

EFEITOS DE DIFERENTES TEMPOS DE ISQUEMIA GÁSTRICA SOBRE A VIABILIDADE DOS TECIDOS DO CORPO, FUNDO E ANTRO DO ESTÔMAGO DE COELHOS

Effects of different periods of gastric ischaemia in the viability of the tissue of body, fundus and antrum region of rabbit stomach

Maria Angélica B. **MAGALHÃES**^{1,2,3}, Alfredo J. A. **BARBOSA**¹, Juliano A. **FIGUEIREDO**², Luiz R. **ALBERTI**², Andy **PETROIANU**²

Trabalho realizado no ¹Laboratório de Patologia Digestiva e Neuroendócrina, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; ²Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG; ³Departamento de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba PR, Brasil.

DESCRIPTORES - Isquemia gástrica. Desvascularização gástrica. Estômago. Coelho. Infarto gástrico.

RESUMO - Racional: Isquemia gástrica representa importante desafio médico e geralmente é decorrente de processos vasculares obstrutivos ou não-obstrutivos. Apesar da rica arcada vascular do estômago, lesões de isquemia gástrica têm sido observadas. Quando a isquemia progride, pode culminar em necrose do órgão. **Objetivo:** Avaliar os efeitos dos diferentes tempos de isquemia gástrica sobre os tecidos da parede do estômago de coelhos mediante desvascularização total de ambas as curvaturas gástricas. **Método:** Foram utilizados 15 coelhos machos da raça Nova Zelândia. Os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: grupo 1, observados por 3 h; grupo 2, por 6 h; grupo 3, por 12 h. A técnica cirúrgica foi a mesma em todos os animais e consistiu na ligadura e secção de todas as veias e artérias da parede gástrica. Após o período pré-determinado de observação, o estômago foi removido por completo para estudo macro e microscópico. **Resultados:** As alterações macroscópicas e histológicas tornaram-se mais intensas com o aumento do tempo de isquemia e foram mais evidentes nas regiões do fundo e do corpo. Por outro lado, o antro manteve-se preservado na maioria dos animais operados. Necrose de mucosa do corpo e do fundo foi observada em todos os animais estudados, e foi acompanhada por hemorragia em 60% dos coelhos dos grupos 2 e 3. **Conclusão:** O modelo experimental de isquemia gástrica foi eficaz para produzir necrose hemorrágica de fundo e corpo do estômago de coelhos mesmo em curto tempo. Por outro lado, a região do antro pilórico desses animais mostrou-se significativamente mais resistente à isquemia do que as demais regiões.

Correspondência:
 Andy Petroianu
 E-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 30/03/2015
 Aceito para publicação: 25/05/2015

HEADINGS - Gastric ischaemia. Gastric devascularization. Rabbit. Stomach. Gastric infarction.

ABSTRACT - Background: Despite the rich vascular arcade of the stomach, gastric ischemia represents an important medical challenge and can be the consequence of obstructive or non-obstructive vascular processes of pathological or iatrogenic origin. **Aim:** To assess the effects of acute gastric ischaemia on the different regions of the stomach. **Method:** Fifteen New Zealand rabbits were divided into three groups: group 1, animals were observed during 3 h; group 2, during 6 h; group 3, during 12 h. Rabbit stomachs were subjected to devascularization of the greater and lesser curvatures. After predetermined time, the stomachs were removed for macro and microscopic studies. **Results:** Haemorrhagic necrosis was more marked in the gastric fundus and body. In contrast, the antropylorus remained preserved in 80% of the animals. Necrosis of the gastric body and fundus mucosa were observed in all animals after 6 h and 12 h of ischaemia. **Conclusion:** Acute gastric ischaemia in rabbits produces haemorrhagic necrosis of the gastric fundus and body even in a short period of time. Beside this, the antropyloric region was significantly more resistant to ischaemia.

INTRODUÇÃO

Isquemia gástrica pode ocorrer devido à diminuição ou ausência do fluxo sanguíneo arterial ou venoso ao estômago e tem como causas fatores obstrutivos e não-obstrutivos. Entre os primeiros, destacam-se o tromboembolismo de uma ou mais artérias e veias gástricas, tromboflebitides abdominais e torção do estômago^{11,13,15,27}. Por sua vez, fatores não-obstrutivos, como sepse, insuficiência cardíaca congestiva, além de intoxicação por digitálicos e agentes alfa-adrenérgicos, podem provocar diminuição do débito cardíaco, hipoperfusão tecidual e isquemia gástrica^{15,26}.

O estômago é órgão sujeito à grande número de procedimentos cirúrgicos, como correção cirúrgica da hipertensão porta⁸, gastroplastias^{7,25}, trauma iatrogênico, neoplasias^{18,28}, dentre outras. Portanto, a isquemia gástrica representa grande desafio médico, uma vez que, se não tratada adequadamente, pode acarretar em necrose tecidual e morte^{4,12}. Apesar da necessidade de se conhecer melhor esse fenômeno, há poucos estudos abordando as causas e consequências da isquemia gástrica aguda.

O objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos agudos sobre os diferentes tecidos da parede gástrica resultantes da obstrução simultânea de vasos responsáveis pela irrigação arterial e drenagem venosa do estômago de coelhos, enfocando um modelo experimental de necrose hemorrágica gástrica.

MÉTODO

Foram utilizados 15 coelhos machos, da raça Nova Zelândia Branca, pesando entre 2500 a 3000 gramas. Todo o experimento foi conduzido de acordo com as normas éticas para experimentação animal, segundo a Lei 11.794, de 8 outubro de 2008^{9,17}, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG.

A anestesia foi induzida com injeção intramuscular de cloridrato de xilazina a 2%, na dose de 10 mg/kg, associado ao cloridrato de quetamina a 10%, na dose de 60 mg/kg. Quando necessário, foi aplicado adicionalmente um quarto da dose inicial do anestésico^{5,6}.

Em todos os grupos, a técnica cirúrgica empregada foi a mesma. Após laparotomia, realizou-se ligadura e secção de toda vasculatura gástrica, incluindo veias e artérias, ao longo de toda curvatura maior e menor do estômago, mantendo o órgão preso apenas pelo esôfago e duodeno, seguido de laparorráfia. Em cada grupo, os animais foram avaliados após diferentes tempos pré-estabelecidos de isquemia gástrica, após os quais os estômagos foram removidos por inteiro, para estudo macro e microscópico.

Os coelhos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos (n=5). O grupo 1 foi composto pelos animais avaliados após 3 h de isquemia gástrica; o grupo 2, após 6 h; o grupo 3, após 12 h.

Os estômagos removidos foram abertos pela curvatura maior e lavados com água corrente. As alterações compatíveis com necrose hemorrágica da superfície externa e da mucosa do antro, do fundo e do corpo do estômago foram classificadas macroscopicamente em localizadas (grau I) e difusas (grau II), dependendo da extensão do fenômeno hemorrágico em cada região do estômago: antro, corpo e fundo.

Após avaliação macroscópica, fragmentos da parede do estômago foram coletados, em áreas pré-estabelecidas, de cada região gástrica: antro, corpo e fundo. Após fixação em formaldeído a 4%, os segmentos foram processados e corados com hematoxilina e eosina para estudo histológico.

RESULTADOS

Ao exame macroscópico, os estômagos de todos os animais dos três grupos mostravam alterações indicativas de necrose hemorrágica, localizadas ou difusas (Figuras 1, 2). O fundo e o corpo gástricos foram as regiões mais acometidas em todos os coelhos operados. Em todos a região antral mostrou-se preservada, apresentando apenas alterações congestivas da mucosa em um animal do grupo 2 e em dois do grupo 3. Em todos os animais dos grupos 1, 2 e 3, ocorreram lesões macroscópicas indicativas de necrose hemorrágica em extensões variáveis no corpo e no fundo, com maior intensidade nos grupos 2 e 3 (6 h e 12 h) em relação ao grupo 1 (3 h) (Tabelas 1 e 2).

As alterações teciduais do estômago tornaram-se mais intensas com o aumento do tempo de isquemia gástrica. Edema e congestão de vasos foram observados na mucosa, submucosa e muscular das três regiões gástricas em todos os animais operados. Necrose da mucosa do corpo e do fundo ocorreu em todos os animais com 3 h de isquemia gástrica (grupo 1) e apenas um coelho apresentou necrose da camada muscular do fundo.

Em todos os animais dos grupos 2 e 3, observou-se necrose da mucosa do corpo e do fundo. Na maioria deles (60%), áreas de hemorragia estavam presentes na camada mucosa dessas regiões. Necrose de mucosa antral foi observada em um coelho de cada um dos grupos 2 e 3. Dois animais (40%) do grupo 2 apresentaram necrose da camada muscular nas regiões do corpo e do fundo. No grupo 3, observou-se necrose da muscular na região do corpo em três animais (60%) e em quatro (80%) do mesmo grupo apresentaram necrose da camada muscular do fundo.

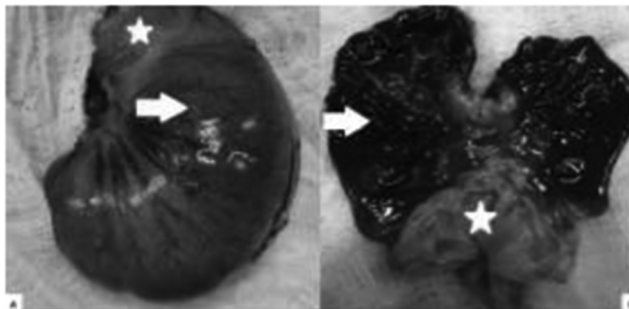


FIGURA 1 - Aspecto macroscópico do estômago fechado e aberto do mesmo coelho após 6 h de isquemia gástrica: A) a superfície exterior do estômago tem sinais de necrose hemorrágica do corpo (seta), enquanto que na antropilórica (*) está preservada; B) necrose hemorrágica difusa no corpo e fundo (seta), enquanto que no antro (*) está preservada

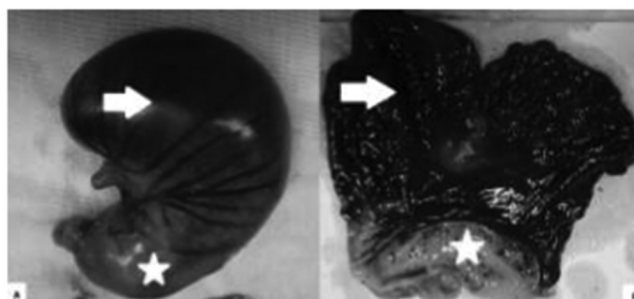


FIGURA 2 - Aspecto macroscópico do estômago fechado e aberto do mesmo coelho após 12 horas de isquemia gástrica: A) a superfície exterior do estômago tem sinais de necrose hemorrágica do corpo e fundo (seta) enquanto o a antropilórica (*) está preservada; B) difusa e marcada necrose hemorrágica na mucosa gástrica no corpo e fundo (seta), enquanto que no antro (*) está preservada

TABELA 1 – Alterações macroscópicas indicativas de necrose hemorrágica, localizada ou difusa, presentes na região do antro, corpo e fundo do estômago de coelhos submetidos à isquemia gástrica de 3, 6 e 12 h (grupos 1, 2 e 3, respectivamente)

GRUPOS (n = 5)	ANTRO		CORPO		FUNDO	
	Localizada n (%)	Difusa n (%)	Localizada n (%)	Difusa n (%)	Localizada n (%)	Difusa n (%)
1	-	-	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)
2	-	-	1 (20%)	4 (80%)	-	5 (100%)
3	-	-	-	100%	-	5 (100%)

TABELA 2 – Alterações microscópicas de estômago de coelhos indicativas de necrose hemorrágica presentes nas camadas mucosa e muscular do antro, corpo e fundo gástricos submetidos à isquemia gástrica de 3, 6 e 12 h (grupos 1, 2 e 3, respectivamente)

GRUPOS (n=5)	ANTRO		CORPO		FUNDO	
	Mucosa n (%)	Muscular n (%)	Mucosa n (%)	Muscular n (%)	Mucosa n (%)	Muscular n (%)
1	-	-	5 (100%)	-	5 (100%)	1 (20%)
2	1 (20%)	-	5 (100%)	2 (40%)	5 (100%)	2 (40%)
3	1 (20%)	-	5 (100%)	3 (60%)	5 (100%)	4 (80%)

DISCUSSÃO

Isquemia gástrica representa grande desafio médico e é frequentemente acompanhada por prognóstico precário. Apesar da rica arcada vascular do estômago, complicações de origem isquêmica que afetam este órgão têm sido frequentes, em parte, devido ao crescente número de operações abdominais que interferem em sua vascularização. Os sintomas da isquemia gástrica costumam ser inespecíficos, podendo variar desde dor local até distensão abdominal intensa^{4,20}. O diagnóstico deve ser preciso e o tratamento rápido. Caso contrário, a mortalidade pode chegar a 80%^{4,11}. A ressecção da porção acometida é o tratamento apropriado e, por vezes, a gastrectomia total é necessária^{13,19,20}.

Os efeitos da desvascularização gástrica sobre a vitalidade do estômago têm sido avaliados em poucos estudos experimentais. Em cães, a desvascularização completa da parede do estômago pode resultar em gangrena do órgão e levar os animais ao óbito³. Em humanos, a desvascularização parcial do estômago é procedimento frequente. A ligadura das artérias esplênica e gástrica esquerda é um dos tratamentos cirúrgicos adotados para reduzir a hipertensão porta². Lesões hemorrágicas agudas da mucosa gastroduodenal refratárias ao tratamento clínico representam outras indicações para desvascularização do estômago, a qual é realizada mediante ligadura de uma ou mais artérias gástricas^{22,23,29}. O trauma operatório, juntamente com a obstrução vascular, são considerados fatores predisponentes da necrose gástrica, cuja extensão e gravidade depende do diâmetro dos vasos acometidos e da intensidade do fenômeno isquêmico^{21,25,26}.

A obstrução venosa, isoladamente, pode provocar os mesmos efeitos isquêmicos que a obstrução arterial sobre a parede gástrica. Trombose venosa, tromboflebitis e coagulopatias são fatores predisponentes²¹. Experimentos em ratos mostram que a oclusão da veia mesentérica cranial provoca menor redução do metabolismo celular que a oclusão da artéria homônima. Em humanos, a trombose das veias mesentéricas culmina em infarto hemorrágico e lesões irreversíveis^{15,26}. Independente da origem arterial ou venosa da obstrução, hemorragia proveniente desses vasos culmina em infarto hemorrágico e desencadeia um processo irreversível de danos¹⁰.

No presente estudo, procedeu-se à desvascularização de toda a parede do estômago, incluindo veias e artérias. Os resultados obtidos mostraram que o modelo de isquemia gástrica aqui utilizado foi efetivo em todos os animais, condição confirmada pelos exames macro e microscópicos, que revelaram necrose em graus variados em pelo menos uma das regiões do estômago. Segundo os resultados, a isquemia gástrica, mesmo por um período relativamente curto, é capaz de causar lesões graves e irreversíveis ao estômago.

Como observado, o corpo e o fundo foram as regiões mais sensíveis à isquemia, enquanto o antro manteve-se preservado em praticamente todos os animais. Uma vez que todos os vasos da pequena e grande curvatura foram seccionados, a explicação mais cabível para a preservação do antro recai sobre duas possibilidades. Em primeiro lugar, pode ser explicado pelas ricas anastomoses vasculares presentes na interface da região gastroduodenal. Essas anastomoses derivam principalmente de pequenos ramos das artérias gastroduodenal e pancreaticoduodenal, as quais, por sua vez, derivam geralmente da artéria hepática e são responsáveis, em grande parte, pela formação dos plexos vasculares presentes na submucosa das regiões mais distais do estômago⁷. É provável que microvasos submucosos provenientes do duodeno e regiões adjacentes forneçam irrigação sanguínea suplementar ao antro, conferindo-lhe maior resistência à isquemia do que as outras regiões. Essa distribuição vascular é mais conhecida no homem; entretanto, no coelho, é muito semelhante^{1,16,24}. Além disso, as variações anatômicas de cada indivíduo, ainda pouco conhecidas, podem contribuir para a manutenção da

irrigação sanguínea em regiões específicas do estômago¹³. Portanto, é possível que os resultados obtidos no presente modelo experimental possam ser aplicados ao homem e às outras espécies animais.

Em segundo lugar, a preservação do antro nos animais aqui estudados pode ser explicada pelo tempo relativamente curto de isquemia gástrica induzida (3 h a 12 h). Como esta região do estômago parece ser mais beneficiada pelo maior número de anastomoses vasculares, ela poderia resistir por mais tempo à isquemia, em comparação às outras regiões gástricas. Esta possibilidade é apoiada pelo estudo microscópico que revelou maior intensidade das lesões nas regiões do corpo e do fundo com o aumento do tempo de isquemia.

CONCLUSÕES

O modelo de isquemia gástrica aqui proposto, mediante ligadura e secção dos vasos que drenam e irrigam a parede do estômago de coelhos, foi eficaz para promover, em curto período de tempo (3 h a 12 h), necrose hemorrágica do corpo e do fundo gástricos. Por outro lado, a região do antro pilórico desses animais mostrou-se significativamente mais resistente à isquemia do que as demais regiões.

AGRADECIMENTOS

A equipe gentilmente agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento que possibilitou a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Abidu-Figueiredo M, Xavier-Silva B, Cardinot Tm, Babinski Ma, Chagas Ma. Celiac artery in New Zealand rabbit: Anatomical study of its origin and arrangement for experimental research and surgical practice. *Pesq Vet Bras* 2008; 28: 237-240.
2. Berman JK, Hull JE. Hepatic splenic and left gastric arterial ligations in advanced portal cirrhosis. *Arch Surg* 1952; 65: 37-53.
3. Bernheim BM. Partial and total desvascularization of the stomach. *Ann Surg* 1932; 96: 179-183.
4. Evans KM, Adams VJ. Mortality and morbidity due to gastric dilatation-volvulus syndrome in pedigree dogs in the UK. *J Small Anim Pract* 51:376, 2010.
5. Flecknell PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth* 1993; 71: 885-894.
6. Fonseca NM, Goldenberg S, Gomes PO, Lima CAP. Anestesia em coelhos. *Acta Cir Bras* 1996; 11: 82-104.
7. Guerra AJ. Ângio-arquitetura de modelos de gastroplastias vascularizadas pelo pedículo gastro-omental direito; estudo experimental em cadáveres humanos. Tese (Doutorado em Cirurgia), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 1989.
8. Harrison BJ, Glanges E, Sparkman RS. Gastric fistula following splenectomy: it's cause and prevention. *Ann Surg* 1977; 185: 210-213.
9. Hoff C. Immoral and moral uses of animals. *N Eng J Med* 1980; 302: 115-118.
10. 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.
11. Koyazounda A, Le Baron JC, Abed N, Daussy D, Lafarie M, Pinsard M. Necrose gastric par dilatation gastrique aigue. *J Chir* 1985; 122: 403-407.
12. Levine M, Moore GE. A time series model of the occurrence of gastric dilatation-volvulus in a population of dogs. *BMC Vet Res* 5:12, 2009.
13. Malinovsky L, D'andrea V, Corbellini L, Di Matteo Fm, Catania A, Falvo L, Sorrenti S, Biancari F, Spyrou M, De Antoni E. Vascular anastomosis among abdominal organs in laboratory animals. *Il Giornale di Chirurgia* 1997; 18:602-602.
14. Mackenzie G, Barnhart M, Kennedy S, DeHoff W, Schertel E. A retrospective study of factors influencing survival following surgery for gastric dilatation-volvulus syndrome in 306 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 46:97-102, 2010.

15. Mckinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 307-318.
16. Moskalewski S, Biernacka-Wawrzonek D, Klimkiewicz J, Zdun R. Venous outflow system in rabbit gastric mucosa. *Folia morphologica* 2004; 63: 151-157.
17. Petroianu A. Pesquisa experimental. In: Petroianu A, editor. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. 1 a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 185-190.
18. Petroianu A, Cavalcante AMT, Pereyra WJF, Santos BMR. Tensão de ruptura dos órgãos que constituem o tubo digestório com e sem o uso de corticoide em camundongos. *Rev Col Bras Cir* 1999; 27: 69-72.
19. Radlinsky MG. Surgery of the Digestive System. In: Fossum TW. *Small Animal Surgery*. 4th ed. Missouri: Elsevier, 2013, cap 20, p. 482-87.
20. Reeve T, Jackson B, Scott-Conner C, Sledge C. Near-total gastric necrosis caused by acute gastric dilatation. *South Med J* 1988; 81: 515-517.
21. Ribeiro ME, Yoshida WB. Lesões intestinais decorrentes de isquemia e reperfusão: fisiopatologia e modelos experimentais. *J Vasc Bras* 2005; 4: 183-194.
22. Richardson JD, Aust JB. Gastric desvascularization: a useful salvage procedure for massive hemorrhagic gastritis. *Ann Surg* 1977; 185: 649-655.
23. 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.
24. Rottenberg N, Rottenberg F, Vâlceanu D, Băceanu A, Pop L, Epure V. The vascular terminal network device in the anterior stomach wall. *Morphologie et Embryologie* 1989; 35: 155-158.
25. Schein M, Saadia R. Postoperative gastric ischemia. *Brit J Surg* 1989; 76: 844-848.
26. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. *Surgery* 1993; 114: 489-490.
27. Tanner NC. Chronic and recurrent volvulus of the stomach. *Am J Surg* 1968; 115: 105-109.
28. Trapiello Neto V, Santos BMR, Petroianu A, Barbosa AJA. Alterações da mucosa gástrica na gastrojejunoanastomosis isoperistáltica e anisoperistáltica em rato. *Arq Gastroenterol* 1999; 36: 94-98.
29. 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.