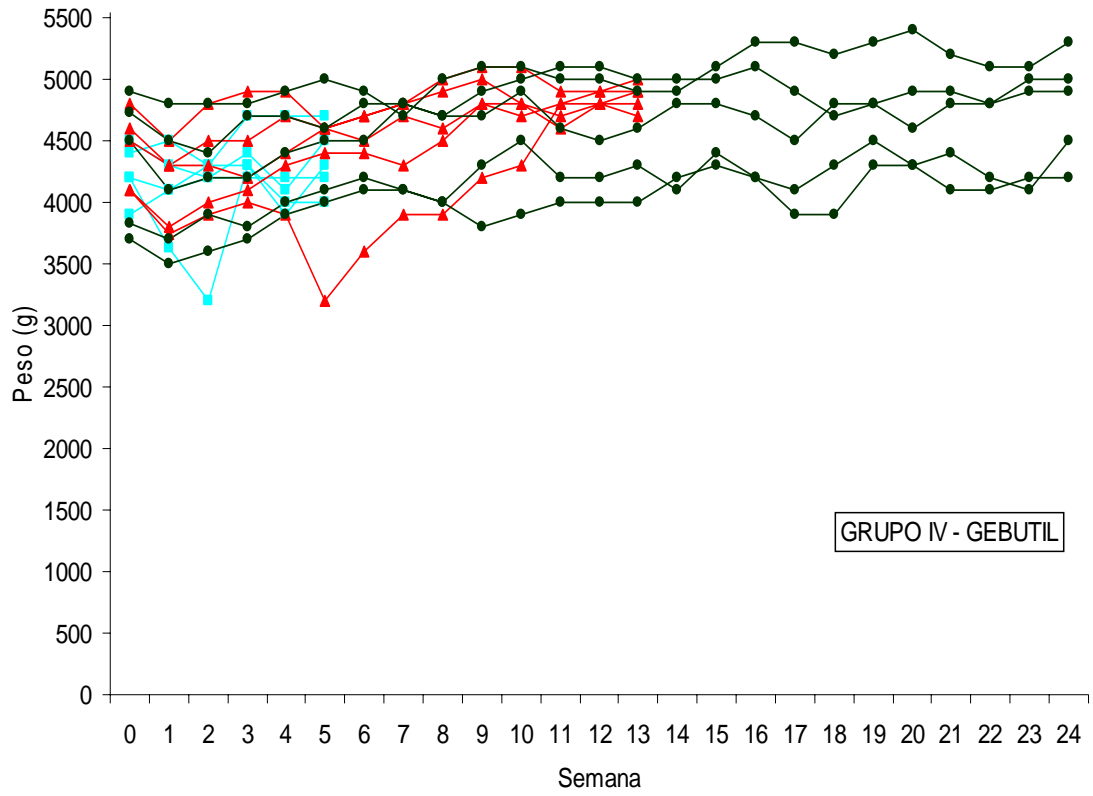


Gráfico 7A – Distribuição do peso individual dos animais do Grupo Experimento Butil (GEBUTIL) no decorrer do estudo.

Tabela 9A – Distribuição dos corpos uterinos do grupo de estudo com adesivo de fibrina, segundo a presença de gestação nos diversos subgrupos (30, 90 e 180 dias).

<b>Gestação</b>	<b>GEFIBRI 30 dias</b>	<b>GEFIBRI 90 dias</b>	<b>GEFIBRI 180 dias</b>
<b>Sim</b>	5 ( 50,0)	10 (100,0)	10 (100,0)
<b>Não</b>	5 ( 50,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)
<b>Total</b>	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)

Generalização do Teste Exato de Fisher:  $p < 0,001$  \*

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos do grupo GEFIBRI quanto à presença de gestação ( $p < 0,001$ ), onde os subgrupos 90 dias e 180 dias apresentaram proporção de corpos uterinos com gestação significativamente maior do que o subgrupo 30 dias.

Os corpos uterinos foram todos agrupados independente de lado e de subgrupo de tempo de estudo para a comparação entre os grupos.

Os resultados da comparação entre os grupos se encontram na tabela e gráfico abaixo.

Tabela 10A – Distribuição dos corpos uterinos segundo o grupo de estudo (GSIMU, GEFIBRI, GE-GRF e GEBUTIL) quanto à presença de gestação.

<b>Gestação</b>	<b>GSIMU</b>	<b>GEFIBRI</b>	<b>GE-GRF</b>	<b>GEBUTIL</b>
<b>Sim</b>	24 (100,0)	25 ( 83,3)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)
<b>Não</b>	0 ( 0,0)	5 ( 16,7)	30 (100,0)	30 (100,0)
<b>Total</b>	24 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)

Generalização do Teste Exato de Fisher:  $p < 0,001$  \*

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à presença de gestação ( $p < 0,001$ ), onde os grupos GSIMU e GEFIBRI apresentaram proporção de úteros com gestação significativamente maior do que os grupos GE-GRF e GEBUTIL.

Tabela 11A – Mostrando a distribuição das tubas uterinas divididas segundo o grupo de estudo quanto à presença de perviedade.

<b>Perviedade</b>	<b>GSIMU</b>	<b>GEFIBRI</b>	<b>GE-GRF</b>	<b>GEBUTIL</b>
<b>Sim</b>	24 (100,0)	30 (100,0)	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)
<b>Não</b>	0 ( 0,0)	0 ( 0,0)	30 (100,0)	30 (100,0)
<b>Total</b>	24 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)

Generalização do Teste Exato de Fisher:  $p < 0,001$  \*

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à presença de perviedade ( $p < 0,001$ ), onde os grupos GSIMU e GEFIBRI apresentaram proporção de tubas com perviedade significativamente maior do que os grupos GE-GRF e GEBUTIL.



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo 14 de setembro de 2001

CEP Nº: 835/01

Ilmo(a) Sr.(a)

Pesquisador(a): HENRI CHAPLIN RIVOIRE

Disciplina/Departamento: CIRURGIA/TEC. OPERATÓRIA E CIR. EXPERIMENTAL

Ref.: Projeto de Pesquisa:

Aplicação transvaginal de adesivos cirúrgicos e o estudo da perviedade das tubas uterinas de coelhas.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.  
O relatório parcial está previsto para **13/03/02**

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

## DECLARAÇÃO

Declaro para fins de prova junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo — Escola Paulista de Medicina — Hospital São Paulo, que o Dr. Henri Chaplin Rivoire tem a aprovação da Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia para execução do seu projeto: Aplicação Transvaginal de Adesivos Cirúrgicos e o Estudo da Perviedade das Tubas Uterinas de Coelhas, nesta Universidade.

Prof. Vicente Mariano da Silva Pias  
Presidente da Comissão de Ética

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)