

MARIA ANGÉLICA BARON MAGALHÃES

**REPERCUSSÕES LOCAIS E SISTÊMICAS DA
ISQUEMIA GÁSTRICA EXPERIMENTAL**

TESE DE MESTRADO

Faculdade de Medicina.

Universidade Federal de Minas Gerais.

Belo Horizonte, Minas Gerais.

2010

MARIA ANGÉLICA BARON MAGALHÃES

**REPERCUSSÕES LOCAIS E SISTÊMICAS DA
ISQUEMIA GÁSTRICA EXPERIMENTAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Resposta inflamatória na agressão tecidual

ORIENTADOR: Prof. Dr. Andy Petroianu

Co-orientador: Alfredo José Afonso Barbosa

2010

**REPERCUSSÕES LOCAIS E SISTÊMICAS DA ISQUEMIA GÁSTRICA
EXPERIMENTAL**

MARIA ANGÉLICA BARON MAGALHÃES

Nível: Mestrado

Data da defesa: 08 / 02 / 2010

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à
Cirurgia e Oftalmologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Minas Gerais.**

Comissão Examinadora formada pelos Professores:

Prof. Dr. Alberto Schanaider

Prof. Dr. Sávio Lana Siqueira

Prof. Dr. Andy Petroianu - Orientador

Prof. Dr. Cláudio Leo Gelape (suplente)

Belo Horizonte, 2010.

AGRADECIMENTOS – AUXÍLIOS INSTITUCIONAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Dra. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral.

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências

Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à

Oftalmologia:

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Representante Discente: Juliano Alves Figueiredo

Aos meus pais, Josi e Cândido, por tudo que fizeram para que eu chegasse aonde me encontro.

À minha avó Otilia e meu padrinho Luis, por todo carinho e dedicação, tão importantes na minha formação, como pessoa e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao grande amigo Juliano Alves Figueiredo, pela ajuda, amizade e dedicação, tão importantes e indispensáveis em todos os momentos.

Ao amigo Luiz Ronaldo Alberti, pelo carinho e ajuda prestada na avaliação estatística, e por todas as dicas indispensáveis à realização do trabalho.

Ao Professor Alfredo José Afonso Barbosa, pelos ensinamentos de histologia e pelo carinho dedicado em cada momento.

Ao amigo Dr. Ricardo Gonçalves, por todas as valiosas dicas e pela ajuda na tradução para o inglês.

Ao Dr. André Rossetti Portela, pelo apoio e ajuda com as fotos do experimento.

À Professora Fabíola de Oliveira Paes Leme e à Renata Peixoto, funcionária do Laboratório de Análises Clínicas da Escola de Veterinária da UFMG, por todo auxílio na realização dos exames hematológicos.

Ao grupo de pesquisa “Avanços em Medicina”, em especial ao “clube do bolinha”, queridos amigos e companheiros que de alguma forma participaram e ajudaram na confecção deste trabalho. Argos Soares Filho, Daniel Cruz Ferreira dos Reis, Davi Machado e Fábio Gontijo Rodrigues.

À Fernanda César Barros, funcionária do Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda prestada na confecção das lâminas para histopatologia.

Aos colegas da banca de pré-defesa, Denny Fabrício Magalhães, Juliano Alves Figueiredo e Augusto Barbosa Reis, pelas dicas fundamentais à conclusão do trabalho.

Ao funcionário da técnica cirúrgica, Roque Marques da Silva, e aos funcionários do Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG, Marcelo Moreira de Jesus e Derlim Severiano de Paula, pela dedicação e ajuda com os animais.

À Maria do Rosário de Fátima Vasconcelos, funcionária da Biblioteca da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda na pesquisa bibliográfica.

A todos os funcionários do Centro de Pós-Graduação e do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, que se mostraram disponíveis e acessíveis sempre que precisei.

A todas as funcionárias responsáveis pela limpeza da técnica cirúrgica da Faculdade de Medicina da UFMG, pela ajuda com a limpeza e cuidados com os animais.

Ao CNPq e FAPEMIG, pelos financiamentos que tornaram possível este projeto.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS – AUXÍLIOS INSTITUCIONAIS.....	IV
AGRADECIMENTOS.....	VI
ÍNDICE DAS TABELAS	IX
ÍNDICE DAS FIGURAS	XIII
1. RESUMO.....	1
ABSTRACT	3
2. INTRODUÇÃO	6
2.1. ASPECTOS ANATÔMICOS DO ESTÔMAGO	6
2.2. ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO ESTÔMAGO	7
2.3. VASCULARIZAÇÃO DO ESTÔMAGO.....	8
2.4. APLICAÇÕES CIRÚRGICAS DA ANATOMIA VASCULAR DO ESTÔMAGO	11
2.5. FATORES QUE PODEM CAUSAR ISQUEMIA GÁSTRICA	13
2.6. FISIOPATOLOGIA DA ISQUEMIA	15
2.7. SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS	18
3. OBJETIVOS	23
4. RELEVÂNCIA	24
5. MATERIAL E MÉTODO	25
5.1. ÉTICA.....	25
5.2. ANIMAIS UTILIZADOS E CUIDADOS GERAIS.....	25
5.3. DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS.....	25
5.4. TÉCNICA ANESTÉSICA E CIRÚRGICA	26

5.5. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS	29
5.6. REOPERAÇÃO E REMOÇÃO DOS ÓRGÃOS	29
5.7. PREPARAÇÃO DAS PEÇAS PARA HISTOPATOLOGIA	32
5.8. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	33
6. RESULTADOS.....	34
6.1. EVOLUÇÃO.....	34
6.2. AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA	34
6.3. AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA E MICROSCÓPICA.....	42
7. DISCUSSÃO	52
8. CONCLUSÕES	61
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
10. ANEXOS	75

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1 – Valores (média ± erro-padrão da média) de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	34
Tabela 2 – Valores (média ± erro-padrão da média) de neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	35
Tabela 3 – Valores (média ± erro-padrão da média) de linfócitos e leucócitos totais dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	36
Tabela 4 – Valores (média ± erro-padrão da média) de ALT, AST, FA e GGT séricos dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	37
Tabela 5 – Valores (média ± erro-padrão da média) de BBD, BBI e Albumina séricos dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	38
Tabela 6 – Valores (média ± erro-padrão da média) de amilase e lipase dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	39
Tabela 7 – Valores (média ± erro-padrão da média) de ureia e creatinina dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	40

Tabela 8 – Valores (média ± erro-padrão da média) de creatinina quinase dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	40
Tabela 9 – Valores (média ± erro-padrão da média) de cálcio, potássio e lactato, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	41
Tabela 10 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 1 (Controle).....	75
Tabela 11 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	75
Tabela 12 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	76
Tabela 13 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	76
Tabela 14 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, uréia e creatinina, dos animais do Grupo 1 (Controle).....	77
Tabela 15 – Valores individuais de cálcio, potássio, lactato, FA, amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 1 (Controle).....	77
Tabela 16 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	77
Tabela 17 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	78
Tabela 18 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	78

Tabela 19 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	78
Tabela 20 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	79
Tabela 21 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	79
Tabela 22 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)	79
Tabela 23 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	80
Tabela 24 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B).....	80
Tabela 25 – Avaliação histológica de estômago, fígado, rins, baço, pâncreas, pulmão e cérebro dos animais do Grupo 1 (Controle)	80
Tabela 26 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia	81
Tabela 27 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 3 (6 horas), após o tempo estabelecido de isquemia	82
Tabela 28 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia	833
Tabela 29 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia	84

Tabela 30 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 3 (6 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.	85
Tabela 31 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.	86
Tabela 32 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.	87
Tabela 33 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.	87
Tabela 34 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.	88

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1 – Anatomia vascular do estômago	9
Figura 2 – Punção da artéria da orelha direita do coelho com cateter nº 24, após dilatação da artéria com gaze embebida com xilol (A), para coleta do sangue (B).	27
Figura 3 – Ligadura e secção dos vasos da curvatura maior do estômago.....	28
Figura 4 - Identificação do vasos da curvatura menor do estômago	28
Figura 5 – Ligadura e secção de artéria e veia gástrica esquerda, na curvatura menor do estômago.....	29
Figura 6 – Aspecto final do estômago, após ligadura e secção da arcada vascular gástrica....	29
Figura 7 – Órgãos retirados para estudo macro e microscópico, após o período estabelecido de isquemia gástrica - Estômago, Fígado, Pulmão, Cérebro, Rins, Baço, Pâncreas.	32
Figura 8 – Reoperação do coelho 13 (Grupo 4). Notar hiperemia e espessamento de peritônio (seta).	43
Figura 9 – Aspecto macroscópico do estômago do Coelho 7 (Grupo 3), após 6 horas de isquemia gástrica.....	44
Figura 10 – Aspecto macroscópico da mucosa gástrica do Coelho 3 (Grupo 2), após 3 horas de isquemia gástrica.	44
Figura 11 – Aspecto macroscópico da mucosa gástrica do Coelho 9 (Grupo 3), após 6 horas de isquemia gástrica.	44
Figura 12 – Necrose hemorrágica subtotal (seta maior) e congestão de vasos (seta menor) da mucosa do corpo gástrico do Coelho 13 (Grupo 4).	46
Figura 13 - Necrose hemorrágica da mucosa do corpo gástrico (seta) do Coelho 15 (Grupo 4)	46

Figura 14 – Aspecto macroscópico do fígado do Coelho 12 (Grupo 4), após 12 horas de isquemia gástrica. Notar áreas de coloração pálida (setas).....	47
Figura 15 – Aspecto macroscópico do fígado do Coelho 13 (Grupo 4), após 12 horas de isquemia gástrica. Notar áreas de coloração pálida (setas).....	47
Figura 16 – Necrose centro-lobular (seta) no Coelho 3 (Grupo 2).....	48
Figura 17 – Áreas de necrose (seta maior) e infiltrado inflamatório (setas menores) de fígado do Coelho 14 (Grupo 4).....	48
Figura 18 – Degeneração hidrópica-vacuolar (seta) na região corticomedular do rim do Coelho 1 (Grupo 2)	49
Figura 19 – Dilatação de vasos (setas) do parênquima renal no Coelho 7 (Grupo 3)	49

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

a. – artéria
ADP – adenosina difosfato
ALT – alanina aminotransferase
AMP – adenosina monofosfato
ANOVA – análise de variância
AST – aspartato aminotransferase
ATP – adenosina trifosfato
BBD – bilirrubina direta
BBI – bilirrubina indireta
CE – células endoteliais
CID – coagulação intravascular disseminada
CK – creatinina quinase
cm – centímetros
CTI – Centro de Tratamento Intensivo
DVG – dilatação volvo gástrico
EDTA – ácido etilendiamino tetra-acético
et al – e colaboradores
FA – fosfatase alcalina
FCH – fator de crescimento hepático
GGT – gama-glutamil transpeptidase
HCl – ácido clorídrico
HE – hematoxilina e eosina (coloração histológica)
IL – interleucina
kg – quilograma
mEq/l – miliequivalentes por litro
mg – miligramas
ml – mililitros
mm – milímetros
n – número
PT – proteínas totais
PTH – paratormônio
PVPI – polivinilpirrolidona
SDMO – síndrome da disfunção de múltiplos órgãos
SIRS – síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TNF – fator de necrose tumoral
v. – veia

1. RESUMO

Isquemia gástrica ocorre devido a ausência ou diminuição do fluxo sanguíneo ao estômago e pode culminar com necrose tecidual, caso a perfusão não seja restabelecida imediatamente. Como consequência da necrose gástrica, ocorre resposta inflamatória local e sistêmica. A formação de mediadores inflamatórios desencadeia uma cascata de eventos que acomete o organismo como um todo, culminando com disfunção de múltiplos órgãos.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações locais e sistêmicas decorrentes da isquemia gástrica.

Foram estudados 20 coelhos machos, distribuídos em 4 grupos (n = 5):

Grupo 1: Controle – laparotomia mediana e remoção dos órgãos para estudo.

Grupo 2: ligadura e secção da vasculatura gástrica. Reoperação após 3 horas.

Grupo 3: ligadura e secção da vasculatura gástrica. Reoperação após 6 horas.

Grupo 4: ligadura e secção da vasculatura gástrica. Reoperação após 12 horas.

De todos os animais, foram colhidas amostras sanguíneas imediatamente antes da operação e após o tempo determinado de isquemia. Foram avaliadas as funções renal, hepática e pancreática, além de hemograma, leucograma, creatinina quinase, cálcio, potássio e lactato. Após a morte dos animais, foram retirados fígado, baço, rins, estômago, pâncreas, pulmão e cérebro, para estudo macro e microscópico.

Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. A comparação entre os valores dos hemogramas e exames bioquímicos foi realizada por ANOVA, seguida

pelo teste de Tukey, após verificação da normalidade pelo teste de Kolmogorov Smirnov. A comparação entre os valores pré e pós operatórios de cada grupo foi realizada pelo teste t de Student. Para a comparação das alterações microscópicas, utilizou-se o teste exato de Fisher. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância superior a 95% ($p < 0,05$).

Ocorreu diminuição de linfócitos nos grupos 2, 3 e 4 e de leucócitos totais nos grupos 2 e 3. Observou-se elevação de ALT nos grupos 2 e 3, de FA no Grupo 3 e de GGT no Grupo 4. Ocorreu diminuição de albumina no Grupo 4 e elevação de BBI nos grupos 3 e 4. Houve aumento de ureia, lactato e CK nos grupos 2, 3 e 4, e diminuição de cálcio no Grupo 4.

Áreas significativas de degeneração hepática foram observadas em todos os animais do Grupo 2 e em quatro animais do Grupo 3. Todos os animais do Grupo 4 apresentaram sinais de necrose hepatocelular. Todos os coelhos do Grupo 2 apresentaram áreas de degeneração de túbulos renais e todos dos grupos 2 e 3 apresentaram dilatação de vasos da região cortiço-medular renal. Observou-se congestão esplênica em dois animais dos Grupos 2 e 3, e em quatro animais do Grupo 4. Edema cerebral ocorreu em dois animais do Grupo 3 e em quatro animais do Grupo 4. No pulmão, foi observada hiperinsuflação alveolar em 4 animais dos grupos 2 e 3 e em todos animais do Grupo 4. 100% dos animais operados apresentaram extensas áreas de necrose de mucosa do corpo e fundo gástricos. Nos grupos 3 e 4, houve necrose da camada muscular em três e quatro animais, respectivamente. Necrose hemorrágica gástrica foi observada em três animais do Grupo 3 e do Grupo 4. Nossos resultados permitem concluir que desvascularização do estômago por tempo superior a 3 horas causa necrose hemorrágica e comprometimento da função e morfologia gástricas, e acarreta lesões graves ao fígado, edema cerebral, vasodilatação renal e peritonite.

Descritores: estômago, isquemia, necrose, inflamação sistêmica, disfunção de múltiplos órgãos.

ABSTRACT

Gastric ischaemia is provoked by the absence or decreasing of the blood flow to the stomach and may be followed by tissue necrosis, when perfusion is not immediately reestablished. As result of gastric necrosis, local and systemic inflammatory response always occurs. The inflammatory mediators induce to a cascade of events in the whole body, followed by multiple organ dysfunction.

The purpose of this study was to evaluate local and systemic disturbances due to gastric ischaemia.

This study was performed on 20 male rabbits, divided into 4 groups (n = 5):

Group 1: Control - laparotomy and removal of organs for study.

Group 2: ligation and section of the gastric vasculature. Reoperation after 3 hours and removal of organs for study.

Group 3: ligation and section of the gastric vasculature. Reoperation after 6 hours and removal of organs for study.

Group 4: ligation and section of the gastric vasculature. Reoperation after 12 hours and removal of organs for study.

Of all animals, blood samples were taken immediately before surgery and after the established time of ischemia. Renal, liver and pancreas functions were assessed by mean of

blood count and laboratorial exams. The whole liver, spleen, kidneys, stomach, pancreas, lung and brain were removed for macroscopic and microscopic analysis.

The data were presented as mean \pm standard error of mean. The comparison between the values of blood counts and biochemical tests was performed by ANOVA followed by Tukey test, after verification of normality by the Kolmogorov Smirnov. The comparison between the pre and post operative of each group was performed by Student t test. To compare the microscopic changes, we used the Fisher exact test. All results were considered significant for a probability of significance greater than 95% ($p < 0.05$).

As results it was found a decreasing on lymphocytes in groups 2, 3 and 4 and total leukocytes in groups 2 and 3, increasing of ALT in groups 2 and 3, of FA in Group 3 and GGT in Group 4. It was a decreasing of albumin in Group 4 and elevation of BBI in groups 3 and 4. An increasing of urea, lactate and CK were observed in groups 2, 3 and 4, and reduction of calcium in Group 4.

Significant areas of hepatic degeneration were observed in all animals in Group 2 and four animals in Group 3. All animals in Group 4 showed signs of hepatocellular necrosis. All rabbits in Group 2 showed areas of degeneration of renal tubules and all of the groups 2 and 3 showed dilation of blood vessels in the corticomedullary region of the kidney. Splenic congestion occurred in two animals in groups 2 and 3, and four animals in Group 4. Brain edema occurred in two animals in Group 3 and four animals in Group 4. In the lung, alveolar hyperinflation was observed in 4 animals in groups 2 and 3 and in all animals in Group 4. 100% of the animals with gastric ischaemia showed extensive areas of necrosis of the mucosa of the gastric body and bottom. In groups 3 and 4, there was necrosis of the muscle layer of three and four animals, respectively. Gastric necrosis was observed in three animals in Group 3 and Group 4. In conclusion, desvascularization of the stomach during more than 3 hours

provokes necrosis and impaired gastric function and morphology, and causes serious injury to the liver, brain edema, pancreatic dysfunction, platelets reduction, lymphopenia, renal vasodilation and peritonitis.

Key words: stomach, ischemia, necrosis, systemic inflammation, multiple organ dysfunction

2. INTRODUÇÃO

Isquemia gástrica ocorre devido a diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo ao estômago e tem como causa fatores obstrutivos e não-obstrutivos. Caso a isquemia não seja corrigida imediatamente, lesões irreversíveis podem ocorrer, culminando com necrose e disfunção do órgão. A necrose gástrica desencadeia um processo inflamatório local que se estende a outros órgãos e sistemas. A resposta inflamatória sistêmica pode prolongar-se, dando início à síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), uma das principais causas de mortalidade em CTI. Apesar de muitas vezes estar associada a infecção, sua evolução é largamente determinada por um conjunto de processos inflamatórios e coagulativos, que comprometem a perfusão e oxigenação orgânica e colocam em risco a vida do paciente.

2.1. ASPECTOS ANATÔMICOS DO ESTÔMAGO

A anatomia do estômago do coelho é semelhante à do homem.

O estômago está localizado na região cranial do abdome, à esquerda da linha mediana. Sua distensão e motilidade impedem que ele fique totalmente fixado⁷⁸. Entretanto, na cárdia e no piloro, ligamentos o mantêm fixo.

Há divergências entre autores quanto à classificação das regiões macroscópicas do estômago. Alguns descrevem três termos para classificá-las – fundo, corpo e piloro. Para outros, entretanto, o estômago é subdividido, macroscopicamente, em cinco regiões – cárdia, fundo, corpo, antro e piloro. Para CRAIGIE, o estômago do coelho é subdividido em quatro regiões – corpo, fundo, piloro e cárdia²⁰. A cárdia situa-se na sua junção do esôfago com o estômago. O corpo constitui a maior parte e, tanto ele quanto o fundo, armazenam alimento e líquido. O antro, localizado na transição entre o corpo e o piloro, macera os alimentos até

pequenas partículas. O piloro é um óstio muscular que controla o esvaziamento gástrico, de acordo com o tamanho das partículas alimentares, e previne o refluxo duodenogástrico.

2.2. ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO ESTÔMAGO

A parede do estômago é formada por quatro camadas – muscular, mucosa, submucosa e serosa.

Em sua maior extensão, a camada muscular compreende uma tripla camada de músculo liso. A camada interna, geralmente mais desenvolvida, é circular, a média é longitudinal e a externa é elíptica. Essa musculatura faz parte do sincício que percorre todo o tubo digestório, desde o esfíncter esofágico superior até o esfíncter sigmoideorretal.

A mucosa é o revestimento epitelial do estômago. Há uma única camada de células epiteliais revestindo o lúmen, juntamente com glândulas que se abrem para a luz do órgão. Na cárdia, essas glândulas produzem principalmente muco, cuja principal função é a lubrificação alimentar. As glândulas do fundo e do corpo contêm células parietais (produtoras de ácido), células principais (produtoras de enzimas), células produtoras de muco e células endócrinas. No antro e no piloro, as glândulas excretam principalmente muco; além delas, existem células endócrinas – principalmente as células G, que produzem gastrina, que estimula a liberação de ácido clorídrico pelas células parietais. Enquanto o estômago está vazio, a mucosa possui pregas, mas torna-se lisa quando o órgão se distende.

A serosa constitui um delgado revestimento mesotelial aderido à camada muscular, na face externo do estômago, constituindo o peritônio visceral.

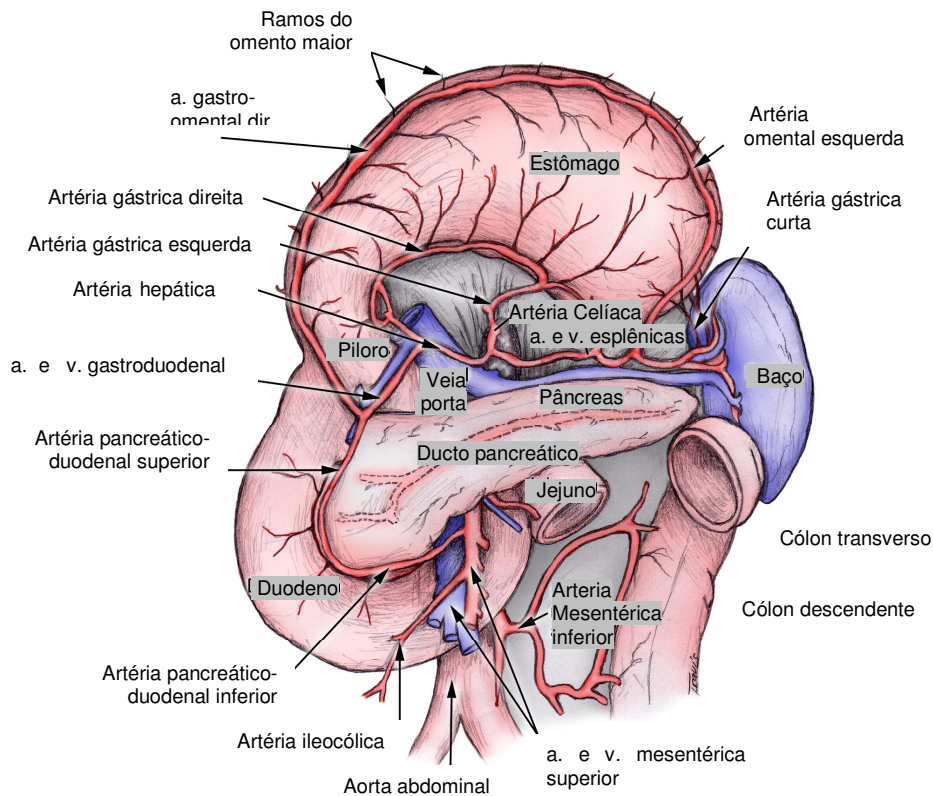
2.3. VASCULARIZAÇÃO DO ESTÔMAGO

Além das operações que tratam afecções gástricas, o estômago é utilizado em diversos procedimentos que visam ao tratamento de outros órgãos, como na correção cirúrgica da hipertensão porta, em gastrectomias parciais e totais, esofagectomias, dentre outras. Por isso, faz-se necessário maior conhecimento da arquitetura vascular desse órgão a fim de evitarem complicações de origem vascular ^{14,47}.

A irrigação sanguínea do estômago provém, principalmente, das seguintes artérias: gástrica esquerda, gástrica direita, frênica inferior esquerda, esplênica, gastro-omental esquerda, gastro-omental direita, esplenogástricas e gástricas curtas ⁴⁶. As anastomoses vasculares são tão intensas que apenas um desses vasos, isoladamente, é capaz de nutrir o órgão completamente se houver condições vasculares adequadas ⁵.

A arquitetura venosa assemelha-se à arterial, uma vez que as veias distribuem-se na parede gástrica sobrepondo-se e drenando as respectivas áreas arteriais ⁵. A principal via de drenagem sanguínea do estômago é a veia gástrica esquerda para a porta ^{1,5}.

CARVALHO & PETROIANU apontaram a importância do conhecimento anatomotopográfico da veia gástrica esquerda em operações abdominais ¹³. No tratamento cirúrgico da hipertensão porta e em todas as intervenções gástricas, é imprescindível o pleno conhecimento da anatomia vascular a fim de evitar acidentes, sangramentos e isquemias, com necrose do órgão ou formação de fístulas. A veia gástrica esquerda apresenta importância na drenagem de esôfago, estômago e parte do fígado, pois drena ampla área do estômago e, em alguns casos, o piloro gastroduodenal e o lobo hepático caudado ^{11, 81, 112}.



ADAPATAÇÃO: www.emedicine.medscape.com



Figura 1 – Anatomia vascular do estômago

Artéria Gástrica Esquerda

A artéria gástrica esquerda foi apontada como a principal fonte de suprimento sanguíneo do estômago ¹²¹. Origina-se, geralmente, no tronco celíaco, e segue para o estômago, penetrando no terço médio da curvatura menor ^{20, 46, 108}. Emite ramos para as superfícies dorsal e ventral do estômago ²⁰. (FIGURA 1)

Ao aproximar-se da curvatura gástrica menor, emite ramos para o fígado, parte abdominal do esôfago, cárdia e fundo gástrico ^{104, 108}. Fornece, ainda, três a cinco ramos para o corpo do estômago ⁸⁵. Termina seu trajeto anastomosando-se à artéria gástrica direita, para constituir a arcada anastomótica da curvatura menor do estômago. A artéria gástrica esquerda,

juntamente com seus ramos, formam o plexo vascular submucoso. Ela faz parte do principal pedículo vascular do estômago ⁴⁶.

Artéria Frênica Inferior Esquerda

Também originada do tronco celíaco em 90% dos casos, ou diretamente da aorta abdominal. Contribui com mais de 50% da vascularização arterial do estômago ⁴⁶.

Artéria Esplênica

A principal atuação desta artéria, oriunda do tronco celíaco, é a irrigação do baço. Também irriga parte do corpo e da cauda pancreática ⁴⁶. Essa artéria emite ramos colaterais para a área gástrica posterior, denominados artérias gástricas curtas ^{20, 108}. Continua seu trajeto através do omento maior ²⁰. Seu território de atuação só é menor que o abrangido pela artéria gástrica esquerda. (FIGURA 1)

Artérias Gastro-ometais Direita e Esquerda

A a. gastro-omental direita surge como terminal ou continuação da artéria gastroduodenal. Ela irriga a parede posterior da parte inicial do duodeno e margeia a curvatura maior do estômago, de onde emite vários ramos gástricos e omentais. Seu calibre diminui progressivamente à medida que avança ao longo da curvatura maior, onde pode unir-se com a artéria gastro-omental esquerda ^{20, 46}. (FIGURA 1)

A a. gastro-omental esquerda possui sítio de origem variável, mas é geralmente oriunda do ramo polar inferior do baço ou da própria artéria esplênica ^{20, 46}. No coelho, essa artéria margeia a curvatura maior do estômago ²⁰. Apresenta área de irrigação cerca de duas

vezes maior que o da artéria gastro-omental esquerda. Quando não houver união entre as artérias gastro-ometais, o território da gastro-omental esquerda é pequeno ⁴⁶.

Artéria Gástrica Direita

Surge geralmente como segundo ramo da artéria hepática comum e apresenta trajeto margeando a curvatura menor do estômago ²⁰. Por ser responsável pela irrigação do piloro, área adjacente do antro gástrico e início do duodeno, recebe também o nome de artéria pilórica. (FIGURA 1)

2.4. APLICAÇÕES CIRÚRGICAS DA ANATOMIA VASCULAR DO ESTÔMAGO

As operações sobre o estômago acompanham-se da necessidade de conhecer sua arquitetura vascular, a fim de evitar complicações no trans e pós-operatório. Regiões arteriais são áreas que apresentam irrigação do tipo terminal. No entanto, o estômago não possui essa característica, uma vez que apresenta muitas anastomoses. Mesmo assim, complicações como fístula, necrose e deiscência de ferida cirúrgica decorrem de fenômenos isquêmicos ⁴⁶.

O estômago possui um amplo sistema de arcadas vasculares, o que não permite definir, com clareza, a área e distribuição de um único vaso. As anastomoses são tão frequentes que uma única artéria poderia nutrir todo o estômago ⁴.

Alguns autores afirmaram que a inconstância e a precariedade das anastomoses entre as artérias gastro-ometais contribui para a ocorrência de casos de necrose do estômago, quando usado em procedimentos plásticos ^{42, 46, 84}.

A artéria gástrica esquerda é a principal responsável pelo suprimento sanguíneo do estômago ¹²¹. Dela, originam-se 12 ramos para toda parede gástrica. Na sua ausência, a área menos irrigada é a curvatura menor ¹¹⁴.

Para alguns autores, a artéria gástrica direita não desempenha papel fundamental e pode ser seccionada se impedir o alongamento do estômago em gastroplastias ⁴⁶. A irrigação do corpo gástrico é assegurada pela artéria gástrica esquerda. O maior problema está no fundo gástrico, onde a irrigação depende das artérias esplenogástricas.

O fundo é menos vascularizado que outros segmentos do estômago. Por esse motivo, quando possível, deve-se realizar anastomose esofagogástrica na parede anterior do corpo e não no fundo ³⁸.

MALAFAIA e colaboradores estudaram os territórios de atuação das artérias gástricas, objetivando determinar o melhor ponto de ressecção da curvatura maior para anastomose com o esôfago e a região a ser retirada com maior segurança, sem prejudicar a viabilidade da anastomose. Esses autores observaram que a anastomose direta do esôfago com o fundo gástrico apresenta risco de complicações vasculares em 86% dos casos ⁷¹.

Estudos foram realizados com o objetivo de avaliar o efeito da desvascularização do estômago na viabilidade gástrica. Em cães, observou-se que apenas a desvascularização total de ambas as curvaturas levou os animais a óbito por gangrena do órgão ⁹. Posteriormente, outro trabalho verificou que a preservação das artérias esofágicas e a remanescência de apenas um pequeno ramo da artéria gástrica esquerda, manteve o fluxo venoso suficiente para garantir a vitalidade do estômago ⁴.

Em humanos, a ligadura das artérias hepática, esplênica e gástrica esquerda foi realizada com objetivo de diminuir a evolução da hipertensão porta, sem resultar em isquemia

gástrica ⁸. Além disso, a desvascularização parcial do estômago, juntamente com a esplenectomia total ou subtotal, são procedimentos utilizados no tratamento da hipertensão porta ¹²⁷.

Lesões hemorrágicas agudas da mucosa gastroduodenal representam outras indicações para desvascularização do estômago, a qual é realizada mediante ligadura simultânea de quatro artérias gástricas ^{96, 97, 118}.

2.5. FATORES QUE PODEM CAUSAR ISQUEMIA GÁSTRICA

A verdadeira incidência de necrose isquêmica do estômago após gastrectomia parcial ainda permanece desconhecida. Em 1966, apenas 20 casos foram citados em uma revisão sobre o assunto ⁹⁸. A necrose da parte gástrica remanescente foi relatada em dois pacientes de uma série de 604 gastrectomias parciais ⁶⁰, e em quatro casos de uma série de 2000 operações gástricas ¹²⁴. Deiscências anastomóticas gastroentéricas e fístulas são suas principais complicações ^{60, 98}.

Isquemia gástrica também é complicação de outras operações abdominais. Uma das técnicas utilizadas na correção cirúrgica da hipertensão porta, por exemplo, é a desvascularização venosa parcial do estômago. Em alguns casos, esse procedimento pode provocar isquemia e necrose gástrica. Em 1977, HARRISON e colaboradores descreveram quatro casos de fistula gástrica após esplenectomia e coletou outros 14 relatos da literatura ⁴⁹. A ligadura dos vasos esplenogástricos resulta em diminuição do fluxo sanguíneo ao fundo do estômago. Por outro lado, grande parte das necroses da parede gástrica não decorre da desvascularização, mas de erro cirúrgico, ao ligar-se a parede gástrica em vez de o vaso. O trauma operatório, juntamente com a isquemia, aparecem como importantes fatores predisponentes dessa complicação ¹⁰³. Além dessas operações, as gastroplastias apresentam

altos índices de complicações supostamente de natureza vascular^{46, 103}. Porém, não se podem afastar distúrbios relacionados à técnica operatória, como trauma excessivo, espasmo vascular, etc.

Anastomoses esofagogástricas apresentam risco maior de deiscência do que aquelas realizadas em outras partes do tubo digestório. A ligadura das artérias gástricas curtas, gástrica esquerda e gastro-omental esquerda é necessária para mobilização do estômago até a região cervical, para reconstrução esofagogástrica em pacientes submetidos a esofagectomia⁶⁸. Essa desvascularização pode provocar isquemia do fundo gástrico e culminar com deiscência anastomótica.

Neoplasias, estenoses inflamatórias e traumas, com repercussões sobre o trânsito digestivo, são indicações para ressecções gástricas ou derivações gastrojejunais^{92, 117}, que podem culminar com isquemia parcial ou total do estômago.

Em cães, uma causa comum de isquemia gástrica é a síndrome da dilatação e volvo gástrico (DVG). Volvo gástrico é definido como a rotação do estômago em torno de seu eixo em mais de 180°, gerando oclusão do órgão e de seus vasos¹¹¹. Ocorre mais frequentemente em cães de grande porte e tem prevalência em animais idosos, podendo ocorrer em qualquer raça e idade. Geralmente, a dilatação precede o volvo. Em muitos casos, o baço gira junto com o estômago, em torno de seu próprio pedículo, com conseqüente isquemia esplênica. A DVG provoca compressão da veia cava abdominal e veia porta. O débito cardíaco e a pressão arterial diminuem, podendo ocorrer isquemia e hipoxia do miocárdio, seguida de inflamação e necrose cardíacas. A redução no fluxo sanguíneo arterial causa isquemia gástrica⁷⁸. O aumento da pressão intragástrica, a hipertensão porta, a trombose venosa e a ruptura de capilares resultam em edema, congestão e hemorragia da mucosa gástrica. Infarto e necrose ocorrem, geralmente, ao longo da curvatura maior e corpo do estômago⁶⁵. Em muitos casos, a

gastrectomia parcial é um procedimento necessário ao tratamento dessa afecção. Lesões à mucosa gástrica, perfuração e necrose são complicações comuns da DGV e decorrem de isquemia desse órgão.

A mucosa de órgãos esplâncnicos é especialmente sensível a hipoxia tecidual e ocorre devido a diminuição de fluxo sanguíneo arterial, obstrução venosa ou por espasmo vascular³². A necrose inicia-se nas vilosidades e estende-se em direção à serosa⁷⁷. Sua extensão depende da intensidade e duração da isquemia. A necrose da mucosa aumenta a permeabilidade capilar, permite a translocação bacteriana e absorção de endotoxinas, enzimas digestivas e produtos de degradação celular⁸⁸, podendo desencadear sepse e falência de múltiplos órgãos³¹. Isquemia da mucosa é potencialmente letal e deve ser tratada rapidamente.

Isquemia representa grande desafio médico, uma vez que, se não tratada adequadamente, inevitavelmente acarreta necrose tecidual.

2.6. FISIOPATOLOGIA DA ISQUEMIA

A redução no aporte ou utilização de oxigênio causa alteração na homeostase celular^{3,74}. Portanto, é fácil entender que a hipoxia é uma das principais causas da disfunção orgânica¹⁰⁵.

Lesões de isquemia podem desencadear alterações sistêmicas nocivas ao organismo. O processo de isquemia e hipoxia inicia-se com a oclusão de uma artéria. Quando esse processo se desenvolve lenta e progressivamente, o organismo pode desenvolver circulação colateral (neovascularização), para compensar a isquemia do tecido acometido^{100, 125}.

Por outro lado, quando a isquemia ocorre abruptamente, no caso de embolia arterial ou ligadura cirúrgica, a hipoxia tecidual é mais grave e, caso não seja restabelecido o fluxo sanguíneo prontamente, pode culminar com alterações sistêmicas graves e colocam em risco a integridade do órgão e a vida do paciente ¹²⁵.

Isquemia gástrica ocorre como resultado da oclusão arterial por trombo ou embolismo e, em outros casos, de processos não oclusivos, em que o fluxo sanguíneo ao estômago diminui, como na insuficiência cardíaca, sepse, após administração de digitálicos e agentes alfa-adrenérgicos ^{79, 109}. O tronco celíaco é um dos vasos mais acometidos, mas qualquer artéria gástrica pode estar envolvida nesse processo ¹⁵.

Apesar de menos frequente, a oclusão venosa pode ser tão grave quanto a arterial e ser causada por trombose venosa, processos infecciosos e inflamatórios, além de coagulopatias ⁹⁵. Experimentos em ratos mostraram que a oclusão da veia mesentérica cranial provocou menor redução no metabolismo celular que a oclusão da artéria homônima. Entretanto, hemorragia e lesões teciduais desencadearam um processo irreversível de danos ⁶¹. Em humanos, a trombose das veias mesentéricas culmina em infarto hemorrágico e lesões irreversíveis ⁷⁹.

A isquemia de origem arterial priva as células e os tecidos do suprimento de oxigênio e, conseqüentemente, o metabolismo energético e a respiração celular, por meio da fosforilação oxidativa, ficam comprometidos. Esse fato determina a depleção celular de níveis de adenosina trifosfato (ATP) e acarreta alterações na homeostase ⁴³. Quando a tensão de oxigênio diminui no interior das células, ocorre interrupção da fosforilação oxidativa, cessando a geração de ATP. Para manter seu funcionamento, a célula passa a produzir ATP a partir do metabolismo anaeróbico, gerando apenas 3 ATP por unidade de glicogênio, ao invés dos 32 ATP obtidos pela respiração aeróbica. Após três horas de isquemia, os níveis de ATP celular diminuem drasticamente. Nessa fase, começa a haver acúmulo de metabólitos tóxicos,

como ácido láctico e fosfatos inorgânicos. Esses produtos acarretam lesões celulares graves que podem tornar-se irreversíveis, caso o processo persista ⁴⁴.

Como a fonte energética celular está esgotada, a bomba de Na⁺ começa a falhar, havendo acúmulo de Na⁺ intracelular, com influxo de solutos, edema celular e de organelas ¹²⁵. Quando o processo é corrigido e o fluxo sanguíneo restaurado antes que danos irreversíveis se instalem, o metabolismo energético é restabelecido e os metabólitos são removidos, com recuperação do funcionamento normal das células ^{19,43}.

Com a persistência da isquemia, a oclusão arterial tende a propagar-se, obstruindo possíveis circulações colaterais que, juntamente com o edema tecidual e celular, dificultam ainda mais o retorno do fluxo sanguíneo ⁸⁷. A partir desse estágio, as alterações celulares tornam-se irreversíveis. Ocorre vacuolização de mitocôndrias e ruptura de organelas, com consequente liberação de enzimas proteolíticas, que degradam progressivamente os componentes celulares, causando a morte da célula ¹⁹.

A isquemia prolongada também pode dificultar a reperfusão mediante empilhamento de células sanguíneas em capilares e do tampão de neutrófilos ¹²³. Além disso, o aumento do fluido intersticial e do volume celular causam elevação da resistência vascular, contribuindo para o impedimento da perfusão tecidual adequada ⁹⁰. Casos graves de isquemia podem ainda desencadear lise celular e rabdomiólise ¹²⁵, com liberação de mioglobina e potássio na circulação ⁵⁶. A mioglobina, a creatinina quinase (CK), o lactato e as toxinas podem causar nefropatia, insuficiência renal e morte ¹²⁵.

Alternativamente, a hipoxia tecidual pode originar-se da má utilização de oxigênio celular em condições de aporte adequado. A esse processo dá-se o nome de hipoxia citopática ³³. Não se pode determinar o período seguro de isquemia para cada órgão ou tecido. A

tolerância tecidual à hipoxia é variável e multifatorial, dependendo das necessidades metabólicas de cada célula, da circulação colateral e de fatores humorais locais^{90, 102}.

2.7. SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS

Vários trabalhos têm sido desenvolvidos com intuito de prolongar e melhorar a sobrevida de pacientes críticos. Técnicas de ressuscitação cardiopulmonar, hemodiálise, ventilação mecânica, monitorização cardíaca, entre outras, ampliam a sobrevivência em Centros de Tratamento Intensivo (CTI). No início do século XX, a mortalidade decorrente de trauma abdominal grave, por exemplo, girava em torno de 100% e reduziu a 2% a 3% na segunda metade desse século⁹⁹.

Avanços na Medicina Intensiva permitiram melhor entendimento de doenças que antes eram vistas como processos isolados, como a síndrome da angústia respiratória, falência renal aguda, choque, dentre outras. Há 25 anos, era difícil compreender que desordens como essas pudessem causar danos sistêmicos graves⁶, o que inicialmente era descrito como falência de múltiplos órgãos e mais recentemente denominado síndrome da disfunção de múltiplos órgãos – SDMO³⁶.

A SDMO é considerada uma das principais causas de morte em CTI^{26, 106}. Anormalidades bioquímicas e celulares são observadas em pacientes com SDMO, o que torna difícil definir com clareza a patogenia dessa síndrome⁷⁴. De fato, não está claro se ela é uma doença única com grande variedade de sintomas clínicos ou a manifestação de vários processos independentes⁷⁴.

INFECCÃO SISTÊMICA

Inicialmente, era comum associar SDMO a infecções sistêmicas ou localizadas, como peritonite³⁶ ou pneumonia⁷. Entretanto, estudos recentes mostraram que a infecção, apesar de frequente em pacientes com SDMO, não está necessariamente presente e muitas vezes acompanha, ao invés de preceder, o desenvolvimento da síndrome^{73,116}. De fato, a infecção pode ser considerada uma manifestação, e não uma causa da SDMO⁷⁴. Produtos bacterianos, como endotoxinas, estão associados ao surgimento dessa síndrome. Culturas sanguíneas negativas sugerem que a absorção de endotoxinas pelo trato digestório e pulmões desempenha papel importante na SDMO, embora esse processo ainda não esteja elucidado⁷⁴.

A morbidade decorrente de infecção cresce indiretamente, devido à ativação da cascata inflamatória ou da coagulação intravascular disseminada – CID. Entretanto, produtos bacterianos podem afetar diretamente o funcionamento celular e induzir a apoptose, comprometendo a viabilidade sistêmica²³.

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

Grande parte dos pacientes que desenvolvem SDMO apresenta sinais de inflamação sistêmica¹⁰¹. Apesar de ser difícil diferenciar as manifestações clínicas da inflamação daquelas causadas por um processo infeccioso, é possível observar que a intensidade da resposta inflamatória, mais do que a presença ou ausência de infecção, é o maior determinante da sobrevivência em CTI⁷⁵. Grande número de mediadores inflamatórios estão associados à expressão e, conseqüentemente, à morbimortalidade na síndrome da resposta inflamatória sistêmica – SIRS⁷⁴.

Estudos realizados em pacientes críticos mostraram que aumento nos níveis circulantes de citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 6 (IL-6), em

resposta a estímulo inflamatório, estão associadas a disfunção orgânica e risco de morte ⁸⁹. Entretanto, o papel dessas moléculas na patogenia da SDMO ainda não está claro ⁷⁴. Sabe-se que o TNF e outros mediadores podem ativar a cascata de efeitos inflamatórios, por exemplo, ativando a expressão da enzima óxido nítrico sintetase ⁴¹, o que resulta em maior liberação de óxido nítrico e, conseqüentemente, nos efeitos secundários sobre a resistência vascular periférica e fluxo capilar. Simultaneamente, ocorre ativação de neutrófilos tóxicos, induzindo a liberação de radicais de oxigênio e enzimas proteolíticas ³⁰. Estudos sugerem que a imunodeficiência é mais importante que a intensidade do processo inflamatório ¹¹⁹, uma vez que, nesse caso, a resposta humoral e expressão celular ficam prejudicadas ¹⁷. Tentativas de neutralizar a ação de interleucinas e do TNF durante a manifestação da sepse reduziram de 3,5% a 5% a mortalidade de pacientes críticos ⁷². Esses resultados sugerem que a morbidade decorrente da sepse resulta da cascata de efeitos desencadeados pelas citocinas ⁷⁴.

Em 2002, MIYAZAWA e colaboradores estudaram a resposta celular imunológica na insuficiência renal aguda de origem isquêmica ⁸². O trabalho revelou um influxo de neutrófilos e linfócitos não apenas no rim pinçado, mas também em sinusoides hepáticos, simultaneamente a disfunção hepática. Esses achados sugerem que a resposta celular imunológica sistêmica afeta vários órgãos durante a isquemia renal e desempenha papel importante na SDMO.

A regulação extrarrenal da insuficiência renal aguda foi avaliada por KIELAR e colaboradores em 2002 ⁵⁹. Essa regulação pode ser resultado do aumento nos níveis circulantes de citocinas, como o TNF- α e fatores de crescimento produzidos por outros órgãos, como o fator de crescimento hepático. Simultaneamente, ocorre resposta inflamatória em resposta à isquemia renal, que resulta em lesões secundárias e acomete outros órgãos ²².

KADKHODAEI e colaboradores, em 2009, estudaram os efeitos da isquemia renal sobre o fígado ⁵⁷. Segundo esses autores, isquemia renal superior a 30 minutos, seguida de uma hora de reperfusão, desencadeia aumento de TNF- α e IL-10 no fígado. Além disso, cortes histológicos do fígado evidenciaram sinais de congestão, vacuolização, picnose nuclear, coagulação de citoplasma e infiltrado leucocitário, e corroboraram a hipótese de que isquemia renal superior a 30 minutos desencadeia alterações hepáticas graves.

APOPTOSE

Apoptose consiste num processo fisiológico pelo qual ocorre morte celular programada e sua transformação em barreira-membrana que serão fagocitadas por macrófagos, sem que haja ativação de processo inflamatório ⁵⁰. A apoptose é fundamental ao desenvolvimento embriológico, maturação imunitária, crescimento e envelhecimento, renovação celular e resolução da inflamação ⁵⁰. A expressão da apoptose está alterada em pacientes críticos. A apoptose de linfócitos e células intestinais está aumentada ^{55, 113}, enquanto a de neutrófilos está diminuída ¹⁶. Apoptose excessiva associa-se ao desenvolvimento de doença hepática ³⁷, renal ²⁹ e cardíaca ⁶² e tentativas de controlar esse processo possibilitam melhores resultados em experimentos clínicos.

COAGULOPATIAS

Mecanismos que controlam a expressão do processo inflamatório estão ligados àqueles que controlam a coagulação e várias evidências apontam a falha no processo de coagulação como uma das principais causas de disfunção orgânica ⁷⁴. GANDO e colaboradores afirmaram que as primeiras evidências de CID predizem a disfunção orgânica, e que um

número inferior a 80.000 plaquetas tem sensibilidade de 83,3% e especificidade de 100% quanto ao diagnóstico da SDMO ³⁹.

A coagulopatia no paciente crítico é complexa e se relaciona com diversos fenômenos descritos anteriormente. A coagulação inicia-se com a expressão do fator tecidual da membrana de células endoteliais e monócitos, processo que pode ser induzido por endotoxinas ⁴⁵ e citocinas ²⁸. Esse fator ativa a expressão de outros fatores de coagulação que convertem a protrombina em trombina, que, por sua vez, transforma o fibrinogênio em fibrina. Apesar de a fibrina desempenhar papel importante na coagulação e isolamento de microorganismos dentro de abscessos, a coagulação intravascular impede o fluxo de oxigênio aos tecidos, o que incita a resposta inflamatória secundária à hipoxia tecidual ⁷⁴. É comum que pacientes críticos apresentem alterações no controle da coagulação e fibrinólise, o que pode desencadear um quadro de coagulação exacerbada, culminando com a SDMO ⁶⁶.

3. OBJETIVOS

Avaliar alterações morfológicas macroscópicas e histológicas do estômago após diferentes tempos de isquemia induzida por oclusão de toda vascularização gástrica.

Criar um modelo experimental para estudo das síndromes da inflamação sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos a partir da necrose gástrica induzida por ligadura e secção vascular.

Verificar aspectos das repercussões sistêmicas da isquemia gástrica e suas alterações morfológicas no fígado, baço, rins, pâncreas, pulmão e cérebro.

4. RELEVÂNCIA

Este trabalho faz parte de uma linha de pesquisa que estuda as lesões de isquemia em cirurgias gastrintestinais eletivas e de urgência, bem como suas repercussões sistêmicas, o que caracteriza a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e pode desencadear a falência de múltiplos órgãos.

Os resultados dessa investigação poderão trazer dados úteis ao diagnóstico da isquemia gástrica, possibilitando melhor conduta terapêutica, incluindo a cirúrgica, nos pacientes submetidos a operações gástricas, nas quais possa ocorrer isquemia do órgão.

A compreensão dos fatores que culminam com a falência de múltiplos órgãos é essencial ao desenvolvimento de estratégias eficazes para sua prevenção ou diminuição de sua intensidade, considerado uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes de CTI.

Novas pesquisas e aplicações clínicas poderão ser propostas, visando à redução nas taxas de complicações sistêmicas em cirurgias gastrointestinais.

5. MATERIAL E MÉTODO

5.1. ÉTICA

Este trabalho foi realizado de acordo com a Lei 11.794, de 8 outubro de 2008^{35, 52, 93}, e foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais – CETEA / UFMG, sob número 7/2008.

5.2. ANIMAIS UTILIZADOS E CUIDADOS GERAIS

Foram estudados 20 coelhos (*Oryctogalus cuniculus*) da raça Nova Zelândia Branca. Os animais, provenientes da Fazenda Experimental da Escola de Veterinária da UFMG, foram mantidos em gaiolas individuais, onde receberam ração comercial para coelhos (Socil®, Pará de Minas, MG) e água à vontade. Eles permaneceram em adaptação e observação do estado de saúde por 20 dias. Realizou-se um exame minucioso em cada coelho a fim de garantir a ausência de sinais de doença, o que poderia comprometer o andamento do experimento.

Todos os coelhos estavam com três meses de idade e com peso médio de 2793 ± 247 gramas. No pré-operatório, os animais foram mantidos em jejum alimentar de 12 horas.

5.3. DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS

Os coelhos foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos:

Grupo 1 (n = 5): animais submetidos a remoção dos órgãos para estudo.

Grupo 2 (n = 5): animais submetidos a laparotomia mediana, ligadura e secção da vasculatura gástrica, seguida de laparorrafia. Reoperação (tópico 5.6) após três horas, para estudo dos órgãos.

Grupo 3 (n = 5): animais submetidos a laparotomia mediana, ligadura e secção da vasculatura gástrica, seguida de laparorrafia. Reoperação (tópico 5.6) após seis horas, para estudo dos órgãos.

Grupo 4 (n = 5): animais submetidos a laparotomia mediana, ligadura e secção da vasculatura gástrica, seguida de laparorrafia. Reoperação (tópico 5.6) após doze horas, para estudo dos órgãos.

5.4. TÉCNICA ANESTÉSICA E CIRÚRGICA

Todos os procedimentos foram feitos nas dependências do Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG, obedecendo às normas técnicas de assepsia e antissepsia.

Antes de iniciar o procedimento, uma amostra de 5 ml de sangue foi coletada de todos os animais através de punção venosa em uma das orelhas (FIGURA 2). Esse sangue foi distribuído em dois frascos. O primeiro, com EDTA, para hemograma; o segundo era destinado a exames de bioquímica sérica – ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transpeptidase (GGT), proteínas totais, albumina, bilirrubina direta e indireta, creatinina quinase (CK), amilase, lipase, potássio, lactato e cálcio total.



Foto gentilmente cedida pelo Dr. Argos Soares Filho

Figura 2 – Punção da artéria da orelha direita do coelho com cateter n° 24, após dilatação da artéria com gaze embebida com xilol (A), para coleta do sangue (B).

A anestesia foi induzida com injeção, na região glútea, de cloridrato de xilazina a 2% (Calmiun®, Agener União, São Paulo), na dose de 10 mg/kg, associado a cloridrato de quetamina a 10%, (Dopalen®, Vetbrands, São Paulo) na dose de 60 mg/kg. Quando necessário, foi aplicado adicionalmente um quarto da dose inicial do anestésico^{34, 35}. Durante todo o período anestésico, foram observadas as frequências cardíaca e respiratória, além da movimentação voluntária dos coelhos, com vista a detectar possíveis complicações.

Após tricotomia do abdome, realizou-se antissepsia com solução de polivinilpirrolidona (PVPI®) degermante seguida por solução alcoólica de iodo a 2 % e colocação de campos operatórios.

Os animais do Grupo 1 foram submetidos a toracolaparotomia mediana e craniotomia, avaliação geral das cavidades abdominal, torácica e craniana, identificação e remoção do estômago, fígado, rins, baço, pâncreas, pulmão e cérebro.

Em todos os outros animais, através de laparotomia mediana, realizou-se ligadura e secção de todos os vasos gástricos, com fio seda 2-0, deixando o órgão fixado apenas pelo esôfago e duodeno (FIGURAS 3 a 6). Em seguida, a laparorrafia foi feita com suturas contínuas em dois planos, aponeurose, com fio de seda 2-0 (Ethicon, São Paulo) e pele, com náilon 4-0 (Nylon®, Ethicon, São Paulo). No Grupo 2, decorridas três horas pós-operatórias, os animais foram novamente anestesiados e reoperados para exploração e remoção dos órgãos a serem estudados. No Grupo 3, a reoperação se deu 6 horas após a laparorrafia e, no Grupo 4, 12 horas após.

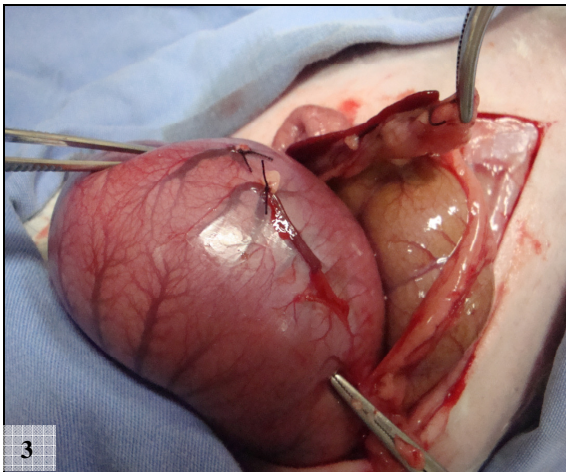


Figura 3 – Ligadura e secção dos vasos da curvatura maior do estômago.

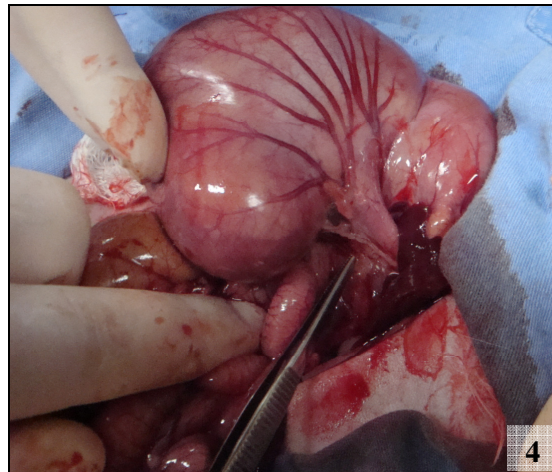


Figura 4 – Identificação dos vasos da curvatura menor do estômago.

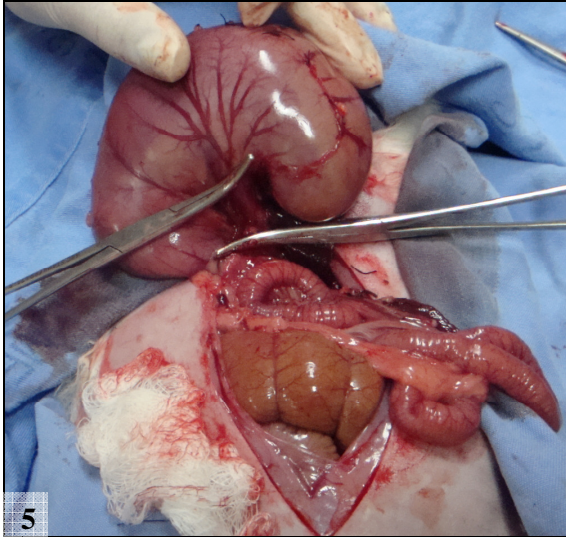


Figura 5 – Ligadura e secção de artéria e veia gástrica esquerda, na curvatura menor do estômago.

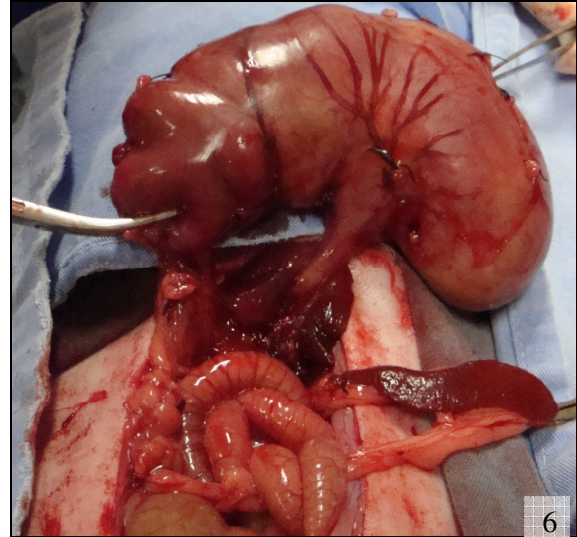


Figura 6 – Aspecto final do estômago, após ligadura e secção da arcada vascular gástrica.

5.5. CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Após o ato cirúrgico e durante todo o período de acompanhamento, os coelhos receberam ração e água previamente filtrada em recipientes próprios, *ad libitum* e foram mantidos em gaiolas individuais, em condições adequadas de higiene, ventilação e iluminação. A analgesia foi realizada por meio de injeção subcutânea de dipirona (Analgex®, Agener União, São Paulo), na dose de 25 mg/kg, logo após a laparorráfia.

5.6. REOPERAÇÃO E REMOÇÃO DOS ÓRGÃOS

Ao final do período de acompanhamento, nova amostra sanguínea foi coletada em uma das orelhas dos animais para realização dos mesmos exames anteriormente descritos. Todos os coelhos foram submetidos a reoperação sob anestesia com sobredose de quetamina (100mg/kg). Em seguida, através de toracolaparotomia mediana e craniotomia, as cavidades

torácica, abdominal e craniana, bem como seus órgãos, foram cuidadosamente estudados. Retiraram-se os estômagos íntegros, preservando as junções com o duodeno e com o esôfago, além dos rins, fígado, pâncreas, baço, cérebro e um fragmento do pulmão esquerdo. Os animais morreram em função da hemorragia ocorrida durante a retirada dos órgãos.

ESTÔMAGO

Os estômagos foram abertos pela curvatura maior e, em seguida, lavados cuidadosamente com água corrente. Os aspectos macroscópicos do órgão foram avaliados e três fragmentos da parede removidos: um na região antral, outro no corpo e um terceiro no fundo. Na análise histológica, deu-se ênfase à presença de edema, congestão, hemorragia, necrose, infiltrado inflamatório e deposição de fibrina.

FÍGADO

Os fígados também foram cuidadosamente estudados e três fragmentos removidos – dois aleatoriamente em porções macroscopicamente normais e um retirado de região supostamente alterada, quando fosse percebida.

Fragmentos hepáticos foram avaliados quanto à presença de congestão parenquimatosa, sinais de degeneração celular, infiltrado inflamatório e necrose.

RINS

Após avaliação macroscópica do rim eutópico, foram removidas as cápsulas renais. Um fragmento de todo o parênquima foi aleatoriamente retirado do rim esquerdo e outro do rim direito para análise histológica. Esses fragmentos foram avaliados quanto à presença de dilatação vascular, congestão parenquimatosa e degeneração celular.

PÂNCREAS E BAÇO

Pâncreas e baço foram cuidadosamente estudados, seguindo-se à remoção de dois ou três fragmentos aleatórios de cada órgão. Nos fragmentos esplênicos foram estudados sinais de congestão, hemorragia e deposição de material fibrinoleucocitário. O estudo microscópico do pâncreas teve por objetivo avaliar sinais de degeneração celular e infiltrado leucocitário na gordura peripancreática e no parênquima.

PULMÃO

O pulmão foi avaliado enquanto ainda na cavidade torácica e um fragmento foi retirado no lobo caudal do lado esquerdo. Sua avaliação microscópica teve por objetivo estudar sinais de edema e hiperinsuflação alveolar.

CÉREBRO

O cérebro foi removido por inteiro através de craniotomia. Em seguida, um fragmento foi aleatoriamente removido na região do córtex. O estudo histológico do órgão teve por objetivo avaliar sinais de edema.

Em todos os órgãos estudados, diagnóstico de necrose foi dado a partir da identificação, à microscopia, de sinais de cariólise, picnose nuclear, coagulação de citoplasma e perda do arcabouço celular. Alterações não relacionadas ao procedimento cirúrgico não foram consideradas no estudo.

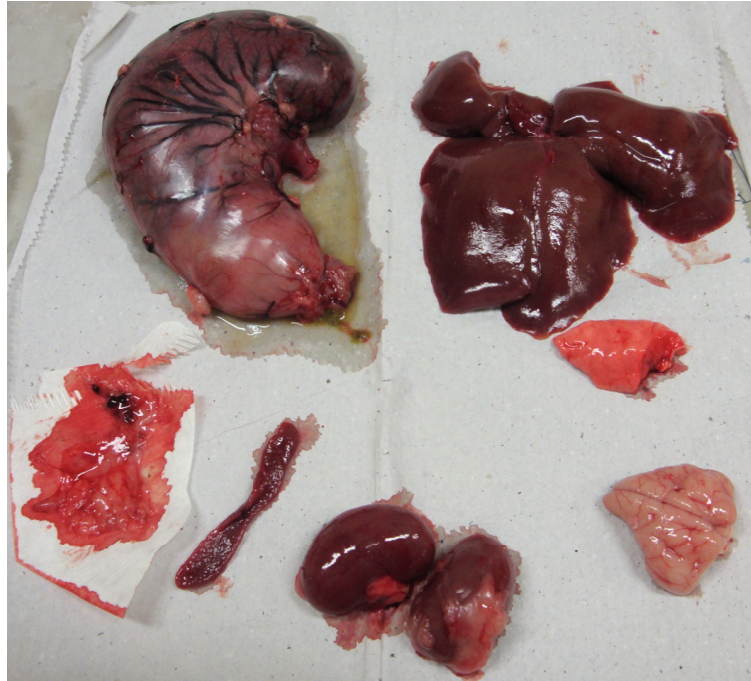


Figura 7 – Órgãos retirados para estudo macro e microscópico, após o período estabelecido de isquemia gástrica - Estômago, Fígado, Pulmão, Cérebro, Rins, Baço, Pâncreas.

5.7. PREPARAÇÃO DAS PEÇAS PARA HISTOPATOLOGIA

Os fragmentos retirados foram fixados em solução de formaldeído a 4% (formol a 10%). Em seguida, os fragmentos fixados foram preparados para inclusão em parafina, sendo mergulhados consecutivamente em álcool a 70%, álcool a 80%, álcool a 90% e álcool absoluto, durante uma hora para cada solução. O álcool absoluto foi trocado duas vezes, totalizando três horas de contato com as amostras. Esses fragmentos foram transferidos para recipientes com xilol, onde ficaram durante duas horas para diafanização, sendo essa solução trocada após a primeira hora. Em seguida, eles foram alocados em recipientes com parafina e levados para uma estufa a vácuo onde permaneceram por uma hora. Na próxima etapa, os fragmentos foram incluídos em blocos de parafina histológica (Histosec®). Posteriormente,

foram feitos cortes teciduais de 4 μm nos blocos de parafina, utilizando micrótomo rotativo (LEICA, modelo RM2125, Germany). Os cortes foram fixados sobre lâminas de vidro e corados com hematoxilina e eosina (HE) para estudo histológico de rotina.

5.8. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média. A comparação entre os valores dos hemogramas e exames bioquímicos foi realizada por *repeated measures* ANOVA (Análise de Variância) para amostras repetidas, seguida pelo teste de comparação múltipla de Tukey, após verificação da normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov Smirnov. A comparação entre os valores pré e pós-operatórios nos animais de cada grupo foi realizada pelo teste t de Student para amostras pareadas. Para a comparação das alterações microscópicas entre os grupos, utilizou-se o teste exato de Fisher.

Os testes estatísticos foram realizados utilizando o *software* Prism® versão 3-0 e Epi-Info® versão 3.5.1. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância superior a 95% ($p < 0,05$)².

6. RESULTADOS

6.1. EVOLUÇÃO

Todos os animais, com exceção de um, recuperaram-se espontaneamente das operações e sobreviveram durante todo o período do experimento, sem intercorrências. Um animal do Grupo 2 (Coelho 4) morreu no pós-operatório e, por isso, foi retirado do estudo e substituído por outro coelho.

6.2. AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

A Tabela 1 mostra os valores de eritrograma e plaquetas, obtidos nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação e após o tempo de isquemia.

As tabelas 10 a 13 (APÊNDICE) mostram os valores de hemograma e leucograma individuais de cada grupo do experimento.

Tabela 1 – Valores (média ± erro-padrão da média) de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e plaquetas, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	Eritrócitos (milhões/mm ³)		Hemoglobina (g %)		Hematócrito (%)		Plaquetas (mil/ mm ³)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	7,4±0,5	---	13,8±0,50	---	37,4±1,7	---	435,4±118,7	---
2	7,2±0,6	6,9±0,7	13,5±1,0	12,7±1,0	36,4±2,6	34,8±3,2	422,5±156,0	296,0±149,0
3	7,1±0,7	7,1±0,9	13,7±1,4	13,2±1,3	36,2±3,4	34,8±3,3	434,2±113,8	343,4±133,6
4	7,4±0,5	6,7±1,1	13,3±0,55	11,8±1,5	37,2±2,4	33,8±5,0	538,2±289,3	268,4±119,0

Grupos: 1 – Controle
2 – Isquemia gástrica de 3 horas
3 – Isquemia gástrica de 6 horas
4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Não houve diferença entre os grupos quanto aos valores de eritrócitos ($p = 1,000$), hemoglobina ($p = 1,154$) e hematócrito ($p = 1,000$). Comparando os quatro grupos entre si, observa-se que não houve variação nos valores de plaquetas ($p = 0,844$). Entretanto, ao avaliar-se o pré e pós-operatório, verifica-se diminuição nos valores de plaquetas no pós-operatório do Grupo 3 ($p = 0,0112$) e do Grupo 4 ($p = 0,0324$).

A tabela 2 mostra os valores de neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos obtidos nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 2 – Valores (média \pm erro-padrão da média) de neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	Neutrófilos (/mm ³)		Monócitos (/mm ³)		Eosinófilos (/mm ³)		Basófilos (/mm ³)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	1103 ± 945	---	216 \pm 153	---	74 ± 107	---	00 ± 00	---
2	1797 ± 1522	3209 ± 2049	415 ± 369	176 ± 174	167 ± 102	184 ± 131	21 ± 46	104 ± 159
3	1876 ± 1893	3400 ± 1439	251 ± 178	187 ± 182	486 ± 411	552 ± 519	126 ± 175	23 ± 52
4	2165 ± 416	4824 ± 4365	357 ± 225	333 ± 222	333 ± 405	278 ± 156	00 ± 00	00 ± 00

Grupos: 1 – Controle

2 – Isquemia gástrica de 3 horas

3 – Isquemia gástrica de 6 horas

4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Não houve diferença quanto aos valores de neutrófilos ($p = 0,192$), monócitos ($p = 1,000$), eosinófilos ($p = 0,0660$) e basófilos ($p = 0,2002$) entre os grupos.

A Tabela 3 mostra os valores de linfócitos e leucócitos totais dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação e após a isquemia gástrica.

Tabela 3 – Valores (média ± erro-padrão da média) de linfócitos e leucócitos totais dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	LINFÓCITOS		LEUCÓCITOS TOTAIS	
	A	B	A	B
1	10031 ± 1748	---	11426 ± 2385	---
2	8792 ± 3444	3209 ± 1570	11182 ± 2610	6882 ± 3275
3	9725 ± 1326	4383 ± 2241	12240 ± 896	8549 ± 1859
4	7657 ± 1130	3416 ± 877	10512 ± 1836	8852 ± 4677

Grupos: 1 – Controle
 2 – Isquemia gástrica de 3 horas
 3 – Isquemia gástrica de 6 horas
 4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Não houve diferença entre os grupos 2, 3 e 4 quanto aos valores de leucócitos totais ($p = 0,2405$). No entanto, comparando cada grupo antes e depois da operação, observa-se diminuição de leucócitos nos grupos 2 ($p = 0,0150$) e 3 ($p = 0,0191$). No Grupo 4, não houve variação no pós-operatório ($p = 0,5864$). No último, apenas um animal (Coelho 15) apresentou leucocitose no pós-operatório (Tabela 13 – APÊNDICE). Observou-se diminuição de linfócitos após isquemia gástrica nos animais do Grupo 2 ($p = 0,0183$), Grupo 3 ($p = 0,0056$) e Grupo 4 ($p = 0,0037$).

As tabelas 4 a 9 mostram os valores dos exames bioquímicos dos grupos 1, 2, 3 e 4.

As tabelas 14 a 24 (APÊNDICE) mostram os valores individuais de bioquímica sérica dos animais dos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 4 – Valores (média ± erro-padrão da média) de ALT, AST, FA e GGT séricos dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	ALT (UI/l)		AST (UI/l)		FA (UI/l)		GGT (UI/l)	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	91,8 ± 9,2	---	34,2 ± 4,8	---	104,4 ± 39,6	---	5,6 ± 1,8	---
2	135,8 ± 23,2	158,8 ± 19,8	32,4 ± 12,5	20,2 ± 12,55	99,4 ± 23,6	104,8 ± 25,9	5,9 ± 4,8	6,4 ± 3,6
3	115,6 ± 16,0	151,0 ± 46,2	40,2 ± 6,3	138,0 ± 264	141,6 ± 44,2	138,0±2 1,5	5,4 ± 2,2	5,9 ± 2,0
4	96,8 ± 20,0	35,0 ± 45,6	44,8 ± 10,6	776,2 ± 1320,4	146,0 ± 41,6	290,0 ± 194,2	5,2 ± 2,9	17,6 ± 13,4

Grupos: 1 – Controle

2 – Isquemia gástrica de 3 horas

3 – Isquemia gástrica de 6 horas

4 – Isquemia gástrica de 12 horas

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

FA – Fosfatase alcalina

GGT – Gama-glutamil transpeptidase

Houve aumento de ALT nos grupos 2 e 3, quando comparados com o Grupo 1 ($p = 0,0001$). Já no Grupo 4, esses valores foram semelhantes ao Grupo 1 ($p > 0,05$).

Não houve diferença entre o Grupo 1 e os demais grupos quanto aos valores de AST ($p = 0,2583$).

Observou-se aumento gradativo de FA com o aumento no tempo de isquemia. Entretanto, esse valor só foi significativo quando o tempo de isquemia gástrica foi superior a 6 horas (Grupo 3), quando comparado ao Grupo Controle ($p = 0,0293$).

Comportamento semelhante ocorreu com os valores de GGT. Houve elevação dessa enzima apenas no Grupo 4 ($p = 0,0465$). Comparando o Grupo 1 aos grupos 2 e 3, não houve diferença.

A tabela 5 mostra os valores de bilirrubinas (direta e indireta) e albumina dos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 5 – Valores (média \pm erro-padrão da média) de BBD, BBI e Albumina séricos dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	BBD (mg/dl)		BBI (mg/dl)		Albumina (g/dl)	
	A	B	A	B	A	B
1	0,25 \pm 0,50	---	0,18 \pm 0,17	---	3,70 \pm 0,28	---
2	0,26 \pm 0,11	0,20 \pm 0,11	0,54 \pm 0,23	0,52 \pm 0,27	4,18 \pm 0,16	3,28 \pm 0,37
3	0,46 \pm 0,30	0,55 \pm 0,40	0,96 \pm 0,81	1,29 \pm 0,61	3,72 \pm 0,23	3,50 \pm 0,26
4	0,18 \pm 0,03	0,34 \pm 0,10	0,87 \pm 0,43	1,93 \pm 1,53	2,70 \pm 0,86	2,42 \pm 0,54

Grupos: 1 – Controle
 2 – Isquemia gástrica de 3 horas
 3 – Isquemia gástrica de 6 horas
 4 – Isquemia gástrica de 12 horas
 BBD – Bilirrubina Direta
 BBI – Bilirrubina Indireta

Houve aumento de BBI nos grupos 3 e 4 ($p = 0,0456$) comparando com o Grupo 1. Os grupos 3 e 4 não foram diferentes entre si ($p > 0,05$). Não houve variação de BBD entre os grupos ($p = 0,1105$). Entretanto, comparando-se o pré e o pós-operatório de cada grupo, observa-se aumento de BBD no Grupo 4 ($p = 0,038$). No Grupo 2, houve diminuição ($p = 0,010$) e no Grupo 3 não houve diferença entre os valores de pré e pós-operatório ($p = 0,2793$).

Observa-se diminuição de albumina no Grupo 4 em relação ao Grupo 1 ($p = 0,0354$).

Comparando os demais grupos entre si, verifica-se que não houve diferença ($p > 0,05$).

A Tabela 6 mostra os valores de amilase e lipase dos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 6 – Valores (média \pm erro-padrão da média) de amilase e lipase dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	AMILASE (UI/l)		LIPASE (UI/l)	
	A	B	A	B
1	240,6 \pm 37,6	---	77,5 \pm 15,2	---
2	323,8 \pm 49,9	542,2 \pm 135,0	64,5 \pm 13,9	71,6 \pm 12,6
3	240,4 \pm 57,9	379,8 \pm 158,9	93,3 \pm 36,4	159,8 \pm 74,6
4	298,8 \pm 148,0	543,4 \pm 352,3	45,4 \pm 12,7	111,6 \pm 85,2

Grupos: 1 – Controle

2 – Isquemia gástrica de 3 horas

3 – Isquemia gástrica de 6 horas

4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Apesar de as médias terem sido maiores nos grupos 2, 3 e 4 de que no Grupo 1, não houve diferença nos valores de amilase ($p = 0,0715$) e lipase ($p = 0,1873$). Comparado o pré e o pós-operatório de cada grupo, observa-se aumento de amilase no pós-operatório do Grupo 2 ($p = 0,0291$). Já nos grupos 3 ($p = 0,1167$) e 4 ($p = 0,2869$) esses valores não sofreram alteração. Houve elevação de lipase no pós-operatório do Grupo 3 ($p = 0,0405$), mas não houve variação nos grupos 2 ($p = 0,3390$) e 4 ($p = 0,1395$).

A Tabela 7 mostra os valores de ureia e creatinina nos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação e após isquemia gástrica.

Tabela 7 – Valores (média ± erro-padrão da média) de ureia e creatinina dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	UREIA (mg/dl)		CREATININA (mg/dl)	
	A	B	A	B
1	39,2 ± 4,5	---	1,7 ± 0,2	---
2	49,8 ± 2,2	63,4 ± 14,2	1,5 ± 0,4	2,3 ± 0,8
3	44,8 ± 5,1	63,8 ± 21,8	1,5 ± 0,2	2,4 ± 0,8
4	39,6 ± 5,0	74,4 ± 20,4	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,3

Grupos: 1 – Controle
 2 – Isquemia gástrica de 3 horas
 3 – Isquemia gástrica de 6 horas
 4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Verifica-se aumento de ureia nos grupos 2, 3 e 4, comparando ao Grupo 1 (p = 0,0062). Entretanto, não houve diferença entre os grupos 2, 3 e 4 (p > 0,05).

Não houve variação de creatinina entre os grupos (p = 0,4109), apesar da tendência ao aumento desse metabólito nas primeiras horas de isquemia gástrica.

A tabela 8 mostra os valores de creatinina quinase obtidos nos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 8 – Valores (média ± erro-padrão da média) de creatinina quinase dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	Creatinina Quinase (CK) (UI/l)	
	A	B
1	1180 ± 428	----
2	3500 ± 1630	23890 ± 11655
3	2050 ± 374	21760 ± 3409
4	2100 ± 1318	34320 ± 13652

Grupos: 1 – Controle
 2 – Isquemia gástrica de 3 horas
 3 – Isquemia gástrica de 6 horas
 4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Observa-se aumento de CK no pós-operatório dos animais dos grupos 2 ($p = 0,0117$), 3 ($p = 0,0001$) e 4 ($p = 0,0055$). Na comparação entre os grupos, não houve variação entre os grupos 2, 3 e 4 ($p > 0,05$).

A Tabela 9 mostra os valores séricos de cálcio total, potássio e lactato dos animais dos grupos 1, 2, 3 e 4.

Tabela 9 – Valores (média \pm erro-padrão da média) de cálcio, potássio e lactato, dosados nos coelhos dos grupos 1, 2, 3 e 4, antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

GRUPO	CÁLCIO (mEq/l)		POTÁSSIO (mEq/l)		LACTATO (mEq/l)	
	A	B	A	B	A	B
1	14,70 \pm 0,65	---	4,97 \pm 0,49	---	41,50 \pm 8,16	---
2	14,36 \pm 1,67	12,74 \pm 2,05	5,17 \pm 0,77	4,92 \pm 1,14	81,06 \pm 20,87	69,05 \pm 15,93
3	15,52 \pm 0,81	12,64 \pm 0,38	4,69 \pm 1,08	3,55 \pm 0,64	54,81 \pm 9,47	69,64 \pm 22,27
4	10,70 \pm 2,83	9,76 \pm 3,11	4,72 \pm 1,18	5,62 \pm 0,82	50,70 \pm 18,90	70,73 \pm 21,96

Grupos: 1 – Controle

2 – Isquemia gástrica de 3 horas

3 – Isquemia gástrica de 6 horas

4 – Isquemia gástrica de 12 horas

Observa-se diminuição gradativa de cálcio com o aumento do tempo de isquemia ($p = 0,0022$), mas essa diminuição só foi significativa no Grupo 4 ($p < 0,05$). Nos grupos 1, 2 e 3, os valores não diferem entre si ($p > 0,05$).

Apesar da tendência à diminuição de potássio nos grupos 2, 3 e 4, esses valores não foram significativos ($p = 0,0952$). Comparando o pré e pós-operatório de cada grupo, observa-se que não houve diferença no Grupo 2 ($p = 0,546$), Grupo 3 ($p = 0,0691$) e Grupo 4 ($p = 0,1912$).

Verifica-se aumento gradativo de lactato com o aumento no tempo de isquemia ($p = 0,0089$). Entretanto, só houve diferença em relação ao Grupo 1 e Grupo 2. Entre os demais grupos, essa variação não foi significativa ($p > 0,05$).

6.3. AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA E MICROSCÓPICA

As tabelas 25 a 34 (APÊNDICE) mostram as características microscópicas de cada órgão estudado de todos os animais.

CAVIDADE ABDOMINAL

À segunda laparotomia, a cavidade abdominal dos animais dos grupos 2 e 3 manteve-se com aspecto normal. Em dois animais do Grupo 4 (Coelho 13 e Coelho 15), observou-se hiperemia do peritônio e omento (FIGURA 8).

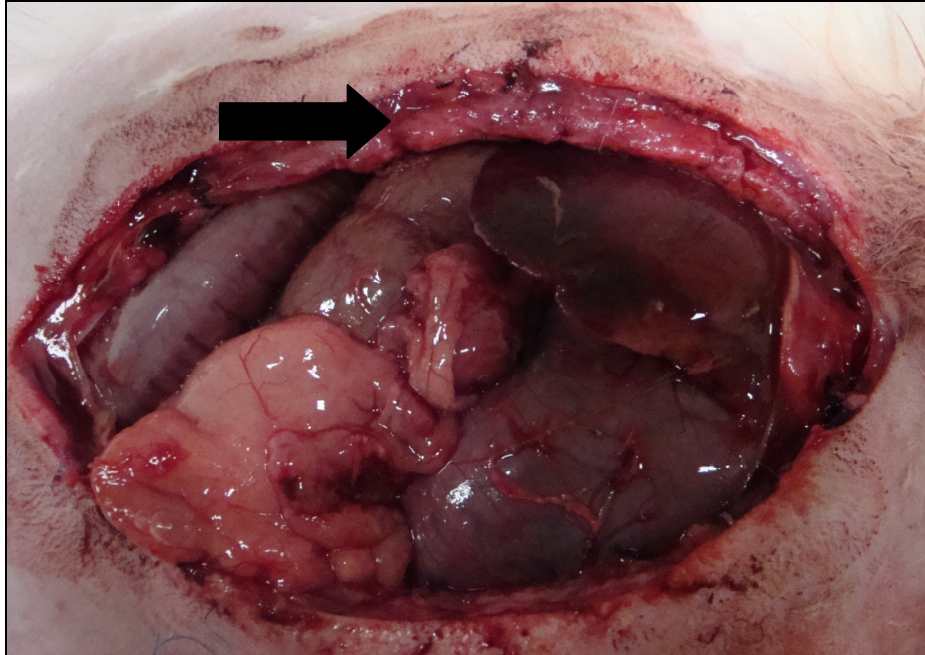


Figura 8 – Reoperação do coelho 13 (Grupo 4). Notar hiperemia e espessamento de peritônio (seta).

ESTÔMAGO

Ao exame macroscópico, todos os estômagos estavam alterados, com coloração escurecida, tanto na serosa quanto na mucosa (FIGURAS 9 a 11). As regiões mais acometidas foram fundo e corpo, com alterações em todos os coelhos operados. Em dois animais do Grupo 2 (Coelho 2 e Coelho 3) a região antral estava pouco congestionada e em um animal do Grupo 3 (Coelho 9), havia congestão intensa dessa área. Nos outros animais, o antro tinha aparência macroscópica normal. Em todos os animais do Grupo 3 e do Grupo 4, houve alterações macroscópicas em todas as regiões do estômago.



Figura 9 – Aspecto macroscópico do estômago do Coelho 7 (Grupo 3), após 6 horas de isquemia gástrica.

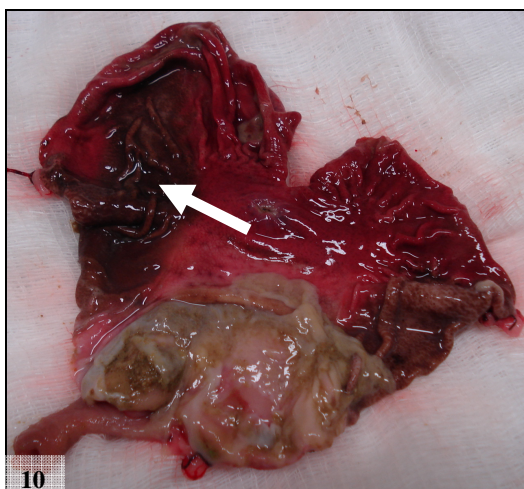


Figura 10 – Aspecto macroscópico da mucosa gástrica do Coelho 3 (Grupo 2), após 3 horas de isquemia gástrica, evidenciando necrose da mucosa (seta).

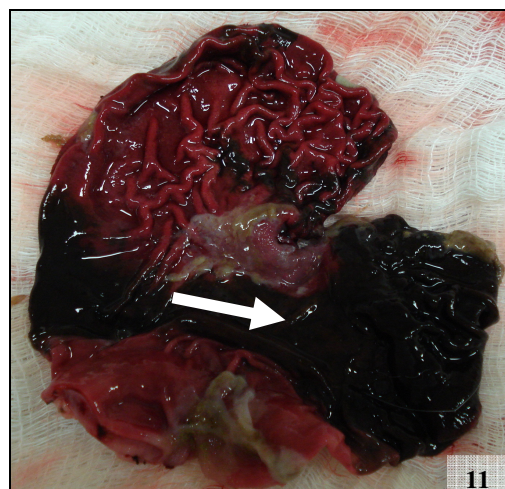


Figura 11 – Aspecto macroscópico da mucosa gástrica do Coelho 9 (Grupo 3), após 6 horas de isquemia gástrica, evidenciando necrose da mucosa (seta).

MICROSCOPIA

As alterações morfológicas do estômago de cada animal estão descritas nas tabelas 25 a 28 (APÊNDICE).

No estômago, as alterações morfológicas aumentaram gradativamente com o aumento no tempo de isquemia. No Grupo 1, não foram encontradas alterações morfológicas. Edema e congestão foram alterações frequentes observadas em praticamente todos os animais na mucosa, submucosa e muscular das três regiões.

No Grupo 2, o antro sofreu apenas congestão de mucosa em dois animais. Observou-se necrose de mucosa de corpo e fundo em todos os animais e apenas um desenvolveu necrose de muscular da região fúndica.

Necrose de mucosa antral foi observada em um coelho dos grupos 3 e 4.

No Grupo 3, observou-se necrose de mucosa de corpo e fundo em todos os animais operados, sendo que, em três desses, foi evidenciada hemorragia. Necrose hemorrágica (infarto hemorrágico) também ocorreu na submucosa dessas regiões em um animal e em dois a necrose atingiu até a camada muscular.

Observou-se necrose de mucosa de corpo e fundo em todos os animais do Grupo 4. Necrose hemorrágica ocorreu em três desses (FIGURAS 12 e 13). Nesse grupo, houve necrose da camada muscular de corpo e fundo em três e quatro animais, respectivamente. Infiltrado inflamatório foi observado na serosa gástrica em 60% dos animais do Grupo 4.

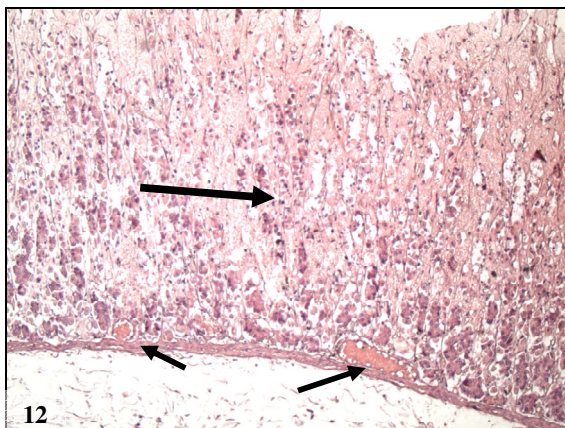


Figura 12 – Necrose hemorrágica subtotal (seta maior) e congestão de vasos (seta menor) da mucosa do corpo gástrico do Coelho 13 (Grupo 4). HE 50X

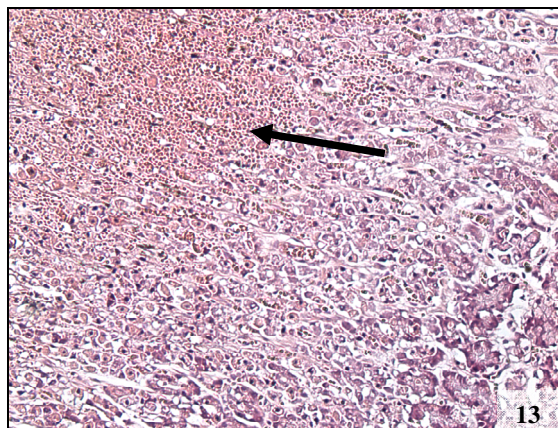


Figura 13 – Necrose hemorrágica da mucosa do corpo gástrico (seta) do Coelho 15 (Grupo 4). HE 100 X

FÍGADO

Em quatro animais do Grupo 2, os fígados preservaram seu aspecto macroscópico normal. Em um animal (Coelho 3), foi observada região do lobo direito com coloração pálida. No Grupo 3, foram observadas alterações hepáticas em três animais. O Coelho 8 apresentou área de coloração escurecida no terço médio do lobo central; no Coelho 9 foram encontradas áreas pálidas difusas no fígado e no coelho 10 o órgão apresentava lobulação evidente. Em todos os animais do Grupo 4, houve alterações macroscópicas evidentes, com extensas áreas pálidas em várias regiões do parênquima (FIGURAS 14 e 15).

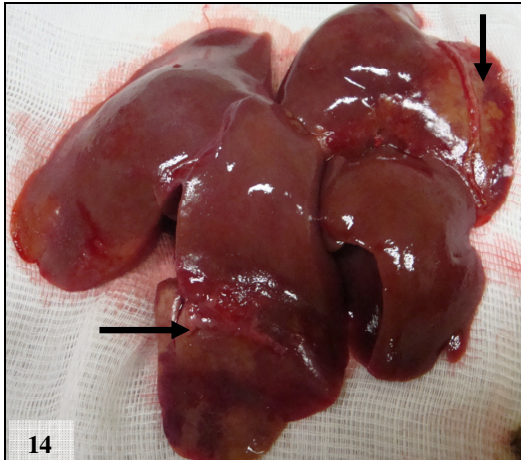


Figura 14 – Aspecto macroscópico do fígado do Coelho 12 (Grupo 4), após 12 horas de isquemia gástrica. Notar áreas de coloração pálida (setas).

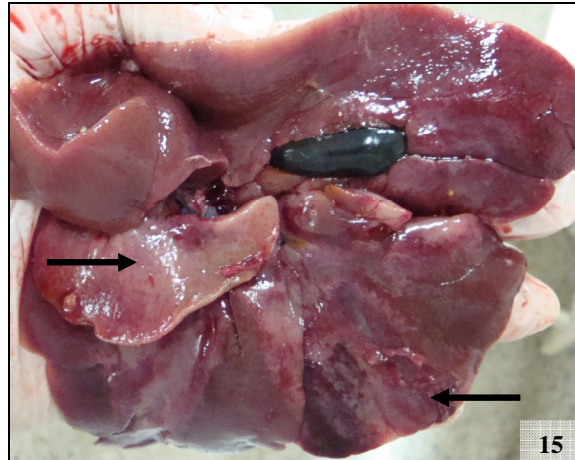


Figura 15 – Aspecto macroscópico do fígado do Coelho 13 (Grupo 4), após 12 horas de isquemia gástrica. Notar áreas de coloração pálida (setas).

MICROSCOPIA

As características microscópicas do fígado de cada animal operado estão dispostas nas tabelas 25 e 29 a 31 (APÊNDICE).

Houve diferença entre os grupos quanto às alterações microscópicas encontradas ($p = 0,0010$). Os animais do Grupo 1 não apresentaram alterações hepáticas. Foram encontradas extensas áreas de degeneração hidrópica-vacuolar em todos os animais dos grupos 2 e 4 e em quatro animais do Grupo 3 (FIGURA 16). Observou-se congestão de vasos em todos os animais dos grupos 2 e 4 e em três animais do Grupo 3. Necrose hepatocelular ocorreu em um animal do Grupo 2 e em todos os coelhos do Grupo 4. (FIGURA 17).

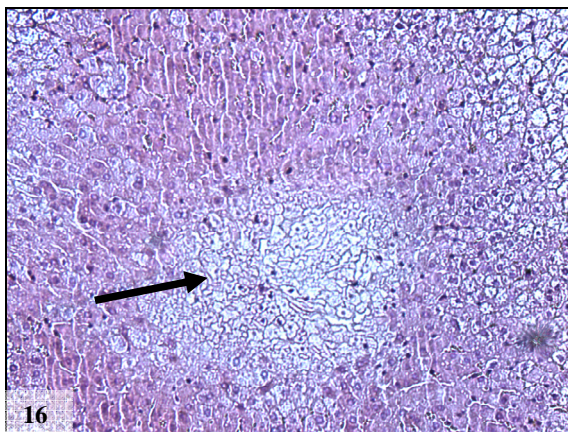


Figura 16 – Necrose centro-lobular (seta) no Coelho 3 (Grupo 2). HE 100X

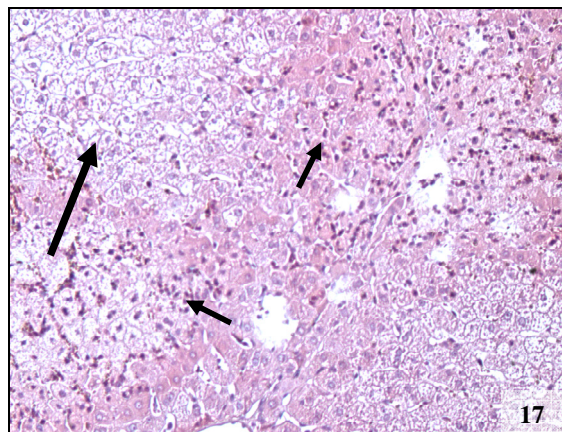


Figura 17 – Áreas de necrose (seta maior) e infiltrado inflamatório (setas menores) de fígado do Coelho 14 (Grupo 4). HE 100 X

RINS

Os rins apresentaram características macroscópicas normais em todos os animais estudados.

MICROSCOPIA

As características microscópicas dos rins de cada animal operado estão dispostas nas tabelas 25 e 29 a 31 (APÊNDICE).

Os animais dos grupos 1 e 4 não apresentaram alteração histológica dos rins. No Grupo 2, todos os animais apresentaram sinais de degeneração de túbulos renais na região corticomedular ($p = 0,0001$) (FIGURA 18). Todos os animais dos grupos 2 e 3, apresentaram dilatação de vasos na região cortico-medular ($p = 0,0001$) (FIGURA 19). Na avaliação histológica, observou-se aumento do diâmetro dos vasos dos animais desses grupos em relação ao observado na mesma região dos animais do Grupo Controle.

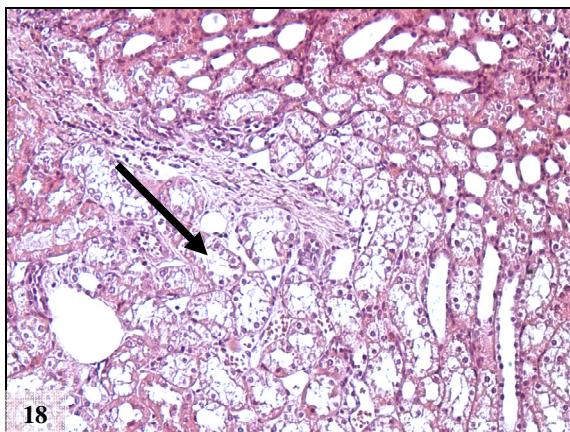


Figura 18 – Degeneração hidrópica-vacuolar (seta) na região corticomedular do rim do Coelho 1 (Grupo 2). HE 100X

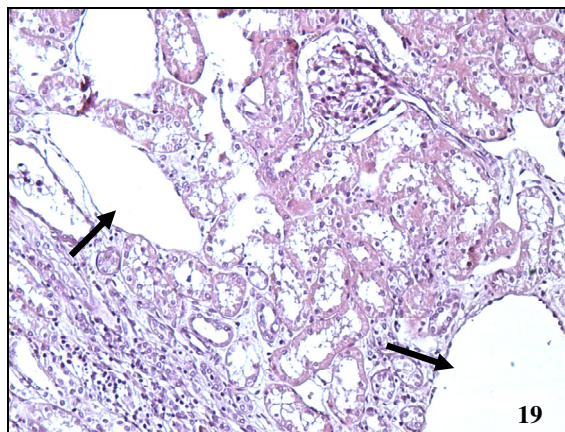


Figura 19 – Dilatação de vasos (setas) do parênquima renal no Coelho 7 (Grupo 3). HE 100X

BAÇO

Os baços estavam congestionados em dois animais do Grupo 2, três animais do Grupo 3 e em quatro animais do Grupo 4.

MICROSCOPIA

As características microscópicas dos baços dos animais operados estão descritas nas tabelas 25 e 29 a 31 (APÊNDICE).

Observou-se diferença entre os grupos quanto à presença de alterações morfológicas do baço ($p = 0,0320$). Os animais do Grupo 1 não apresentaram alterações esplênicas. No Grupo 2, dois animais apresentaram congestão do parênquima com focos de hemorragia. No Grupo 3, observou-se congestão do parênquima em dois animais e infiltrado inflamatório em outros dois. Já no Grupo 4, quatro animais apresentaram congestão esplênica mais deposição

de fibrina na cápsula. Nos demais coelhos, não foram observadas alterações morfológicas nesse órgão.

CÉREBRO

Os cérebros tiveram aparência macroscópica normal em todos os animais operados.

MICROSCOPIA

As características microscópicas do cérebro de cada animal operado estão dispostas nas tabelas 25 e 32 a 34 (APÊNDICE).

Nos grupos 1 e 2, não foram encontradas alterações morfológicas no cérebro. Já nos grupos 3 e 4, alterações compatíveis com edema cerebral estavam presentes em 40% e 80% dos animais, respectivamente. A análise microscópica revelou diferença entre os grupos ($p = 0,0149$).

PULMÃO

À macroscopia, os pulmões apresentaram características normais.

MICROSCOPIA

As características microscópicas dos pulmões de cada animal operado estão dispostas nas tabelas 25 e 32 a 34 (APÊNDICE).

Não foram encontradas alterações morfológicas do pulmão nos animais do Grupo 1. Nos grupos 2 e 3, quatro animais apresentaram hiperinsuflação alveolar e, no Grupo 4, essa alteração foi observada em todos os coelhos operados ($p = 0,0015$). Em um animal do Grupo 3, o fragmento pulmonar para histologia foi perdido.

PÂNCREAS

Os pâncreas dos animais operados mantiveram seu aspecto macroscópico inalterado.

MICROSCOPIA

As características microscópicas do pâncreas dos animais operados estão descritas nas tabelas 25 e 29 a 31 (APÊNDICE).

Nos grupos 1 e 2, não foram encontradas alterações histológicas relevantes no pâncreas. Observou-se infiltrado leucocitário na gordura peripancreática em dois coelhos do Grupo 3 e em quatro animais do Grupo 4 ($p = 0,0149$). Em três animais do Grupo 4 ocorreu deposição de polimorfonucleares na parênquima pancreática ($p = 0,0141$).

7. DISCUSSÃO

Optou-se pelo coelho como animal de experimentação a partir da observação de sua anatomia, da viabilidade do procedimento cirúrgico sem a necessidade de material especial e da facilidade de manuseio e por ser um animal dócil e tranquilo. O número de animais foi escolhido tendo em vista o número mínimo significativo necessário à realização do experimento.

Utilizou-se quetamina associada a xilazina por sua capacidade de induzir estado de sedação, imobilidade e analgesia com efeito de anestesia dissociativa, com segurança e fácil controle do plano anestésico^{34, 35}

Este trabalho pertence a uma linha de pesquisa que avalia as repercussões da síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Também faz parte de um estudo mais amplo que estuda a patogênese da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO).

A SDMO é uma das principais causas de morte em CTI e, apesar do grande número de trabalhos realizados na área, muitos dos mecanismos envolvidos permanecem desconhecidos. No presente estudo, foram avaliadas algumas repercussões da isquemia gástrica em órgãos vitais, como cérebro, pâncreas, fígado, rins, baço e pulmão. O modelo de necrose utilizado foi escolhido em função do número crescente de complicações isquêmicas no estômago e por esta ser uma doença de prognóstico precário e com alta morbimortalidade.

A desvascularização do estômago foi realizada próxima à parede gástrica, tomando o cuidado de não afetar a vascularização de órgãos adjacentes, o que poderia interferir nos resultados pós-operatórios. A escolha do fígado, rins, pâncreas, pulmão, cérebro e baço para estudo pós-isquemia gástrica se deu por se tratarem de órgãos vitais, frequentemente envolvidos na síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Valores de bioquímica sérica e as alterações microscópicas encontradas no fígado revelaram comprometimento funcional e morfológico do órgão. Houve alteração em praticamente todos os marcadores de função hepática (tabelas 15 a 24 – APÊNDICE). Vários trabalhos comprovaram o acometimento hepático consequente a sepse e inflamação sistêmica. As primeiras lesões ao órgão decorrem de hipoperfusão e alterações vasculares ¹⁰⁶. Vários mecanismos estão envolvidos na patogênese desse quadro. Durante o choque, o débito cardíaco diminui ²⁷. Ocorre deformação de hemácias, aumento da permeabilidade vascular e da apoptose de células endoteliais (CE). Além disso, há alteração do tono vasomotor, agregação plaquetária e leucocitária, além de ativação da cascata de coagulação, resultando em deposição de fibrina e formação de microtrombos ¹⁰⁷. Todos esses mecanismos agem em conjunto causando hipoxia tecidual. Estudos sugerem que, durante a sepse ou choque, ocorre redução de 50% na perfusão hepática e mesentérica ⁵¹. Além disso, ocorre aumento na produção de mediadores inflamatórios, como interleucinas 6 e 10, proteínas inflamatórias e fator de necrose tumoral, que agem diretamente no parênquima hepático, causando degeneração e morte de hepatócitos ⁵⁷. As células de Kupfer, macrófagos do fígado, são apontadas como causadoras de lesão direta ao órgão ⁵³. Antígenos e outras moléculas inflamatórias contribuem para ativação dessas células ¹⁰. Uma vez ativadas, as células de Kupfer liberam mediadores inflamatórios tóxicos e vasoativos, que provocam alterações morfológicas locais ¹⁰⁶ e amplificação dos efeitos citotóxicos e quimiotáticos ²⁵. As células endoteliais hepáticas produzem substâncias vasoativas, como prostaciclina e óxido nítrico, que regulam o tono vascular local. Quando há edema e ruptura dessas células, ocorre liberação de albumina, plasma e agentes inflamatórios no espaço intersticial, resultando em lesão hepática estrutural e funcional direta ¹⁰⁶. Além disso, a aderência de plaquetas e leucócitos aos sinusóides hepáticos, que ocorre na sepse e inflamação sistêmica, causa lesão direta ao órgão. A liberação e expressão de moléculas de adesão endotelial é mediada por

citocinas proinflamatórias^{63, 122}. As células endoteliais ativadas atuam na expressão de selectinas P e E que, por sua vez, estimulam a agregação leucocitária e plaquetária aos sinusóides e desencadeia uma cascata de efeitos nocivos ao fígado, perpetuando as lesões hepáticas^{21, 69, 70}. Todo esse processo provoca redução no número de plaquetas circulantes, com consequente trombocitopenia, uma complicação frequente na SIRS e um dos indicadores de SDMO³⁹. No presente estudo, houve redução nos valores de plaquetas após seis horas de isquemia gástrica. Mecanismos envolvidos na regulação do processo inflamatório estão intimamente ligados àqueles que controlam a coagulação e vários estudos apontam a falha no processo de coagulação como um dos determinantes da disfunção orgânica⁷⁴.

No presente estudo, observou-se aumento de ALT, FA, GGT e BBI. Esses achados sugerem lesão de hepatócitos, o que foi confirmado pela microscopia. Embora não tenha havido elevação significativa de AST, ocorreram valores extremos em alguns animais dos Grupos 3 e 4 (como apresentado nas tabelas 19 e 22 - APÊNDICE). AST é encontrada em fígado, músculo esquelético, rins, cérebro, pulmões, pâncreas, baço e leucócitos. Portanto, valores aumentados dessa aminotransferase podem estar associados a lesões em outros órgãos. A diminuição nos valores de albumina nos animais dos grupos 3 e 4 reforçam a hipótese de lesão ao fígado, uma vez que a síntese dessa proteína está comprometida na disfunção hepática²⁷.

Por outro lado, o fígado é apontado como coadjuvante na regulação da falência renal aguda. Estudos sugerem que órgãos extrarrenais, como fígado, pulmão, baço, cérebro e tecido linfóide, atuam como reguladores da disfunção renal⁵⁹. Esse processo é mediado por citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-10 e fator de crescimento hepático (FCH), produzidas por esses órgãos. A isquemia de um órgão resulta em aumento nos níveis circulantes de IL-6⁵⁸. Os mecanismos envolvidos na produção de IL-6 por órgãos isquêmicos não estão claros. Estudos sugerem que a IL-6 estimula o fígado a produzir IL-10^{59, 67}, que, por sua vez, atua no

sentido de minimizar as agressões ao rim ⁸³. Esta hipótese poderia explicar as alterações renais observadas neste estudo, com destaque para as lesões morfológicas encontradas nos grupos 2 e 3. Apesar disso, verifica-se aumento gradativo de ureia. Este fato mostra que, mesmo havendo fatores de regulação extrarrenais, o rim sofrerá as consequências da inflamação sistêmica.

Outra alteração observada no rim, assim como no fígado e baço, foi a vasodilatação, como descrito anteriormente. Ela é um problema frequente em pacientes com sepse e choque, e uma causa importante de hipoperfusão e falência de múltiplos órgãos. Nessas condições, o volume intravascular efetivo reduz e contribui para a instabilidade hemodinâmica. Ocorre diminuição do tônus vascular venoso e arterial com consequente congestão de vasos. As mudanças no tônus variam entre os leitos vasculares, gerando distribuição diferenciada do fluxo sanguíneo. A resposta às catecolaminas está diminuída, apesar de sua maior liberação na circulação, com ativação do sistema renina-angiotensina ¹¹⁰. Supõe-se que os mecanismos envolvidos na patogênese desse processo sejam os mesmos em todos os tipos de choque distributivo. Ocorre aumento da síntese de óxido nítrico (NO), gerando vasodilatação e hipotensão ¹¹⁵. Além disso, há deficiência relativa de vasopressina, que parece ser devido, pelo menos em parte, à depleção desse hormônio na neuro-hipófise ⁶⁴. Por último, alterações no potencial de membrana de células de músculo liso vascular, mediante ativação dos canais de potássio sensíveis a ATP, desempenham papel importante no processo de vasodilatação sistêmica, porém, esse mecanismo permanece pouco compreendido ⁸⁶.

A vasodilatação sistêmica tem como consequência, dentre outras citadas, o comprometimento cerebral. Nesse estudo, sinais de edema cerebral foram observados. Isquemia cerebral geralmente é acompanhada por edema ⁸⁰. Durante o choque, o organismo lança mão de condutas para preservar a perfusão de coração e cérebro. Dessa forma, o fluxo sanguíneo é direcionado a esses órgãos, em detrimento de outros, como intestino, pele e

tecido adiposo ⁷⁶. Com a progressão do choque, mecanismos compensatórios entram em falência, culminando com hipoperfusão cerebral. Estudos sugerem que períodos de baixa perfusão cerebral são acompanhados de rápida diminuição de sódio, cloro e cálcio no meio extracelular ^{54, 120}. Por diferença de gradiente osmótico, ocorre influxo de água para o meio intracelular, com consequente edema da substância nervosa. Há acúmulo de ácido láctico e outros componentes vasoativos, como AMP e ADP, o que é agravado pelo edema, agregação de plaquetas e leucócitos ⁸⁰.

Aumento nos valores de lactato sanguíneo ¹²⁵ e cálcio intracelular ¹² são apontados como causas de lesão celular. A redução na oxigenação sistêmica acarreta aumento do lactato sérico, como observado neste trabalho. Em decorrência da hipoxia tecidual, ocorre interrupção da fosforilação oxidativa, cessando a produção de ATP. As células iniciam metabolismo anaeróbico, a fim de manter a produção energética. Após três horas de isquemia, ocorre redução drástica de ATP, com acúmulo de substâncias tóxicas, como o ácido láctico ⁴⁴.

Hipocalcemia, também observada nesse trabalho, é outro achado frequente em pacientes críticos, especialmente em sepse e choque ¹². Estudos sugerem que secreção insuficiente de PTH, síntese diminuída de vitamina D3 e maior utilização de cálcio pelas células estejam envolvidas na patogênese da hipocalcemia. Porém, o mecanismo ainda não foi elucidado ¹²⁶.

Hipercalcemia é causa importante de óbito na SIRS e no choque. No presente estudo, não houve variação nos valores de potássio. Quando ocorrem morte e lise celular, o potássio presente no interior das células extravasa para o meio vascular, elevando os níveis séricos desse íon ²⁴. Portanto, quanto maior a destruição celular, maiores serão as taxas de potássio circulantes. Provavelmente, o tempo de acompanhamento dos animais nesse trabalho foi insuficiente para que ocorresse hipercalcemia.

Níveis séricos elevados de bilirrubina indireta, ou não-conjugada, como encontrado nos grupos 3 e 4, podem também estar associados a hemólise, lesão de citocromos e aumento nos níveis circulantes de mioglobina ⁴⁰. No presente estudo, não houve variação nos valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume globular médio e concentração de hemoglobina, sugerindo que não houve hemólise ou perdas sanguíneas significativas durante o ato operatório. Dosagens elevadas de creatinina quinase (CK), tal como observado nos grupos 2, 3 e 4, confirmam a hipótese de lesão muscular e rabdomiólise, com consequente aumento nos níveis circulantes de mioglobina ¹²⁵. CK é uma enzima presente em células de músculo liso e esquelético sensível a lesão muscular ^{18, 48}. Em condições normais, essa enzima é encontrada na corrente sanguínea em baixas doses. Quando ocorre lesão muscular, enzimas intracelulares, incluindo a CK, extravasam para o meio extracelular, elevando os níveis séricos de CK ⁴⁸.

A redução nos valores de leucócitos totais encontrada nos grupos 2, 3 e 4 após a isquemia gástrica explica-se pelo fato de ter ocorrido marginação dessas células para o estômago, rins, fígado, pâncreas e baço, como observado na microscopia. Vários trabalhos relatam a presença de neutrófilos e outros polimorfos no sítio de isquemia e em órgãos remotos. Em 2002, MIYAZAWA e colaboradores provocaram isquemia renal em ratos por pinçamento da artéria renal esquerda e estudaram o acúmulo de células nos rins e outros órgãos ⁸². O trabalho revelou aumento no número de neutrófilos não apenas no rim pinçado, mas também no rim oposto, fígado e baço. Essa migração leucocitária para o local de lesão provoca redução no número de leucócitos circulantes, como observado neste estudo. Além disso, a presença de polimorfos e fibrina na serosa de estômago e baço, bem como na gordura peripancreática, sugere a existência de peritonite fibrinoleucocitária. Trabalhos realizados anteriormente demonstraram que a laparotomia, por si, não provocou reação inflamatória intensa suficiente para desencadear peritonite ^{14, 91}. No presente trabalho, a peritonite

observada seria decorrente da translocação bacteriana consequente à necrose gástrica e perda da barreira membrana. Nesta pesquisa, um grupo controle poderia ter sido realizado a fim de avaliar a reação inflamatória no peritônio após laparotomia. Entretanto, por determinação do comitê de ética, esse estudo não foi desenvolvido e optou-se por citar trabalhos já publicados anteriormente. A agregação leucocitária no parênquima pancreático contribui para disfunção do órgão, como observado neste estudo. O real mecanismo envolvido no processo não está claro, mas supõe-se que seja o mesmo daquele responsável pela lesão hepática.

No pulmão, as lesões por hiperinsuflação encontradas provavelmente devem-se à hiperventilação desenvolvida pelos animais imediatamente antes da morte. Como descrito, após anestesia, os órgãos eram retirados ainda em vida, a fim de preservar as características próprias, sem quaisquer fatores que pudessem interferir na sua morfologia. Com isso, os animais desenvolviam hipovolemia e, conseqüentemente, hiperventilação compensatória, que por sua vez causava ruptura de alvéolos.

As alterações gástricas observadas no experimento mostraram que as lesões foram mais intensas com o maior tempo de isquemia. A isquemia de origem arterial priva as células do suprimento de oxigênio e, conseqüentemente, o metabolismo energético e a respiração celular ficam comprometidos. Com isso, ocorre depleção dos níveis de ATP e comprometimento da homeostase. Após três horas de isquemia, ocorre acúmulo de metabólitos tóxicos que acarretam lesões celulares graves. Caso a isquemia persista, o quadro se torna irreversível, culminando com necrose do órgão ⁴⁴. Por outro lado, a oclusão venosa pode ser tão grave quanto a arterial ⁹⁵. A estase venosa acarreta congestão e lesões teciduais irreversíveis ⁶¹, que culminam com infarto hemorrágico ⁷⁹. Órgãos providos de ricas anastomoses, como o estômago, quando submetidos a isquemia grave, desenvolvem geralmente infarto hemorrágico. Isso se dá em função do abundante número de micro vasos que, mesmo diante de obstrução de grandes vasos, continuam a derramar pequenas

quantidades de sangue no tecido, insuficientes para sua nutrição e oxigenação, porém, suficientes para causar o aspecto hemorrágico.

Este trabalho demonstrou que a isquemia gástrica, mesmo em tempo tão curto, é capaz de causar lesões graves ao estômago e órgãos remotos. Os resultados encontrados sugerem que as lesões isquêmicas do intestino, bem mais frequentes que as do estômago, podem causar as mesmas alterações sistêmicas. Por isso, a realização de pesquisas na área é necessária. Além disso, outros fatores relacionados devem ser avaliados. Culturas sanguíneas, aferição da pressão arterial e temperatura corporal, avaliação da atividade de macrófagos, dosagem de citocinas e avaliação histológica de outros órgãos envolvidos na SIRS, como coração e intestino, são importantes para maior compreensão a cerca da patogênese da síndrome.

Outro fator que pode culminar com perda da função e vitalidade do estômago é a ingestão de substâncias cáusticas. Em 2001, PETROIANU e colaboradores estudaram a ação do hidróxido de sódio (NaOH) sobre o estômago de ratos ⁹⁴. O trabalho revelou grave comprometimento do estômago, com dilatação gástrica intensa, aderências a fígado, omentos e pâncreas. À microscopia, observou-se necrose de mucosa e submucosa, entremeada por infiltração bacteriana, tecido de granulação e polimorfonucleares. Em alguns casos, a necrose atingiu as três camadas, causando perfuração gástrica. Esse problema acompanha-se de muitas complicações e culmina com a necessidade de gastrectomia parcial ou total. As repercussões sistêmicas desse quadro podem ser tão graves quanto as observadas no presente trabalho e devem ser estudadas.

Nesta fase, cabe estudar métodos mecânicos, bioquímicos e farmacológicos para prevenir e minimizar os efeitos sistêmicos da isquemia e necrose gástrica, tais como a remoção cirúrgica do órgão necrosado, o uso de anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais para atenuar a cascata inflamatória, antibióticos e medicamentos que atuem prevenindo a ação de radicais livres, como vitaminas C e E e selênio.

O trabalho realizado constitui um modelo relevante para estudo de lesões em órgãos e tecidos a distância. A literatura pertinente à linha de pesquisa em questão é escassa e os mecanismos envolvidos na patogênese da síndrome da resposta inflamatória sistêmica precisam ser mais bem esclarecidos. A criação de modelos experimentais para avaliação das síndromes inflamatória sistêmica e dos distúrbios funcionais de múltiplos órgãos é fundamental. O modelo desenvolvido neste trabalho parece ser original e abre portas para o estudo da fisiopatologia da SIRS e dos mediadores inflamatórios envolvidos no processo, os quais contribuem para o desenvolvimento da disfunção orgânica.

8. CONCLUSÕES

Ligadura arterial e venosa gástricas por tempo superior a 3 horas acarreta necrose hemorrágica e outras lesões graves que comprometem a vitalidade e função do estômago.

Isquemia gástrica prolongada causa lesões hepáticas graves, vasodilatação renal, edema cerebral, disfunção pancreática, linfopenia, trombocitopenia e peritonite.

Isquemia do estômago induzida por ligadura e secção de sua vasculatura constitui um modelo eficaz de estudo das síndromes da inflamação sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER WF, PURCELL HK. Variations in the portal system of veins. *Anat Record* 1951; 109: 261-262.
2. ALTMAN DG, GARDNER MJ. Means and their differences. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ (ed). *Statistics with confidence. British Medical Journal Books, England, 2000, p. 28-35.*
3. ARUMUGAM TV, SHIELS IA, WOODRUFF TM, GRANGER DN, TAYLOR SM. The role of complement system in ischemia reperfusion injury. *Shock* 2004, 21: 401-409.
4. BABKIN BP, ARMOUR JC, WEBSTER DR. Restoration of the functional capacity of the stomach when deprived of its main arterial blood supply. *Can Med Association* 1943; 48: 1-10.
5. BARLOW TE, BENTLEY FH, WALDER DN. Arteries, veins and arteriovenous anastomosis in the human stomach. *Surg, Gynecol & Obstetrics* 1951; 93: 657-671.
6. BAUE AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure: A syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975; 110: 779-781.
7. BELL RC, COALSON JJ, SMITH JD, JOHANSON WG Jr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 293-298.
8. BERMAN JK, HULL JE. Hepatic splenic and left gastric arterial ligations in advanced portal cirrhosis. *Arch Surg* 1952; 65: 37-53.
9. BERNHEIM BM. Partial and total desvascularization of the stomach. *Ann Surg* 1932; 96: 179-183.

10. BROCK RW, LAWLOR KD, HARRIS KA, POTTER RF. Initiation of remote hepatic injury in the rat: interactions between kupffer cells, tumor necrosis factor- α , and microvascular perfusion. *Hepatology* 1999; 30: 137-142.
11. BUTLER H. The veins of esophagus. *Thorax* 1951; 6: 276-296.
12. CARLSTEDT F; ERIKSSON M; KIISKI R; LARSSON A; LIND L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: Effects of calcium administration. *Crit Care Med* 2000; 28: 2909-2914.
13. CARVALHO JBV, PETROIANU A. Estudo anatômico da veia gástrica humana em cadáveres, enfatizando aspectos cirúrgicos. *Rev Bras Col Bras Cir* 1993; 23: 93-97.
14. CARVALHO JBV, PETROIANU A, TRAVOLO E, de OLIVEIRA BH, DUARTE ABB, ALBERTI LR. Effects of immunosuppression induced by thalidomine and cyclosporine in heterotopic heart transplantation in rabbits. *Transplant Proc* 2007; 39: 1640-1641.
15. CERQUEIRA NF, HUSSINI CA, YOSHIDA WB. Fisiopatologia da isquemia e reperfusão mesentérica: revisão. *Acta Cir Bras* 2005; 20: 336-344.
16. CHITNIS D, DICKERSON C, MUNSTER AM, WINCHURCH RA. Inhibition of apoptosis in polymorphonuclear neutrophils from burn patients. *J Leukocyte Biol* 1996; 59: 835-839.
17. CHRISTOU NV, MEAKINS JL, GORDON J, YEE J, HASSAN-ZAHRAEE M, NOHR CW, SHIZGAL HM, MACLEAN LD. The delayed hypersensitivity response and host resistance in surgical patients: 20 years later. *Ann Surg* 1995; 222: 534-548.
18. CLARK JF. The creatine kinase system in smooth muscle. *Mol Cell Bioch* 1994; 133-134: 221-232.
19. COTRAN RS, KUMAR V, ROBBINS SL. Lesão e morte celular. In: Robbins: patologia estrutural e funcional. 5 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan 1996; 1-30.

20. CRAIGIE EH. A laboratory guide to the anatomy of the rabbit. 1966; 2 ed, 59-67.
21. CRONER RS, HOERER E, KULU Y, HACKERT T, GEBHARD MM, HERFARTH C, KLAR E. Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia. *Crit Care* 2006; 10:R15.
22. DAEMEN MA, VAN DE VEN MW, HEINEMAN E, BUURMAN WA. Involvement of endogenous interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 1999; 67: 792-800.
23. DANNER RL, ELIN RJ, HOSSEINI JM, WESLEY RA, REILLY JM, PARILLO JE. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 169-175.
24. DARMON M, MALAK S, GUICHARD I, SCHLEMMER B. Síndrome da lise tumoral; uma revisão abrangente da literatura. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20: 278-285.
25. DECKER K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245-261.
26. DEITCH EA. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-134.
27. DHAINAUT JF, MARIN N, MIGNON A, VINSONNEAU C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29: S42-S47.
28. ESMON CT. Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12: 343-359.
29. FARACO PR, LEDGERWOOD EC, SMITH KGC. Apoptosis and renal disease. *Sepsis* 1998; 2: 31-37.
30. FERRANTE A. Tumor necrosis factor α potentiates neutrophil antimicrobial activity: Increased fungicidal activity against *Torulopsis glabrata* and *Candida albicans* and

- associated increases in oxygen radical production and lysosomal enzyme release. *Infect Immun* 1989; 57: 2115-2122.
31. FIDDIAN-GREEN RG, MCGOUGH E, PITTENGER G, ROTHMAN ED. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983; 85: 613-620.
 32. FIDDIAN-GREEN RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Royal Coll Surg* 1988; 70: 128-134.
 33. FINK MP. Cytopathic hypoxia. A concept to explain organ dysfunction in sepsis. *Minerva Anestesiol* 2000; 66: 337-42.
 34. FLECKNELL PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth* 1993; 71: 885-894.
 35. FONSECA NM, GOLDENBERG S, GOMES PO, LIMA CAP. Anestesia em coelhos. *Acta Cir Bras* 1996; 11: 82-104.
 36. FRY DE, PEARLSTEIN L, FULTON RL, POLK HC Jr. Multiple system organ failure: The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115: 136-140.
 37. GALLE PR. Apoptosis in liver disease. *J Hepatol* 1997; 27: 405-412.
 38. GALVÃO L. Câncer da porção torácica do esôfago. *Med Hoje* 1976; 2: 300-322.
 39. GANDO S, NANZAKI S, KEMMOTSU O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunction after trauma: Applications of clinical decision analysis. *Ann Surg* 1999; 229: 121-127.
 40. GAYOTTO LCC, ALVES VAF, MELLO ES. Fígado e Vias Biliares. IN: Bogliolo, Patologia. BRASILEIRO FILHO G. 6 ed. 2000; 643-699.
 41. GÓMEZ-JIMÉNEZ J, SALGADO A, MOURELLE M, MARTÍN MC, SEGURA RM, PERACAUOLA R, MONCADA S. L-arginine: Nitric oxid pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 253-258.

42. GORBASKO AI, ROGOSOV LI, FEDOTKIN DV. The topography of the main gastric vessels and their significance in surgery. *Vest. Klin Grekov* 1964; 2: 49-55.
43. GRACE PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-647.
44. GRANGER DN, HOLLWARTH ME, PARKS DA. Ischemia reperfusion injury; role of oxygen –derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986; 548: 47-63.
45. GREGORY SA, MORRISEY JH, EDGINGTO TS. Regulation of tissue factor gene expression in the monocyte procoagulant response to endotoxin. *Mol Cell Biol* 1989, 9: 2752-2755.
46. GUERRA AJ. Ângio-arquitetura de modelos de gastropatias, vascularizadas pelo pedículo gastro-omental direito; estudo experimental em cadáveres humanos. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1987.
47. GUERRA AJ. Territórios arteriais do estômago humano. Tese de mestrado, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. 1977.
48. HAGISAWA S, FERGUSON-PELL MW, PALMIERI VR, COCHRAN GV. Pressure sores: a biochemical test for early detection of tissue damage. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 668–671.
49. HARRISON BJ, GLANGES E, SPARKMAN RS. Gastric fistula following splenectomy: it's cause and prevention. *Ann Surg* 1977; 185: 210-213.
50. HETTS SW. To die or not to die: An overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998; 279: 300-307.
51. HILTEBRAND LB, KREJCI V, BANIC A, ERNI D, WHEATLEY AM, SIGURDSSON GH. Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3233–3241.
52. HOFF C. Immoral and moral uses of animals. *N Eng J Med* 1980; 302: 115-118.

53. HORIE Y, WOLF R, RUSSELL J, SHANLEY TP, GRANGER DN. Role of Kupffer cells in gut ischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in mice. *Hepatology* 1997; 26: 1499-1505.
54. HOSSMAN K-A, SAKAKI S, ZIMMERMAN V. Cation activities in reversible ischemia of the cat brain. *Stroke* 1977; 8:77-81.
55. HOTCHKISS RS, SCHMIEG RE Jr, SWANSON PE, FREEMAN BD, TINSLEY KW, BOBB JP, KARL IE, BUCHMAN TG. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3207-3217.
56. IHNKEN K, BEYERSDORF F, WINKELMANN BR, MITREV Z, UNKELBACH U. Experimental application of controlled limb reperfusion after incomplete ischemia. *Brit J Surg* 1996; 83: 803-809.
57. KADKHODAEI M, GOLAB F, ZAHMATKESH M, GHAZNAVI R, HEDAYATI M, ALI ARAB H, OSTAD SN, SOLEIMANI M. Effects of different period of renal ischemia on liver as a remote organ. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1113-1118.
58. KIELAR ML, JEYARAJAH DR, REED DJ, LU CY. A role for interleukin 6 (IL6) in ischemic acute renal failure: the abundance of IL6 mRNA increases in the kidney after ischemia-reperfusion injury, and the transgenic knockout of IL6 exacerbates murine ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A3121.
59. KIELAR ML, ROHAN JEYARAJAH D, LU CY. The regulation of ischemic acute renal failure by extrarenal organs. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 451-457.
60. KILGORE TL, TURNER MD, HARDY JD. Clinical and experimental ischemia of the gastric remnant. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 1312-1316.

61. KIMURA M, KATAOKA M, KUWABARA Y, SATO A, SUGIURA M, FUJII Y. Real time energy metabolism of intestinal during arterial versus venous occlusion in the rat. *J Gastroentrol* 2003; 38: 849-853.
62. KIRSHENBAUM LA. Regulators of apoptosis in the heart: A matter of life and death. *Can J Cardiol* 1998; 14: 457-460.
63. KOO DJ, CHAUDRY IH, WANG P. Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis. *J Surg Res* 1999, 83: 151-157.
64. LANDRY D, OLIVER JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 588-595.
65. LANTZ GC, BOTTOMS GD, CARLTON WW, NEWMAN S, CANTWELL HD. The effect of 360° gastric volvulus on the blood supply on the nondistended normal dog stomach. *Veterinary Surgery* 1984; 13: 189-196.
66. LEITHAUSER B, MATTHIAS FR, NICOLAU U, VOSS R. Haemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis: Possible indication of the degree of endothelial cell activation? *Intensive Care Med*, 22: 631-636, 1996.
67. LEMAY S, RABB H, POSTLER G, SINGH AK. Prominent and sustained up-regulation of gp130-signaling cytokines and the chemokine MIP-2 in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2000; 69: 959-963.
68. LEME LFP, MONTERO EFS, GRANDE JCD, RINALDIS A, FAGUNDES DJ. Modelo videolaparoscópico de condicionamento isquêmico de estômago em ratos. *Acta Cir Bras* 2004; 19: 565-570.
69. LEY K. Functions of selectins. *Results Probl Cell Differ* 2001, 33: 177-200.

70. LEY K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory process. *Cardiovasc Res* 1996, 32: 733-742.
71. MALAFAIA O, MARCHESINI JB, COELHO JCU, BLANSKI D, FREITAS OG, ARTIGAS GV. Regiões gástricas vascularizadas pelas artérias gástrica e gastroepiloica direitas e sua utilização em esôfago-gastroplastias. *Rev Col Bras Cir* 1980; 7: 83-88.
72. MARSHALL JC. Clinical trials of mediator-directed therapy in sepsis: What have we learned? *Intensive Care Med* 2000; 26: S75-S83.
73. MARSHALL JC, CHRISTOU NV, HORN R, MEAKINS JL. The microbiology of multiple organ failure: The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch surg* 1988; 123: 309-315.
74. MARSHALL JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: S99-S106.
75. MARSHALL JC, SWEENEY D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness: Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 125: 17-23.
76. MARSON F; PEREIRA JR GA; PAZIN FILHO A; BASILE-FILHO A. A síndrome do choque circulatório. *Med Rib Preto* 1998; 31: 369-379.
77. MARSTON A. Laboratory studies of intestinal ischaemia. In: Marston A, ed. *Vascular diseases of the gut*. Edward Arnold, 1986; 30-51.
78. MATTHIESEN DT. Fisiopatologia da dilatação gástrica – vôlvulo. In: SLATTER. *Mecanismos da moléstia na cirurgia de pequenos animais*. 1996; 2 ed, 260-273.
79. MCKINSEY JF, GEWERTZ BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 307-318.

80. MELLERGARD P, BENGTSSON F, SMITH M, RIESENFELD V, BO K, SIESJO BK. Time course of early brain edema following reversible forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1989; 20: 1565-1570.
81. MIYAKI T, YAMADA M, KUMAKI K. Aberrant course of the left gastric vein in the human. Possibility of a persistent left portal vein. *Acta anatomica* 1987; 130: 275-279.
82. MIYAZAWA S, WATANABE H, MIYAJI C, HOTTA O, ABO T. Leukocyte accumulation and changes in extra-renal organs during renal ischemia reperfusion in mice. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 269-278.
83. MOORE KW, DE WAAL MR, COFFMAN RL, O'GARRA A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
84. NAKAYAMA K, HIROTA K. Experiences of about 3000 cases with cancer of oesophagus and cardia. *Aust N Z J Surg* 1962; 31: 222-230.
85. NOVAH G. Observações sobre a ramescência da artéria gástrica esquerda e particularmente da artéria transversa (ramo esofagocardiobulboso anterior). *Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 1950; 25: 189-255.
86. OLIVER JA. Potassium channels and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1255-1257.
87. OURIEL K. Acute limb ischemia. In: RUTHERFORD RB *et al.* *Vascular Surgery*, 4 ed. Philadelphia: Saunders 2000; 813-821.
88. PATEL A, KALEYA RN, SAMMARTANO RJ. Pathophysiology of mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 31-41.
89. PELLEGRINI JD, PUYANA JC, LAPCHAK PH, KODYS K, MILLER-GRAZIANO CL. A membrane TNF- α /TNFR ratio correlates to MODS score and mortality. *Shock* 1996; 6: 389-396.

90. PERRY MO. Oxygen free radicals scavengers in acute ischemia and reperfusion syndromes. In: ERNERS CB, STANLEY JC. *Current Therapy in Vascular Surgery*. 2ed. Philadelphia: Decker 1991; 600-604.
91. PETROIANU A, ALBERTI LR, VASCONCELLOS LS. Allogenic and autologous ovarian orthotopic transplantation without a vascular pedicle: Morphological, endocrinological and natural pregnancy assessment. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 24-31.
92. PETROIANU A, CAVALCANTE AMT, PEREYRA WJF, SANTOS BMR. Tensão de ruptura dos órgãos que constituem o tubo digestório com e sem o uso de corticóide em camundongos. *Rev Col Bras Cir* 1999; 27: 69-72.
93. PETROIANU A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A, editor. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 185-190.
94. PETROIANU A, ROCHA CG, ALBERTI LR, DA COSTA AMC. Estudo morfológico e microscópico da gastrite cáustica em ratos. *Rev Col Bras Cir* 2001; 28: 404-407.
95. RIBEIRO ME, YOSHIDA WB. Lesões intestinais decorrentes de isquemia e reperfusão: fisiopatologia e modelos experimentais. *J Vasc Bras* 2005; 4: 183-194.
96. RICHARDSON JD, AUST JB. Gastric desvascularization: a useful salvage procedure for massive hemorrhagic gastritis. *Ann Surg* 1977; 185: 649-655.
97. RITTENHOUSE M, McFEE AS, AUST JB. Gastric desvascularization; an alternate approach to the surgical treatment of the massive diffuse hemorrhage from gastritis. *South Med J* 1976; 69: 892-899.
98. RODGERS JB. Infartation of the gastric remnant following subtotal gastrectomy. *Arch Surg* 1966; 92: 917-922.

99. ROOT HD.: The way we were: 1989 presidential address, American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 1990; 30: 1309-1315.
100. ROSEMBLUN JD, BOYLE CM, SCHWARTZ LB. Circulação mesentérica; anatomia e fisiologia. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997; 295-311.
101. ROUMEN RM, REDL H, SCHLAG G, ZILOW G, SANDTNER W, KOLLER W, HENDRIKS T, GORIS RJ. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med* 1995; 23: 474-480.
102. SCHAWRTZ DR, MALHOTRA A, FINK MP. Cytopathic hypoxia in sepsis: An overview. *Sepsis* 1999; 2: 279-289.
103. SCHEIN M, SAADIA R. Postoperative gastric ischemia. *Brit J Surg* 1989; 76: 844-848.
104. SCHULTZ RD. Collateral circulation of the stomach. In: STRANDNESS, D.E. Collateral circulation in clinical surgery. W. B. Philadelphia, Saunders, 1969; 462-472.
105. SHOEMAKER WC, APPEL PL, KRAM HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117-1120.
106. SPAPEN H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *Anat Record* 2008; 291: 714-720.
107. SPRONK PE, ZANDSTRA DF, INCE C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004; 8: 462-468.
108. STALLARD DJ, TU RK, GOULD MJ, POZNIAK MA, PETERSEN JC. Minor vascular anatomy of the abdomen and pelvis: a CT atlas. *Radiographics* 1994; 14: 493-513.

109. STONEY RJ, CUNNINGHAM CG. Acute mesenteric ischemia. *Surgery*. 1993;114: 489-490.
110. TAMAYO L. Bloqueo de los canales de potasio em el shock séptico, ¿ otra esperanza perdida? *Med Intensiva* 2007; 31: 251-7.
111. TANNER NC. Chronic and recurrent volvulus of the stomach. *Am J Surg* 1968; 115: 105-109.
112. TAYLOR TV. Lesser curve superficial seromyotomy. *Brit J Sur* 1993; 36: 251-254.
113. TEODORCZYK-INJEYAN JA, CEMBRZYNSKA-NOWAK M, LALANI S, PETERS WJ, MILLS GB. Immune deficiency following thermal trauma is associated with apoptotic cell death. *J Clin Immunol* 1995; 15: 318-328.
114. THOMAS DM, LANGFORD RM, RUSSEL RGG, LE QUESNE LP. The anatomical basis for gastric mobilization in total oesophagectomy. *Br J Surg* 1979; 66: 230-233.
115. TITHERADGE, M.A. Nitric oxide and septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411:436-455.
116. TRAN DD, GROENEVELD AB, VAN DER MEULEN J, NAUTA JJ, STRACK VAN SCHIJNDEL RJ, THIJS LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-479.
117. TRAPIELLO NETO V, SANTOS BMR, PETROIANU A, BARBOSA AJA. Alterações da mucosa gástrica na gastrojejunostomia isoperistáltica e anisoperistáltica em rato. *Arq Gastroenterol* 1999; 36: 94-98.
118. UDASSIN B, NISSAN S, LERNAU OZ, VINOGRAD I, GOLBERG MD. Gastric desvascularization. An emergency treatment for hemorrhagic gastritis in neonate. *J Ped Surg* 1983; 18: 579-580.

119. VOLK HD, REINK P, DÖCKE WD. Immunostimulation with cytokines in patients with “immunoparalysis”. In: Immune response in critically ill. MARSHALL JC, COHEN J. (Eds). Berlin, Springer-Verlag 1999; 393-404.
120. VON HANWEHR R, SMITH M-L, SIESJO BK. Extra- and intracellular pH during near-complete forebrain ischemia in the rat. *Neurochem* 1986; 46: 331-339.
121. VORONKIN GV, GUGUSHVILL LL, PODOISKI AE. The anatomy of intracorporal blood-vascular system and segmental structure of stomach. In: International congress of anatomist Leningrad. Moscow, 1970.
122. WANG P, BA ZF, CHAUDRY IH. Hepatocellular dysfunction occurs earlier than the onset of hyperdynamic circulation during sepsis. *Shock* 1995, 3: 21-26.
123. WELBOURN CRB, GOLDMAN G, PETERSON JS, VALERI CR, SHEPRO D, HECHTMAN HB. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: central role of neutrophils. *Br J Surg* 1991; 78: 651-655.
124. YOVANOVITCH BY. Contribution à l'étude de la nécrose ischémique du moignon après gastrectomie subtotale. *Ann Cir* 1960; 14: 261-264.
125. YOSHIDA WB. Fisiopatologia da isquemia e reperfusão. IN: Doenças Vasculares Periféricas. 2002; 3 ed, v 1, 254-258.
126. ZALOGA GP: Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 251–262.
127. ZEPPA R. In discussion of: Gastric desvascularization, a useful salvage procedure for massive hemorrhagic gastritis. *Ann Surg* 1977; 185: 655.

10. APÊNDICE

Tabela 10 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 1 (Controle)

Coelho→	C1	C2	C3	C4	C5
Eritrócitos	6,91	6,81	7,89	7,40	7,89
Hemoglobina	13,0	13,7	14,2	13,8	14,4
Hematócrito	35	37	39	37	39
VCM	50,65	54,3	49,4	50	49,4
HCM	18,8	20,1	18,1	18,7	18,3
CHCM	37,14	37,02	36,4	37,3	36,9
Plaquetas	319.000	466.000	452.000	330.000	610.000
Leucócitos	9.180	11.800	13.900	8.750	13.500
Segmentados	367	1.298	1.112	175	2.565
Linfócitos	8.537	10.266	12.649	8.312	10.395
Monócitos	275	-	139	262	405
Eosinófilos	-	236	-	-	135
Basófilos	-	-	-	-	-
Bastonetes	-	-	-	-	-

-- células não visualizadas

VCM – Volume Corpuscular Médio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

CHCM – Concentração média de hemoglobina corpuscular

Tabela 11 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho→	1		2		3		5		6	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Eritrócito	6,35	6,12	7,10	6,73	7,42	6,25	7,44	7,49	7,92	7,80
Hemoglobina	11,7	11,1	13,9	13,2	14,2	12,2	13,4	13,4	14,2	13,60
Hematócrito	32	30	37	37	39,0	33	37,0	37,0	37,0	37,0
VCM	50,3	49	52,1	54,9	52,5	52,8	53,0	52,0	51,0	50,0
HCM	18,4	18,1	19,6	19,6	19,1	19,6	18,0	17,9	17,9	17,4
CHCM	36,5	37	37,5	35,6	36,41	36,9	33,8	34,1	35,3	35,0
Plaquetas (x 1000)	282	317	560	410	375	178	281,6	462	614	112
Leucócitos	7310	3980	12900	9360	11300	9870	10300	2760	14100	8440
Neutrófilos	1608	2109	129	5522	4294	4935	1545	526	1410	2954
Linfócitos	5410	1473	12255	2715	5763	4639	7931	2153	12549	5064
Monócitos	146	199	258	468	1017	99	515	28	141	85
Eosinófilos	146	80	258	281	226	198	206	26	-	338
Basófilos	-	119	-	375	-	-	103	26	-	-
Bastonetes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-- células não visualizadas

VCM – Volume Corpuscular Médio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

CHCM – Concentração média de hemoglobina corpuscular

OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 12 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho→	7		8		9		10		11	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Eritrócito	6,43	6,11	6,15	6,32	7,33	8,33	7,42	7,13	7,86	7,41
Hemoglobina	12,4	11,8	12,0	12,5	15,2	15,2	14,5	13,7	14,3	13,1
Hematócrito	35	32	31,0	31,0	37,0	39,0	38,0	36,0	40,0	36,0
VCM	54,4	52,3	50,4	49,0	50,4	46,8	53,00	53,0	50,0	50,0
HCM	19,2	19,2	19,5	19,7	20,8	18,3	19,60	19,3	118,2	17,6
CHCM	35,4	36,8	38,7	40,3	41,0	38,9	37,2	36,6	36,4	35,1
Plaquetas (x 1000)	449	359	270	121	435	406	591	476	426	357
Leucócitos	12900	8450	11700	8000	11800	11700	12000	6820	13800	7760
Neutrófilos	645	2620	351	1600	2714	3393	840	3956	4830	5432
Linfócitos	11481	5408	10530	6000	8614	6552	9720	1705	8280	2250
Monócito	129	253	351	-	-	468	360	136	414	78
Eosinófilos	646	169	468	400	236	1170	1080	1023	-	-
Basófilos	-	-	-	-	354	117	-	-	276	-
Bastonetes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-- células não visualizadas

VCM – Volume Corpuscular Médio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

CHCM – Concentração média de hemoglobina corpuscular

Tabela 13 – Valores individuais de hemograma e leucograma dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho→	12		13		14		15		16	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Eritrócitos	6,90	*	7,55	7,94	8,0	*	7,48	5,12	6,92	6,33
Hemoglobina	13,5	*	13,1	12,8	14,1	*	13,2	9,2	12,6	11,8
Hematócrito	36,0	*	38,0	39,0	41,0	*	36,0	26,0	35,0	32
VCM	52,1	*	50,3	49,1	51,2	*	48,1	50,7	50,5	50,5
HCM	19,5	*	17,4	16,1	17,7	*	17,6	17,9	18,2	18,7
CHCM	37,5	*	34,4	32,8	34,3	*	36,6	35,3	36,0	36,8
Plaquetas (x 1000)	266	162	791	369	187	154	773	415	674	242
Leucócitos	10800	5900	9610	8060	11400	6600	7950	17100	12800	6600
Neutrófilos	2052	2655	1826	4997	2508	1650	1749	12312	2688	2508
Linfócitos	8316	2596	7592	2499	8208	4554	5724	3933	8448	3498
Monócitos	432	118	96	403	456	198	159	684	640	264
Eosinófilos	-	531	95	162	228	199	318	171	1024	264
Basófilos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	330
Bastonetes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* material coagulado

-- células não visualizadas

VCM – Volume Corpuscular Médio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

CHCM – Concentração média de hemoglobina corpuscular

Tabela 14 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, uréia e creatinina, dos animais do Grupo 1 (Controle)

Coelho	ALT	AST	PT	Albumina	BBI	BBD	Ureia	Creat
C1	102	38	7,3	3,8	0,07	0,29	43	2,0
C2	80	30	6,2	3,8	0,01	0,25	41	1,8
C3	85	28	6,1	3,2	0,13	0,17	36	1,5
C4	93	38	6,4	3,8	0,27	0,26	43	1,5
C5	99	37	7,2	3,9	0,44	0,3	33	1,5
Média	91,8	34,20	6,64	3,7	0,18	0,25	39,2	1,66
EP	9,25	4,81	0,57	0,28	0,17	0,5	4,49	0,23

ALT – Alanina aminotransferase
 AST – Aspartato aminotransferase
 PT – Proteínas totais
 BBI – Bilirrubina indireta
 BBD – Bilirrubina direta

Tabela 15 – Valores individuais de cálcio, potássio, lactato, FA, amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 1 (Controle)

Coelho	Cálcio	Potássio	Lactato	FA	Amilase	Lipase	CK	GGT
C1	13,9	4,41	41,77	61	301	102,03	1100	4,9
C2	14,9	4,69	45,24	162	199	65,88	1000	8,1
C3	14,8	5,27	28,44	119	233	78,74	650	3,5
C4	15,7	5,65	41,3	75	244	63,73	1350	6,6
C5	14,5	4,83	50,55	105	226	77,31	1800	4,7
Média	14,7	4,97	41,46	104,4	240,6	77,53	1180	5,56
EP	0,65	0,49	8,16	39,62	37,62	15,23	428,1	1,79

FA – Fosfatase alcalina
 CK – Creatinina quinase
 GGT – Gama-glutamil transpeptidase

Tabela 16 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

coelho	ALT		AST		PT		Albumina		BBI		BBD	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	117	166	44	3	7,7	6,6	4,1	2,9	0,34	0,25	0,23	0,18
2	155	140	40	38	9,4	7,3	4,3	3,8	0,43	0,42	0,33	0,31
3	148	190	25	20	9,0	6,8	4,4	3,2	0,53	0,40	0,39	0,29
5	105	150	39	23	8,6	7,0	4,1	3,5	0,46	0,74	0,26	0,23
6	154	148	14	17	7,6	6,6	4,0	3,0	0,95	0,82	0,09	0,02
Média	135,8	158,8	32,4	20,2	8,46	6,86	4,18	3,28	0,54	0,52	0,26	0,20
EP	23,18	19,82	12,5	12,55	0,79	0,29	0,16	0,37	0,23	0,27	0,11	0,11

ALT – Alanina aminotransferase
 AST – Aspartato aminotransferase
 PT – Proteínas totais
 BBI – Bilirrubina indireta
 BBD – Bilirrubina direta
 OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 17 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

coelho	Ureia		Creatinina		Cálcio		Potássio		Lactato		FA	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	52	80	1,5	3,2	12,6	10,1	5,41	4,05	72,38	82,10	119	135
2	49	68	1,0	1,3	16,8	14,5	4,81	6,08	81,34	59,79	117	112
3	49	66	1,2	3,0	14,0	12,9	5,38	5,17	106,47	89,06	106	120
5	47	41	1,9	1,5	13,2	11,3	4,10	4,52	51,62	51,00	94	86
6	52	62	1,7	2,5	15,2	14,9	6,19	4,07	93,52	63,33	61	71
Média	49,8	63,4	1,46	2,3	14,36	12,74	5,17	4,92	81,06	69,05	99,4	104,8
EP	2,16	14,2	0,36	0,86	1,67	2,05	0,77	1,14	20,87	15,93	23,67	25,93

FA – Fosfatase alcalina

OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 18 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 2 (3 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho	Amilase		Lipase		CK		GGT	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1	303	360	57,0	70,16	1150	15050	14	10,6
2	257	286	80,60	65,88	4650	27300	4,7	3,4
3	340	515	62,02	88,60	4500	37300	3,0	10,0
5	326	467	46,59	55,16	2450	8900	5,9	4,9
6	393	633	75,16	78,17	4450	30900	1,9	3,1
Média	323,8	452,2	64,47	71,59	3500	23890	5,9	6,4
EP	49,87	135,06	13,94	12,62	1630,18	11655	4,78	3,63

CK – Creatinina quinase

GGT – Gama-glutamil transpeptidase

OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 19 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

coelho	ALT		AST		PT		Albumina		BBI		BBD	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
7	143	223	43	12	7,3	6,0	4,1	3,4	0,28	1,17	0,39	0,49
8	102	125	34	↓	6,7	6,4	3,6	3,6	0,92	1,08	0,95	1,06
9	107	171	33	39	7,3	6,7	3,5	3,1	0,05	0,44	0,52	0,89
10	115	110	47	9	7,8	6,5	3,6	3,8	1,94	1,90	0,19	0,14
11	111	126	44	610	7,9	6,4	3,8	3,6	1,61	1,88	0,25	0,20
Média	115,6	151	40,2	138	7,4	6,4	3,72	3,5	0,96	1,29	0,46	0,55
EP	16,05	46,27	6,3	264,1	0,47	0,25	0,23	0,26	0,81	0,61	0,30	0,40

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

PT – Proteínas totais

BBI – Bilirrubina indireta

BBD – Bilirrubina direta

↓- valor baixo (não medido pelo aparelho)

Tabela 20 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

coelho	Ureia		Creatinina		Cálcio		Potássio		Lactato		FA	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
7	52	84	1,6	2,5	13,2	12,5	5,31	4,07	69,43	90,35	136	147
8	47	87	1,3	2,0	13,2	12,6	4,07	4,08	46,68	87,47	124	150
9	45	44	1,7	1,5	12,8	13,3	4,27	2,55	46,17	73,29	113	127
10	41	64	1,5	3,7	14,9	12,4	6,26	3,77	54,90	61,51	219	160
11	39	40	1,6	2,1	13,5	12,4	3,57	3,31	56,91	35,61	116	106
Média	44,8	63,8	1,54	2,36	15,52	12,64	4,69	3,55	54,81	69,6	141,6	138
EP	5,11	21,8	0,15	0,82	0,81	0,38	1,08	0,64	9,47	22,3	44,17	21,5

FA – Fosfatase alcalina

Tabela 21 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 3 (6 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho	Amilase		Lipase		CK		GGT	
	A	B	A	B	A	B	A	B
7	288	306	80,02	87,17	2350	23250	4,7	6,8
8	317	514	81,45	122,90	1750	21800	8,9	4,2
9	208	204	50,73	82,88	1850	24450	4,9	3,4
10	190	296	148,8	249,22	1750	15900	3,0	8,1
11	199	579	106,17	206,92	2550	23400	5,3	7,0
Média	240,4	379,8	93,31	159,8	2050	21760	5,36	5,9
EP	57,95	158,9	36,42	74,6	374,1	3409	2,16	2,0

CK – Creatinina quinase

GGT – Gama-glutamil transpeptidase

Tabela 22 – Valores individuais de ALT, AST, PT, Albumina, BBD, BBI, dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

coelho	ALT		AST		PT		Albumina		BBI		BBD	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
12	120	12	51	80	7,0	5,6	4,2	2,0	1,43	1,58	0,23	0,39
13	95	2	39	600	7,0	5,3	2,3	1,8	1,10	0,95	0,17	0,19
14	85	49	55	1	6,1	5,7	2,0	2,8	0,65	1,34	0,13	0,47
15	71	3	29	3100	6,2	5,1	2,6	2,4	0,30	4,64*	0,18	0,37
16	113	109	50	100	7,0	6,1	2,4	3,1	0,86	1,15	0,18	0,28
Média	96,8	35,0	44,8	776,2	6,6	5,56	2,7	2,42	0,87	1,93	0,18	0,34
EP	20,05	45,6	10,63	1320,4	0,47	0,38	0,86	0,54	0,43	1,53	0,03	0,10

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

PT – Albumina

BBI – Bilirrubina indireta

BBD – Bilirrubina direta

* - valor superior à média do grupo

Tabela 23 – Valores individuais de ureia, creatinina, cálcio, potássio, lactato e FA, dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

	Ureia		Creatinina		Cálcio		Potássio		Lactato		FA	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
12	34	86	1,7	2,1	14,40	6,8	4,77	6,26	53,92	93,32	127	550
13	47	89	1,3	2,2	8,3	7,3	3,19	5,36	40,08	77,64	136	283
14	42	61	1,7	1,6	7,5	10,5	4,02	5,60	33,17	64,35	92	72
15	37	91	1,1	1,9	11,1	14,6	6,22	6,50	44,64	82,24	180	405
16	38	45	1,3	1,6	12,2	9,6	5,43	4,40	81,72	36,10	195	140
Média	39,6	74,4	1,42	1,88	10,7	9,76	4,72	5,62	50,70	70,73	146	290
EP	5,03	20,41	0,26	0,27	2,83	3,11	1,18	0,82	18,90	21,96	41,63	194,2

FA – Fosfatase alcalina

Tabela 24 – Valores individuais de amilase, lipase, CK e GGT dos animais do Grupo 4 (12 horas), antes da operação (A) e após o tempo estabelecido de isquemia (B)

Coelho	Amilase		Lipase		CK		GGT	
	A	B	A	B	A	B	A	B
12	239	470	53,02	238,79	2550	25150	5,3	37,5
13	257	274	62,30	72,74	2450	22450	4,0	10,7
14	245	505	38,87	63,88	850	26800	2,8	12,3
15	193	1149	43,44	155,76	750	43300	4,8	24,2
16	560	319	29,44	27,15	3900	53900	10	3,5
Média	298,8	543,4	45,41	111,6	2100	34320	5,22	17,64
EP	148	352,3	12,70	85,2	1318	13652	2,95	13,36

CK – Creatinina Quinase

GGT – Gama-glutamil transpeptidase

Tabela 25 – Avaliação histológica de estômago, fígado, rins, baço, pâncreas, pulmão e cérebro dos animais do Grupo 1 (Controle)

	Estômago	Fígado	Rins	Baço	Pâncreas	Pulmão	Cérebro
Coelho C1	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR
Coelho C2	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR
Coelho C3	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR
Coelho C4	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR
Coelho C5	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR	SAHR

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 26 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia

COELHO	ESTÔMAGO		
	ANTRO	CORPO	FUNDO
COELHO 1	SAHR	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão
COELHO 2	Mucosa: congestão moderada	Mucosa: congestão moderada. Necrose da metade superficial	Mucosa: congestão moderada. Necrose da metade superficial
COELHO 3	Mucosa: congestão moderada	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão
COELHO 5	SAHR	Mucosa: Congestão. Necrose da metade superficial. Submucosa: congestão	Mucosa: Congestão. Necrose da metade superficial. Submucosa: congestão
COELHO 6	SAHR	Mucosa: Congestão. Necrose da metade superficial.	Mucosa: Congestão acentuada. Necrose da metade superficial. Muscular: áreas de necrose

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 27 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 3 (6 horas), após o tempo estabelecido de isquemia

COELHO	ESTÔMAGO		
	ANTRO	CORPO	FUNDO
COELHO 7	SAHR	Mucosa: Necrose da metade superficial. Congestão e hemorragia Submucosa: Áreas de necrose. Congestão e hemorragia	Mucosa: Necrose da metade superficial. Congestão e hemorragia Submucosa: Áreas de necrose. Congestão e hemorragia
COELHO 8	SAHR	Mucosa: congestão moderada Necrose da metade superficial	Mucosa: congestão moderada Necrose da metade superficial
COELHO 9	Mucosa: Necrose da metade superficial Submucosa: congestão de vasos	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão	Mucosa: necrose da metade superficial Submucosa: congestão Muscular: congestão
COELHO 10	SAHR	Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose total. Muscular: Necrose de coagulação	Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose total. Muscular: Necrose de coagulação
COELHO 11	SAHR	Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose total. Muscular: Necrose de coagulação	Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose total. Muscular: Necrose de coagulação

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 28 – Avaliação histológica do estômago (antro, corpo e fundo) dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia

COELHO	ESTÔMAGO		
	ANTRO	CORPO	FUNDO
COELHO 12	<p>Mucosa: Congestão pequena. Muscular: Congestão pequena. Serosa: Deposição de fibrina</p>	<p>Mucosa: Necrose da metade superficial. Edema e congestão intensos. Submucosa: Edema intenso Muscular: Congestão. Necrose. Deposição de fibrina e PMN Serosa: deposição de fibrina e PMN</p>	<p>Mucosa: Necrose total. Edema e congestão intensos. Submucosa: Congestão e edema intensos. Muscular: Congestão e sinais de necrose.</p>
COELHO 13	<p>Mucosa: Congestão pequena. Muscular: Congestão pequena. Serosa: Deposição de fibrina</p>	<p>Mucosa: congestão intensa. Necrose total. Submucosa: Edema intenso Serosa: deposição de fibrina e PMN</p>	<p>Mucosa: congestão intensa. Necrose total. Submucosa: Edema intenso Serosa: deposição de fibrina e PMN</p>
COELHO 14	<p>Mucosa: Necrose da metade superficial Muscular: Presença de PMN Serosa: Deposição de fibrina</p>	<p>Mucosa: necrose da metade superficial. Congestão e hemorragia intensas. Submucosa: Edema intenso Muscular: necrose</p>	<p>Mucosa: necrose da metade superficial. Congestão e hemorragia intensas. Submucosa: Edema intenso Muscular: necrose</p>
COELHO 15	<p>Mucosa: Congestão e hemorragia Submucosa: Edema</p>	<p>Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose da metade superficial. Submucosa: Edema e congestão. Muscular: Congestão</p>	<p>Mucosa: Congestão e hemorragia. Necrose da metade superficial. Submucosa: Edema e congestão. Muscular: Áreas de necrose</p>
COELHO 16	SAHR	<p>Mucosa: Necrose da metade superficial. Hemorragia Submucosa: Edema e hemorragia. Muscular: Necrose de coagulação, congestão, depósito de fibrina e PMN's. Serosa: deposição de fibrina e PMN</p>	<p>Mucosa: Necrose da metade superficial. Hemorragia Submucosa: Edema e hemorragia. Muscular: Necrose de coagulação, congestão, depósito de fibrina e PMN's. Serosa: deposição de fibrina e PMN</p>

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 29 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	FÍGADO	BAÇO	PÂNCREAS	RINS
COELHO 1	Degeneração hidrópica vacuolar moderada na região centro-lobular (++) Dilatação e congestão moderada de vasos	Congestão intensa Focos de hemorragia na polpa vermelha	SAHR	Sinais de degeneração hidrópica/vacuolar de túbulos renais da região cortico-medular Vasos dilatados
COELHO 2	Degeneração hidrópica vacuolar moderada na região centro-lobular (++) Dilatação e congestão moderada de vasos	SAHR	SAHR	Sinais de degeneração hidrópica/vacuolar de túbulos renais da região cortico-medular Vasos dilatados
COELHO 3	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (+++) Dilatação e congestão moderada de vasos Necrose hepatocelular	Congestão intensa Focos de hemorragia na polpa vermelha	SAHR	Sinais de degeneração hidrópica/vacuolar de túbulos renais da região cortico-medular Vasos dilatados
COELHO 5	Degeneração hidrópica vacuolar pequena na região centro-lobular (+) Dilatação e congestão moderada de vasos	SAHR	SAHR	Sinais de degeneração hidrópica/vacuolar de túbulos renais da região cortico-medular Vasos dilatados
COELHO 6	Degeneração hidrópica vacuolar pequena na região centro-lobular (+) Dilatação e congestão moderada de vasos	SAHR	SAHR	Sinais de degeneração hidrópica/vacuolar de túbulos renais da região cortico-medular Vasos dilatados

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes
OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 30 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 3 (6 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	FÍGADO	BAÇO	PÂNCREAS	RINS
COELHO 7	Degeneração hidrópica vacuolar moderada região centro-lobular (++) Dilatação e congestão moderada de vasos	SAHR	SAHR	Parênquima: SAHR Vasos dilatados e c/ pouco sangue
COELHO 8	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (+++) Dilatação e congestão moderada de vasos	Congestão intensa e difusa da polpa vermelha	SAHR	Parênquima: SAHR Vasos dilatados e c/ pouco sangue
COELHO 9	Degeneração hidrópica vacuolar moderada região centro-lobular (++) Dilatação e congestão moderada de vasos	Congestão intensa e difusa da polpa vermelha	SAHR	Parênquima: SAHR Vasos dilatados e c/ pouco sangue
COELHO 10	Degeneração hidrópica vacuolar pequena na região centro-lobular (+). Vasos dilatados e vazios	Parênquima: SAHR Depósito de PMN e fibrina na cápsula	Deposição de PMN e fibrina na gordura peri-pancreática (+)	Parênquima: SAHR Vasos dilatados e c/ pouco sangue
COELHO 11	SAHR	Parênquima: SAHR Depósito de PMN e fibrina na cápsula	Deposição de PMN e fibrina na gordura peri-pancreática (+)	Parênquima: SAHR Vasos dilatados e c/ pouco sangue

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 31 – Avaliação histológica do fígado, baço, pâncreas e rins dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	FÍGADO	BAÇO	PÂNCREAS	RINS
COELHO 12	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (++++) Dilatação e congestão moderada de vasos Extensas áreas de necrose	Congestão intensa da polpa vermelha Depósito de fibrina na cápsula	Deposição de PMN e congestão da gordura peri-pancreática (++) Pequeno infiltrado de PMN no parênquima	SAHR
COELHO 13	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (++++) Dilatação e congestão moderada de vasos Extensas áreas de necrose Infiltrado de PMN	Congestão pequena da polpa vermelha Depósito de fibrina na cápsula	Deposição de PMN e congestão da gordura peri-pancreática (++) Pequeno infiltrado de PMN no parênquima	SAHR
COELHO 14	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (++++) Dilatação e congestão moderada de vasos Extensas áreas de necrose Infiltrado de PMN	Congestão intensa da polpa vermelha Áreas de hemorragia no parênquima Depósito de fibrina na cápsula	Deposição de PMN na gordura peri-pancreática (+)	SAHR
COELHO 15	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (++++) Dilatação e congestão moderada de vasos Extensas áreas de necrose Infiltrado de PMN	SAHR	SAHR	SAHR
COELHO 16	Degeneração hidrópica vacuolar intensa na região centro-lobular (+++) Dilatação e congestão moderada de vasos Extensas áreas de necrose Infiltrado de PMN	Congestão intensa da polpa vermelha Depósito de fibrina na cápsula	Deposição de PMN e congestão da gordura peri-pancreática (++) Pequeno infiltrado de PMN no parênquima	SAHR

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 32 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	PULMÃO	CÉREBRO
COELHO 1	SAHR	SAHR
COELHO 2	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 3	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 5	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 6	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

OBS: coelho 4 morreu e por isso foi retirado do estudo

Tabela 33 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 2 (3 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	PULMÃO	CÉREBRO
COELHO 7	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 8	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 9	----- (material não coletado)	SAHR
COELHO 10	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral pequeno
COELHO 11	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral pequeno

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes

Tabela 34 – Avaliação histológica do pulmão e cérebro dos animais do Grupo 4 (12 horas), após o tempo estabelecido de isquemia.

COELHO	PULMÃO	CÉREBRO
COELHO 12	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral discreto
COELHO 13	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral pequeno
COELHO 14	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral pequeno
COELHO 15	Áreas de hiperinsuflação alveolar	SAHR
COELHO 16	Áreas de hiperinsuflação alveolar	Sinais de edema cerebral pequeno

SAHR – Sem alterações histológicas relevantes