

Desenvolvimento de um novo modelo experimental de síndrome do compartimento abdominal

Developing a new experimental model of abdominal compartment syndrome

RICARDO ANTÔNIO CORREIA LIMA, TCBC-RJ¹; ALBERTO SCHANAIDER, TCBC-RJ²; MARIA CRISTINA EBOLE SANTANA³; MARIANA GENUÍNO DE OLIVEIRA⁴; VERA LUIZA CAPELOZZI⁵; PATRICIA RIEKEN MACEDO ROCCO⁶

R E S U M O

Objetivo: Este artigo objetiva descrever um modelo experimental, inédito, que mimetiza a síndrome do compartimento abdominal (SCA). **Métodos:** Foram utilizados 20 ratos distribuídos aleatoriamente em quatro grupos. Para simular a SCA foi induzida hipertensão intra-abdominal (HIA) através da inserção de curativo cirúrgico algodoado (Zobec®) de 15x15cm (pressão intra-abdominal constante e igual a 12mmHg) associada à hipovolemia induzida através da retirada de sangue, mantendo-se a pressão arterial média (PAM) em torno de 60mmHg (HIPO). Para dissociar os efeitos da HIA daqueles induzidos pela hipovolemia *per se*, dois outros grupos foram analisados: aquele com somente HIA e outro com hipovolemia. O grupo Simulação (*sham*) foi submetido ao mesmo procedimento cirúrgico anteriormente realizado; entretanto, os níveis de pressão intra-abdominal e PAM se mantiveram iguais a 3mmHg e 90mmHg, respectivamente. **Resultados:** Ao analisar o impacto da HIA sobre o intestino delgado, constataram-se necrose das vilosidades, congestão e infiltração neutrofílica. A hipovolemia induziu somente inflamação e edema do vilo. Entretanto, a associação de HIA e HIPO induziu, além de piora dos parâmetros supracitados, ao infarto hemorrágico. **Conclusão:** O presente modelo foi eficiente em induzir SCA expressa pelas repercussões encontradas no intestino delgado.

Descritores: Cavidade abdominal. Hipovolemia, Procedimentos cirúrgicos operatórios. Epidemiologia experimental. Ratos.

INTRODUÇÃO

A escalada de conflitos no Século XXI, concomitantemente ao aumento significativo da violência, acarretou aumento na gravidade dos traumas e resultou em crescente número de intervenções cirúrgicas, em pacientes com instabilidade hemodinâmica, dentre as quais a operação para o controle do dano. Tal operação consiste na realização de manobras capazes de salvar vidas em condições críticas e que visam a abreviar o ato cirúrgico antes do momento em que o risco de morte ultrapassa o benefício do procedimento, através do controle da hemorragia, do impedimento à saída de conteúdo intestinal, postergando-se ressecções, suturas e reconstruções viscerais¹.

Com o advento deste procedimento cirúrgico houve um aumento na incidência da síndrome de compartimento abdominal e, como consequência, da necessidade da monitorização da pressão intra-abdominal. Isto per-

mitiu, durante a última década, que os sinais e sintomas da hipertensão intra-abdominal e da síndrome de compartimento abdominal fossem descritos após diferentes procedimentos cirúrgicos e também reconhecidos como uma condição prevalente entre pacientes não cirúrgicos, nas Unidades de Terapia Intensiva^{2,3}.

Uma vez que não é possível estudar a síndrome de compartimento abdominal mediante estudos duplos cegos prospectivos controlados com pacientes, faz-se necessário o desenvolvimento de modelos experimentais que simulem esta síndrome, isto é, nos quais haja possibilidade de associação de agentes etiológicos, a exemplo da hipertensão intra-abdominal (HIA) associada à hipovolemia.

Para o desenvolvimento de modelos de HIA usualmente insufla-se ar ou líquido. No entanto, a pressão intra-abdominal tende a reduzir com o tempo, minimizando os efeitos deletérios sobre os órgãos abdominais. Logo, com o intuito de simular a HIA humana é fundamental o desen-

Trabalho realizado no Laboratório de Investigação Pulmonar do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho; no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio de Janeiro e no Departamento de Patologia da Universidade de São Paulo, Brasil.

1. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)- Rio de Janeiro-RJ-BR; 2. Professor Titular de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro-RJ-BR; 3. Doutora em Ciências do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Rio de Janeiro-RJ-BR; 4. Mestre em Ciências do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Rio de Janeiro-RJ-BR; 5. Professora do Departamento de Patologia da Universidade de São Paulo- SP-BR; 6. Professora Titular e Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro- Rio de Janeiro-RJ-BR.

volvimento de modelo onde os níveis de pressão intra-abdominal se mantenham constantes. Ademais, há necessidade de se desenvolver um modelo que reproduza, com mais fidedignidade, as alterações morfológicas e fisiopatológicas da síndrome do compartimento abdominal.

Logo, o presente estudo objetivou desenvolver, em ratos, um modelo experimental de hipertensão intra-abdominal associado à hipovolemia, simulando a síndrome do compartimento abdominal.

MÉTODOS

Foram utilizados 20 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*) de ambos os sexos, com peso entre 300-350g, oriundos do Biotério do Laboratório de Investigação Pulmonar do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética de Uso de Animais do Centro de Ciências da Saúde, UFRJ (CEUA-019).

Os animais foram sedados (diazepam 5mg diluído em 5ml de salina e injetado 1ml intraperitoneal) e anestesiados (tiopental sódico 20mg/kg intraperitoneal) com dose suficiente para a manutenção do plano anestésico (supressão do reflexo córneo-palpebral). A cada hora foi aplicado um terço da dose inicial, até o total de três horas.

Os animais foram imobilizados em decúbito dorsal, com os membros anteriores em abdução, a 90 graus em relação ao corpo, e os posteriores estendidos. Realizou-se uma traqueotomia com introdução de uma cânula de polietileno (PE240, Clay-Adams Inc., Nova York, EUA) de 1,5mm de diâmetro interno e 7,5cm de comprimento, fixada na traquéia com fio de algodão 3-0.

Prosseguiu-se com a introdução de um cateter de polietileno PE10 na artéria carótida para indução da hipovolemia e mensuração contínua da pressão arterial média (PAM, SCIREQ, Montreal, Canada).

Seguiu-se a indução de paralisia neuromuscular com brometo de pancurônio (2mg/kg), intravenoso, na veia da cauda, em quantidade suficiente para mantê-la por uma hora, com reaplicação de metade da dose inicial, sempre que necessária.

Os animais foram, então, conectados a um respirador mecânico da marca Servo® i e mantidos em ventilação mecânica por três horas, com os seguintes parâmetros: volume corrente = 8ml/kg; PEEP = 5cm H₂O; frequência respiratória = 80irpm; FiO₂ = 0,4.

Em seguida, foi realizada uma punção abdominal no flanco esquerdo dos animais, pelo método de Seldinger, com um catéter para veia profunda (Cook Inc.) de 20cm de comprimento, 7,5 French e dupla luz, fixado à pele com fio de náilon 4-0. Este catéter foi conectado a um transdutor de pressão (SCIREQ, Montreal, Canada) para medida contínua da pressão intra-abdominal.

Os ratos foram então distribuídos, aleatoriamente, em quatro grupos compostos por cinco animais cada. No grupo HIA, a hipertensão intra-abdominal foi induzida através de laparotomia com incisão xifopubiana, seguida de inserção de um curativo cirúrgico algodoado (Zobec®) de 15x15cm cortado de maneira a cobrir 3/4 da cavidade abdominal. Após a verificação da posição do catéter intra-abdominal, realizou-se medida da pressão intra-abdominal, que deveria se manter em torno de 12mmHg durante todo o experimento, ou seja, por três horas após a síntese da parede abdominal, por planos (Figura 1). No grupo HIPO, realizou-se, inicialmente, laparotomia xifopubiana e manipulação da cavidade sem inserir o curativo cirúrgico. A seguir, retirou-se 1ml de sangue pelo catéter localizado na carótida, em duas etapas (0,5ml + 0,5ml) com intervalo de 10min, com o objetivo de reduzir a PAM a valores de 60mmHg, em contraste aos grupos anteriores, nos quais a PAM se manteve em 90mmHg. Caso a PAM se elevasse após o fechamento da cavidade, retirava-se mais 0,5ml de sangue, com a mesma técnica anteriormente descrita. Quando a pressão decrescia para valores menores do que 60mmHg, o animal era repostado com o sangue armazenado no equipo heparinizado do sistema pressão arterial média, e, em seguida, se necessário, administrado 0,5ml de Ringer Lactato. A pressão intra-abdominal manteve-se em torno de 3mmHg. No grupo HIA-HIPO combinaram-se os procedimentos dos grupos supracitados. Logo, neste caso, a PIA e a PAM mantiveram-se constantes e com valores iguais a 12mmHg e 60mmHg, respectivamente. No grupo Simulação (*sham*), realizou-se laparotomia xifopubiana e manipulação na cavidade abdominal, simulando um inventário, tendo sido verificada a posição do

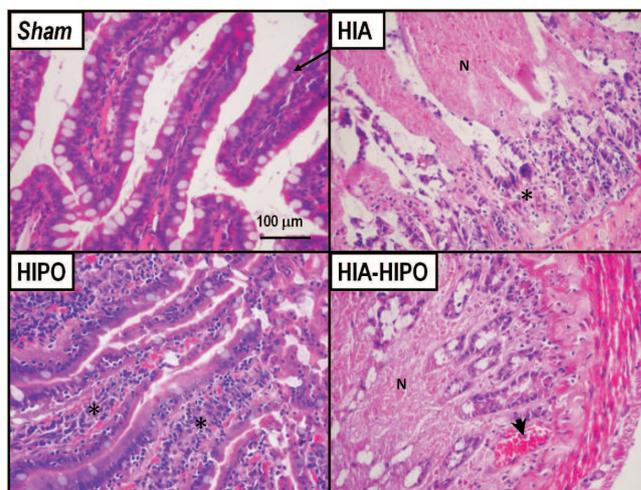


Figura 1 - Fotomicrografia do intestino delgado corada com HE. Aumento 200X. O grupo Simulação/sham exemplifica a arquitetura normal, contrastando com o grupo HIA que apresentou intensa congestão e inflamação da mucosa intestinal. O grupo HIPO revelou congestão (*). No grupo HIA-HIPO, observou-se um total desarranjo da arquitetura vilositária, com infiltrado hemorrágico e necrose acentuada.

catéter intra-abdominal e mensurada a pressão intra-abdominal (próximo a 3mmHg), seguida pela síntese da parede abdominal, por planos, além de punção da carótida somente para monitorização da PAM, sem retirada de sangue.

Após três horas de ventilação mecânica, todos os animais foram heparinizados (0,1ml) e, dez minutos depois, submetidos ao óbito induzido sem dor, através da seção da aorta abdominal e da veia cava. Amostras do intestino delgado foram retiradas, fixadas em formaldeído tamponado a 4%, por 48 horas. Em seguida, o material foi progressivamente desidratado, através de imersão em soluções com concentrações crescentes de etanol, até alcançar 100%. Após a desidratação, o material foi emblocado em parafina, seccionado em cortes de 5µm de espessura e corado com hematoxilina e eosina (HE).

A análise histológica do intestino delgado foi realizada utilizando-se microscópio óptico (BX51, *Olympus Latin America Inc.*, Miami, Flórida, EUA), segundo seus aspectos qualitativos e semiquantitativos. Para a análise descritiva, foi observada toda a superfície da lâmina, compreendendo todas as estruturas do intestino, em aumento de 100 e 400X. Para cada campo, os seguintes parâmetros foram analisados: necrose de vilo, infarto hemorrágico, congestão e presença de células inflamatórias, e utilizou-se um escore semiquantitativo de cinco pontos, baseado na gravidade e graduado como negativo = 0 (intestino delgado normal), 1=1-25%, 2=26-50%, 3=51-75% e 4=76-100%, sendo quantificado 15 campos microscópicos não coincidentes, para cada animal, num total de cinco animais por grupo (aumento 400X).

Os parâmetros histológicos foram comparados através da análise de variância *on ranks* seguido do teste de Dunn. Em todos os testes, o nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$ e $IC = 95\%$).

RESULTADOS

A HIA induziu necrose das vilosidades, congestão e infiltração neutrofílica, sendo a intensidade destas lesões maior do que o grupo Simulação/*sham* ($p < 0,05$). A hipovolemia acarretou somente inflamação e edema de vilosidade. Entretanto, no grupo em que se associou HIA e HIPO, constataram-se alterações histológicas mais inten-

sas para todos os parâmetros estudados quando comparados aos achados do grupo Simulação/*sham* (Figura 1 e Tabela 1). Além disso, houve maior grau de infarto hemorrágico em relação ao grupo HIA, e de necrose de vilo, infarto hemorrágico, e congestão quando comparados aos achados do grupo HIPO ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta um novo modelo de síndrome do compartimento abdominal caracterizado por hipertensão intra-abdominal e hipovolemia que causaram alterações histológicas no intestino delgado caracterizadas por necrose do vilo, infarto hemorrágico, congestão e infiltração neutrofílica.

Na maior parte dos estudos experimentais, a hipertensão intra-abdominal é induzida através de insuflação de ar (ou CO_2), ou administração de líquidos⁴⁻⁶. Todavia, ambas as técnicas precisam da administração constante do substrato para manter os níveis de pressão intra-abdominal (PIA) desejados, porquanto a absorção peritoneal, progressivamente, dilui os seus efeitos bóricos. Novos materiais têm sido propostos, a exemplo de uma gelatina sintética (polissuccinato), apesar de um maior custo, mas que parece ser capaz de manter os níveis da PIA sob condições mais controladas⁷. Schachtrupp *et al.*, em 2007, publicaram revisão sobre diferentes modelos experimentais em síndrome do compartimento abdominal e concluíram que, para se obter uma evidência científica fidedigna, seria necessária a criação de um modelo desta doença que associasse hemorragia ou inflamação a um componente de reanimação volêmica, relacionado ao edema de alças intestinais⁸. Deste modo, o modelo experimental utilizado foi elaborado objetivando-se: 1) Simular a Síndrome do compartimento abdominal através da inserção de um material sólido que causasse a HIA, bem como, mantivesse os níveis tensionais constantes, sem as variações já relatadas, quando era utilizado líquido ou gás associada à hipovolemia; 2) Esclarecer o papel fisiopatológico desempenhado pela hipovolemia isolada ou associada à HIA; e 3) Demonstrar a precocidade das lesões causadas pelo modelo sobre o intestino delgado.

Na análise histológica, cumpre esclarecer que a presença de um pequeno grau de congestão e inflamação

Tabela 1 - Análise semi-quantitativa das alterações histológicas do intestino delgado.

Grupos	Necrose de vilo	Infarto Hemorrágico	Congestão	Células Inflamatórias
SIMULAÇÃO (<i>Sham</i>)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	1 (0 - 1)	1 (1 - 1)
HIA	2 (2 - 2,5)*	0 (0 - 0)	3 (2,75 - 3)*	3 (2,75 - 3,25)*
HIPO	0 (0 - 0)**	0 (0 - 0)	2 (1,75 - 2)*.**	2 (1,75 - 2)*.**
HIA-HIPO	4 (3 - 4)*#†	2 (1,75-3)*#†	4 (3,75 - 4)*†	4 (3 - 4)*†

Os valores representam a mediana de cinco animais (percentis 25%-75%). *Significativamente diferente em relação ao Simulação/*sham* ($p < 0,05$); #HIA-HIPO versus HIA ($p < 0,05$); †HIA-HIPO versus HIPO ($p < 0,05$), ** HIA versus HIPO

no intestino delgado do grupo Simulação/sham ocorreu, provavelmente, em função do trauma da própria laparotomia, seguida de manipulação do conteúdo intestinal. A hipovolemia acarretou, por si só, congestão e infiltração neutrofílica e que podem estar relacionadas à redução da perfusão intestinal.

No grupo HIA foram constatadas necrose das vilosidades, congestão, e inflamação. Nesse contexto, Toens *et al.*⁴, em modelo suíno, também encontraram grave dano à mucosa intestinal, embora tenham utilizado uma pressão intra-abdominal de 30mmHg, por um período de 24 horas, mantida com uso da insuflação de CO₂. Certamente, as consequências dos níveis de PIA sobre o intestino são variáveis dependendo da espécie animal, uma vez que a complacência da parede abdominal é variável, isto é, muito maior no rato do que no porco, sugerindo que as consequências de 12mmHg sejam muito mais deletérias em ratos do que em porcos. Samel *et al.*⁹ utilizaram um marcador fluorescente para quantificar a perfusão tecidual no trato gastrointestinal, e descreveram, em ratos submetidos à hipertensão intra-abdominal (10 a 15mmHg com insuflação gasosa), queda da perfusão capilar funcional, da velocidade das hemácias, além da diminuição do diâmetro dos capilares e do fluxo sanguíneo, sugerindo disfunção progressiva da microcirculação da mucosa. Similarmente, Olofsson *et al.*, em 2009, observaram que a redução da microcirculação na camada seromuscular do delgado é inversamente proporcional à pressão intra-abdominal administrada⁶. Em sua conclusão, os autores relataram que, mesmo na vigência de hipertensão intra-abdominal, o fluxo sanguíneo na mucosa do delgado, embora reduzido, pareceu estar preservado, quando comparado a outros leitos microvasculares, provavelmente pela rápida difusão

do conteúdo gasoso. Isto ratifica a necessidade de modelos experimentais com outros agentes causais, além do uso da insuflação com gás, capazes de sustentar um quadro de hipertensão intra-abdominal.

Não obstante a importância da resposta microcirculatória à liberação de mediadores humorais no trauma, entende-se que a necrose de vilo, observada após três horas de hipertensão abdominal, deve-se, também, à agressão pela compressão mecânica, em face destas vísceras estarem em contato direto com o sistema gerador da hipertensão.

Lou *et al.* avaliaram os efeitos da hipertensão intra-abdominal isolada e associada à sepse, no intestino de ratos, demonstrado pela lesão às células intersticiais de Cajal e constataram desordens na ritmicidade peristáltica do intestino¹⁰. A combinação de sepse e HIA causou mais lesões intestinais quando comparadas com àquelas oriundas de cada agente traumático isolado. As pesquisas sobre os efeitos da HIA sobre a mucosa intestinal, com frequência associam outro mecanismo agressor, a exemplo da sepse. O mesmo ocorre com a hipovolemia. Não houve, de nossa parte, a intenção de aduzir esta variável infecciosa, porquanto de instalação um pouco mais tardia, fugindo ao escopo de uma avaliação precoce do contexto da Síndrome do Compartimento Abdominal. Todavia, é digno de nota que, tais associações etiológicas, habitualmente resultam em um maior comprometimento intestinal.

Em conclusão, o presente modelo experimental foi capaz de produzir, em ratos, as condições clínico-cirúrgicas para o estudo da Síndrome do Compartimento Abdominal. Além disso, observaram-se alterações histopatológicas precoces sobre o intestino delgado.

A B S T R A C T

Objective: To describe an experimental, unprecedented model that mimics the abdominal compartment syndrome (ACS). **Methods:** twenty rats were randomly divided into four groups. To simulate ACS intra-abdominal hypertension (IAH) was induced by inserting cotton surgical dressing (Zobec ®), 15x15cm (intra-abdominal pressure constant and equal to 12 mmHg) associated with hypovolemia induced by withdrawing blood, keeping mean arterial pressure (MAP) around 60 mmHg (HYPO). To dissociate the effects of those IAH-induced hypovolemia per se, two other groups were analyzed: one with only with IAH and another with only hypovolemia. The simulation group (sham) underwent the same surgical procedure performed earlier, however, the levels of intra-abdominal pressure and MAP were kept in 3 mmHg and 90 mmHg, respectively. **Results:** By analyzing the impact of IAH on the small intestine, we observed necrosis of the villi, congestion, and neutrophilic infiltration. Hypovolemia induced only inflammation and edema of the villi. However, the association of IAH and HYPO led to hemorrhagic infarction, besides worsening of the aforementioned parameters. **Conclusion:** This model was effective in inducing ACS expressed by the effects found in the small intestine.

Key words: Abdominal cavity. Hypovolemia. Surgical procedures, operative. Epidemiology, experimental. Rats.

REFERÊNCIAS

1. Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surg* 1983; 197(5):532-5.
2. Balogh ZJ, Butcher NE. Compartment syndromes from head to toe. *Crit Care Med* 2010; 38(9 Suppl):S445-51.
3. Van Hee R. Historical highlights in concept and treatment of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl* 2007;(1):9-15.
4. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock* 2002; 18(4):316-21.

5. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma rennin activity and aldosterone levels. *J Trauma* 1997; 42(6):997-1004; discussion 1004-5.
6. Olofsson PH, Berg S, Ahn HC, Brudin LH, Vikström T, Johansson KJ. Gastrointestinal microcirculation and cardiopulmonary function during experimentally increased intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 2009; 37(1):230-9.
7. Meier C, Contaldo C, Schramm R, Holstein JH, Hamacher J, Amon M, et al. A new model for the study of the abdominal compartment syndrome in rats. *J Surg Res* 2007; 139(2):209-16
8. Schachtrupp A, Wauters J, Wilmer A. What's the best animal model for ACS ? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; (1):225-32.
9. Samel ST, Neufang T, Mueller A, Leister I, Becker H, Post S. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. *Crit Care Med* 2002; 30(8):1854-8.
10. Lou Z, Li JS. Interstitial cells of Cajal in abdominal sepsis and hypertension-induced ileus in rats. *Eur Surg Res* 2009; 43(1):47-52.

Recebido em 13/01/2011

Aceito para publicação em 21/03/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Lima RAC, Schanaider A, Santana MCE, Oliveira MG, Capelozzi VL, Rocco PRM. Desenvolvimento de um novo modelo experimental de síndrome do compartimento abdominal. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Ricardo Antônio Correia Lima

E-mail: raclima@terra.com.br / ricardolimamd@gmail.com