

GASOMETRIA ARTERIAL E INFLAMAÇÃO PULMONAR DE RATOS COM DIFERENTES TEMPOS DE SEPSE ABDOMINAL

Arterial gasometry and lung inflammation in rats with different times of abdominal sepsis

Sérgio Luiz ROCHA, Geórgia Rubiane Meira do Rosário de SOUZA, Karla Bueno ABUJAMRA,
Marco Antônio Beuting OSTROWSKI, Monique Carolina Meira do Rosário de SOUZA

ABCDDV/521

Rocha SL, Souza GRMR, Abujamra KB, Ostrowski MAB, Souza MCMR. Gasometria arterial e inflamação pulmonar de ratos com diferentes tempos de sepse abdominal. ABCD Arq Bras Cir Dig 2007;20(1):28-33.

RESUMO – Racional - Sepse é a principal causa de morbi-mortalidade nas vítimas de trauma e em pacientes cirúrgico e apesar de toda tecnologia e terapêutica disponível não há diminuição nestas estatísticas. **Objetivos** - Avaliar as repercussões ácido-básicas e o grau de injúria pulmonar decorrentes de sepse abdominal em ratos após seis e 24 horas de peritonite fecal através da ligadura e punção do ceco. **Métodos** - Foram utilizados 40 ratos Wistar, machos, adultos. A amostra foi dividida aleatoriamente em quatro grupos: grupo A (sham/6 h - n=5) submetidos à laparotomia mediana infra-umbilical sem nenhuma outra intervenção; grupo B (sham/24h - n=5) submetidos à laparotomia mediana infra-umbilical sem nenhuma outra intervenção; grupo C (LPC/6 h - n=15) submetidos à ligadura e punção do ceco e grupo D (LPC/24h - n=15) submetidos à ligadura e punção do ceco. Após seis ou 24 horas, conforme o grupo em estudo, os animais foram novamente anestesiados e submetidos as seguintes análises: observação clínica de sinais de sepse, laparotomia através do mesmo acesso anterior e realização de cultura do líquido peritoneal e punção cardíaca para obtenção de amostra sanguínea suficiente para gasometria arterial, hematócrito e leucometria. Procedeu-se eutanásia e os pulmões retirados para análise de edema pulmonar e o infiltrado inflamatório. **Resultados** - Ocorreram quatro óbitos no grupo D. Verificou-se, em todos os grupos, a presença de acidose mista. Comparando os grupos experimento 6h versus controle 6h foram encontradas duas variáveis significativas - HCO₃ (p=0,0015) e BE (p=0,0015) -, demonstrando acidose metabólica mais grave no grupo experimento. Nos grupos controle também se confirmou acidose mista, devido às alterações das variáveis HCO₃ (p=0,0079), PO₂ (p=0,0079) e SO₂ (p=0,0079). A correlação entre o grau de comprometimento pulmonar e o estado metabólico confirma a existência de resposta inflamatória sistêmica evidenciada por aumento de neutrófilos e hemorragia alveolar difusa nos pulmões do rato séptico. **Conclusão** - O modelo de LPC foi método eficaz para indução de sepse. A laparotomia e a manipulação de alças intestinais são fatores desencadeantes de acidose mista em ratos, comprovado pelos resultados da gasometria, que demonstrou ser método confiável na detecção de alterações no metabolismo ácido-básico dos ratos estudados.

DESCRITORES - Gasometria. Sepse. Ratos Wistar. Peritonite. Experimentação animal.

INTRODUÇÃO

A peritonite se caracteriza por ser processo inflamatório comum principalmente nas operações abdominais de urgência/emergência. Esta inflamação pode variar de gravidade dependendo de vários fatores, tais como tempo de evolução e resposta individual de cada organismo. A peritonite secundária à doenças inflamatórias complicadas de órgãos intra-abdominais, tais como apendicite ou diverticulite agudas, são as mais frequentes⁵.

Sepse é a manifestação clínica da existência de um foco infeccioso que promove o desencadeamento da resposta inflamatória sistêmica. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é fenômeno inflamatório caracterizado pela presença de dois ou mais dos seguintes itens: a) temperatura > 38°C ou < 36°C; b) frequência cardíaca > 90 bpm; c) frequência respiratória > 20 rpm

ou PaCO₂ < 32 mmHg; ou d) glóbulos brancos > 12.000 cel/mm³, ou < 4.000 cel/mm³, > 10% de formas imaturas no sangue periférico⁵. Portanto, sepse é o somatório dos sinais clínicos da SRIS na vigência de infecção.

Em 1997, Boné³ constatou que a sepse apresentava cinco estádios de desenvolvimento: estágio 1 – injúria (infecção) desencadeamento de reação local; estágio 2 – reação sistêmica inicial; estágio 3 – inflamação sistêmica maciça; estágio 4 - supressão imune excessiva e estágio 5 – dissonância imunológica.

O estágio 1 caracteriza-se por reação inflamatória local determinada pela presença de foco infeccioso. Sucede-se liberação de citocinas pró-inflamatórias cuja função primordial é limitar a lesão e iniciar processo de reparação. No estágio 2, há liberação das citocinas pró-inflamatórias que atraem leucócitos polimorfonucleares, linfócitos T e B, plaquetas e fatores de coagulação ao sítio de infecção. A partir do terceiro estágio de desenvolvimento, comprova-se a presença de sepse através das manifestações clínicas da SRIS (aumento da frequência cardíaca, permeabilidade

Trabalho realizado no Centro de Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência: Sérgio Luiz Rocha, e-mail: sergio.rocha@pucpr.br

microvascular, febre e queda da pressão arterial). Concomitantemente, há má perfusão tissular, isquemia, injúria de reperfusão e vasodilatação, podendo progredir gradualmente para choque séptico e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. No estágio 4, a maioria dos pacientes evolui para óbito. Os poucos que sobrevivem podem sofrer síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS). O estágio 5 é caracterizado pela dissociação imunológica, na qual existe reação inflamatória exagerada com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, com alta probabilidade de evoluir para falência de múltiplos órgãos e óbito.

Fry⁸ considera que a inflamação é o evento fundamental, constituindo-se como resposta não específica à injúria. Portanto, o aparecimento de vasodilatação sistêmica, edema e aumento do fluxo sanguíneo são indicativos de que eventos inflamatórios locais evoluíram para resposta sistêmica. A continuidade do processo até óbito depende da reserva fisiológica e da capacidade de resposta de cada paciente.

Grande número de moléculas pode iniciar a cascata inflamatória que leva a sepse. A endotoxina, lipopolissacarídeo presente na parede das bactérias gram-negativas, representa o exemplo clássico de iniciador da cascata. A ligação da toxina aos receptores de membrana dos leucócitos mononucleares resulta na produção de citocinas, principalmente TNF e IL-1¹⁷.

Os mediadores inflamatórios são responsáveis por todas as alterações biofísicoquímicas e hemodinâmicas do estado séptico, tais como: temperatura (hiper ou hipotermia), agregação de células sanguíneas (marginalização dos leucócitos), aumento da viscosidade sanguínea, aumento da resistência vascular periférica, aumento da permeabilidade capilar, edema intersticial, comunicação arteriovenosa, hiperatividade enzimática, hipercoagulabilidade sanguínea, hiperlipemia e acidose metabólica¹⁶.

Normalmente, o epitélio pulmonar é asséptico, formado apenas por macrófagos no interior dos espaços alvéolos⁴. A principal característica da lesão pulmonar aguda é o infiltrado neutrofílico e o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar²³. A infiltração neutrofílica é evento precoce, secundário à liberação de mediadores inflamatórios. Através do afluxo de células inflamatórias, as proteases (elastase e colagenase, por exemplo) são liberadas no tecido pulmonar acarretando grave lesão tecidual¹⁹. Além disso, os neutrófilos liberam espécies reativas de oxigênio (NO) que aumentam a lesão tecidual e outras enzimas, como a ciclooxigenase e a lipoxigenase, que ao entrarem em contato com ácidos graxos livres promovem a liberação de prostaglandinas e leucotrienos, produzindo vasoconstrição e broncoconstrição.

As citocinas liberam moléculas de adesão (selectinas), as quais facilitam a adesão dos neutrófilos às células endoteliais. Todo esse processo inflamatório induz a alteração alveolar grave, com infiltrado exsudativo, colapso alveolar e queda importante da complacência pulmonar.

Clinicamente esses pacientes desenvolvem severa hipoxemia, queda da relação PaO₂/FiO₂ e da complacência pulmonar estática. Frequentemente esses pacientes são submetidos à ventilação mecânica invasiva, necessitando

elevados níveis de PEEP para manter os alvéolos abertos após manobras recrutamento alveolar².

Identificar o foco primário da infecção em paciente séptico é essencial para definir a terapêutica adequada. A partir disso, conclui-se que é fundamental a realização de exames específicos que possam conduzir a identificação dos microorganismos responsáveis por estas alterações orgânicas. Em coleções infecciosas intra-abdominais é imperativo a punção e drenagem, enviando-se o material obtido da secreção no intra-operatório para realização de bacterioscopia e cultura para germes comuns e anaeróbios (evidência BII)^{11,13}.

A mortalidade por peritonite generalizada no pós-operatório está em torno de 22 a 55 %. Fatores prognósticos associados à alta mortalidade são: não identificação do foco primário ou controle do mesmo, pacientes idosos e estado comatoso¹⁵.

Compreender o mecanismo fisiopatológico do processo de sepse pode acarretar em menor mortalidade e morbidade. Uma das hipóteses dentro do processo de sepse abdominal é que as lesões pulmonares induzidas por peritonite podem ter padrões de resposta inflamatória e metabólica que diferem em relação à duração da injúria. Visto a escassez de estudos que correlacionam gasometria arterial e alterações pulmonares decorrentes de processos infecciosos que culminam na sepse, este estudo visa correlacionar as alterações inflamatórias pulmonares com alterações ácido-básicas, em período recente (6 horas) e tardio (24 horas) da sepse, verificando o grau de agravamento/ injúria.

MÉTODOS

Para a realização deste estudo foi obedecido a Lei Federal 6.638 e as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

Foram utilizados 40 ratos convencionais (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia mammalia) Wistar, machos, adultos, com idade média de 180 dias, provenientes e alojados do biotério da PUCPR com macro-ambiente semicontrolado, com foto-período de 12 horas, temperatura ambiental média de 21° C com água e ração ad libitum.

Todos os animais foram marcados e pesados no primeiro dia do experimento, que realizou-se no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da PUCPR. Foi administrado, para analgesia, hidroclorato de buprenorfina 0,05 mg/Kg 12/12h via intramuscular durante toda fase experimental. Para promover sepse nos animais utilizou-se o modelo de ligadura e punção do ceco (LPC)^{9,14}.

A amostra foi dividida aleatoriamente em quatro grupos: grupo A - controle seis horas, com cinco ratos submetidos à laparotomia mediana infra-umbilical sem nenhuma outra intervenção, sutura da parede e assim mantidos por seis horas, grupo B - controle - 24 horas: cinco animais submetidos à laparotomia mediana infra-umbilical sem nenhuma outra intervenção, sutura da parede e assim mantidos por 24 horas, grupo C - experimento - seis horas: 15 animais

submetidos à LPC, sutura da parede e assim mantidos por seis horas, grupo D - experimento – 24 horas: 15 animais submetidos à LPC, sutura da parede e assim mantidos por 24 horas.

Em todos os animais procedeu-se, após anestesia com quetamina e xilazina administrados via intramuscular, depilação das paredes abdominal e torácica ventral e antisepsia com polivinilpirrolidona-iodo. Realizada laparotomia mediana infra-umbilical, identificação do ceco e, nos grupos experimento, o ceco foi ligado com fio de seda 4-0, observando-se não obstruir o trânsito intestinal, e a seguir puncionado oito vezes com agulha 25G. A parede abdominal foi suturada em dois planos com fio de náilon 3-0. Após o procedimento cirúrgico, todos os animais tiveram acesso livre a água e ração própria para a espécie.

Após seis horas ou 24 horas, conforme o grupo em estudo, os animais foram observados para identificação de redução da atividade, número de incursões respiratórias por minuto e piloereção. Novamente anestesiados, foram submetidos à laparotomia através do mesmo acesso anterior, coleta de secreção através de swab da cavidade peritoneal com semente em ágar MacConkey. Os meios semeados foram incubados por 48 horas em estufa a 36° C e foram identificadas as colônias de acordo com sua configuração no meio de cultura (lactose positiva ou negativa). Para certificar o tipo de microorganismo em desenvolvimento na placa foi realizado bacterioscopia pela coloração de Gram. Por punção cardíaca obteve-se amostra sanguínea contendo 1 mL para o exame de gasometria arterial, dosado em gasômetro calibrado, e 2 mL para exame de hematócrito e leucometria. Para evitar a coagulação, as amostras foram colhidas em seringas heparinizadas na proporção de 100 U de heparina para cada mL de sangue.

Após a realização do experimento, procedeu-se eutanásia com dose letal de pentobarbital administrados por via intraperitoneal e os pulmões foram retirados e, através de sua traquéia, insuflados com injeção de formol a 10%. As lâminas foram analisadas para verificação do grau de edema pulmonar e o infiltrado de polimorfonucleares.

Os resultados do estudo foram expressos por médias e desvios padrões. Para a comparação entre os grupos experimento seis horas, controle seis horas, experimento 24 horas e controle 24 horas foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney e o teste “t” de Student, estabelecendo-se $P \leq 0,05$ como nível para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Nenhum rato morreu em decorrência da sepse induzida por peritonite fecal no grupo experimento e no grupo controle de 6 horas. Foram constatados quatro óbitos no grupo experimento de 24 horas e nenhum no grupo controle de 24 horas. Antes do sacrifício, todos os ratos foram pesados e na média houve perda ponderal em ambos os grupos de estudo e controle.

Verificou-se diminuição da atividade física, aumento dos movimentos respiratórios e piloereção em todos os animais dos grupos experimento.

À necropsia, de ambos os grupos experimento, evidenciou-se peritonite caracterizada pela presença de fibrina, distensão de alças intestinais e líquido peritoneal turvo.

O estudo microbiológico através de cultura do líquido da cavidade peritoneal colhido por Swab e semeado em placas de ágar MacConkey demonstrou crescimento de colônias com características de *Escherichia coli*, estando presentes em todos os animais dos grupos experimento.

Os resultados do peso pré e pós-operatório, gasometria arterial, hematócrito e leucometria estão expressos na Tabela 1 para o grupo estudo seis horas, Tabela 2 para o grupo controle seis horas, Tabela 3 para o grupo estudo 24 horas e Tabela 4 para o grupo controle 24 horas.

TABELA 1 – Ratos do grupo C (estudo 6h), com os valores de peso pré e pós-operatório, gasometria arterial, hematócrito e leucometria

Grupo C – estudo 6h	n	Média	Desvio padrão ±
Peso pré-operatório	15	372,33	32,74
Peso pós-operatório	15	358,35	40,64
pH	15	6,91	0,06
BE	15	-23,17	1,86
HCO ₃	15	10,88	1,15
pCO ₂	15	54,29	9,64
pO ₂	15	15,87	9,12
SO ₂	15	11,26	9,71
Ht	13	45,31	8,04
Leucometria	13	3323,08	1831,28

TABELA 2 – Ratos do grupo A (controle 6h), com os valores de peso pré e pós-operatório, gasometria arterial, hematócrito e leucometria

Grupo A – estudo 6h	n	Média	Desvio padrão ±
Peso pré-operatório	5	394,00	11,73
Peso pós-operatório	5	345,80	64,91
pH	5	6,98	0,04
BE	5	-19,88	1,04
HCO ₃	5	12,78	0,33
pCO ₂	5	54,06	3,95
pO ₂	5	17,30	1,95
SO ₂	5	12,42	2,20
Ht	3	50,67	2,31
Leucometria	3	5233,33	4050,10

TABELA 3 – Ratos do grupo D (estudo 24h), com os valores de peso pré e pós-operatório, gasometria arterial, hematócrito e leucometria

Grupo D – estudo 24h	n	Média	Desvio padrão ±
Peso pré-operatório	11	371,91	31,64
Peso pós-operatório	11	364,09	26,14
pH	11	6,97	0,12
BE	11	-21,65	4,89
HCO ₃	11	10,84	2,94
pCO ₂	11	46,18	9,92
pO ₂	11	34,50	36,01
SO ₂	11	32,44	35,42
Ht	10	44,50	8,22
Leucometria	10	5020,00	3068,41

A correlação dos dados obtidos entre os quatro grupos está expresso na Tabela 5, com diferença significativa na dosagem do BE e HCO₃ comparando-se os grupos estudo seis horas e controle seis horas e diferença significativa

de HCO₃, PO₂ e SO₂ quando comparados os grupos que sofreram apenas laparotomia.

TABELA 4 – Ratos dos grupos B (controle 24h), com os valores de peso pré e pós-operatório, gasometria arterial, hematócrito e leucometria

Grupo B – estudo 24h	n	Média	Desvio padrão ±
Peso pré-operatório	5	364,40	47,23
Peso pós-operatório	5	357,40	42,83
pH	5	6,93	0,12
BE	5	-18,74	5,68
HCO ₃	5	10,24	1,45
pCO ₂	5	47,70	6,30
pO ₂	5	10,22	4,36
SO ₂	5	5,38	3,70
Ht	5	45,60	4,62
Leucometria	5	4020,00	676,02

TABELA 5 – Correlação entre os quatro grupos em estudo, com os valores de peso pré e pós-operatório, gasometria, hematócrito e leucometria

Valor de P	Estudo 6h	Estudo 24h	Controle 6h	Estudo 6h
	Controle 6h	Controle 24h	Controle 24h	Estudo 24h
	Mann-Whitney	Mann-Whitney	Mann-Whitney	t de Student
Peso pré-operatório	0,0526	0,5833	0,1508	0,9739
Peso pós-operatório	0,866	0,6612	1	0,6861
pH	0,0526	1	0,6905	0,1565
BE	0,0015	0,3196	0,5476	0,3454
HCO ₃	0,0015	0,913	0,0079	0,9635
pCO ₂	0,7354	0,5833	0,2222	0,047
pO ₂	0,3949	0,2212	0,0079	0,1218
SO ₂	0,2661	0,2212	0,0079	0,0794
Ht	0,3643	0,5941	0,1429	0,8153
Leucometria	0,6107	0,953	1	0,1131
Anatomopatológico de pulmão	0,3949	0,4973	0,6905	0,3046

O resultado da avaliação histológica pulmonar está expressa na Tabela 6 e mostra que não houve diferença de infiltrado inflamatório pulmonar entre os animais com e sem sepse.

TABELA 6 – Contagem de neutrófilos por campo do pulmão dos ratos dos grupos controle e experimento

	n	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Estudo 6 h	15	67,52	4,9	12	128	72
Controle 6 h	5	50,96	3,59	12	104	40
Estudo 24 h*	15	77,19	5,35	12	128	80
Controle 24 h	5	68,96	3,34	12	108	76

*Estão inclusos os óbitos.

DISCUSSÃO

Sepse é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos e nas vítimas de trauma, mesmo com toda a tecnologia e avanços na área terapêutica¹². O choque séptico é a causa mais importante de mortalidade e morbidade entre os pacientes hospitalizados^{1,5}.

Anualmente nos Estados Unidos, 210.000 pacientes morrem de sepse e contribuem para um gasto anual de \$16,7 bilhões⁹.

Neste modelo de produção de sepse induzida por peritonite fecal experimental optou-se pelo rato Wistar, devido à facilidade em induzi-la e possível comparação entre os

grupos de animais. O modelo de ligadura cecal seguida de punção desse órgão (LPC), para promoção de sepse, foi escolhido devido à simplicidade para executar esse procedimento e por fornecer contaminação de flora mista, assemelhando-se a condições clínicas humanas em que pode ocorrer sepse, como diverticulite e apendicite perforada^{9,14,23}. A participação polimicrobiana na patogênese da peritonite generalizada é bem reconhecida na literatura²².

A severidade da sepse do modelo adotado é em função do número de perfurações realizadas e calibre da agulha e tempo de peritonite¹⁴. Na ausência de perfuração ou com LPC até 6 horas, nenhum rato morreu, mas ocorreram quatro óbitos no grupo experimento 24 horas (26,7%), o que comprova a severidade do quadro séptico abdominal desenvolvido pelos animais.

Apesar da existência de outros modelos para indução de peritonite em ratos, neste estudo os resultados foram satisfatórios, pois se demonstrou presença de acidose e crescimento de microorganismos em todas as culturas nos animais dos grupos com LPC.

Dentre os parâmetros usados para a avaliação clínica dos animais, todos estiveram presentes de uma forma mais ou menos intensa nos grupos experimento, exceto o halo de coloração preta ao redor dos olhos que não foi confirmado em nenhum grupo. Estes dados não são semelhantes aos descritos na literatura¹⁸.

Um dos métodos de avaliação do presente trabalho foi à utilização de gasômetro calibrado, cujo procedimento não foi encontrado descrito por outros autores para o estudo da sepse, em ratos.

A gasometria arterial é utilizada para avaliar a capacidade do pulmão em realizar trocas gasosas. As alterações da PaO₂ e da PaCO₂ refletem o grau de participação da ventilação alveolar e das trocas alvéolo-capilares, e permite avaliar o grau de hipoxemia arterial relacionando-o ao grau de hipoventilação alveolar. Shunts podem ser identificados através da análise do comportamento da PaO₂ após inalação de oxigênio a 100% por 15-20 minutos^{6,7}.

Em todos os grupos foi observada a presença de acidose mista, pois todos apresentavam pH menor do que 7,35, bicarbonato menor do que 22 e PCO₂ esperada menor do que a fornecida pelo gasômetro [PCO₂ esperada = (1,5 X HCO₃) + 8]. Nesse contexto, observou-se que houve resposta compensatória aquém do esperado, de início quase imediato (em minutos). A variação do pH é captada por quimioceptores presentes no arco aórtico que chegam até o centro bulbar, via nervo vago, promovendo a hiperventilação que elimina mais CO₂, reduzindo a PCO₂¹⁰.

Comparando os grupos experimento 6h versus controle 6h foi encontrado apenas duas variáveis significativas (P=0,0015) para HCO₃ e BE, demonstrando que no grupo experimento tem-se acidose metabólica mais grave que no grupo controle. Apesar de constatado a acidose mista nos grupos estudo 24 h e controle 24 h, não existe diferença significativa entre as variáveis: gasometria, hematócrito, leucometria e peso.

Neste estudo está demonstrado que a simples laparotomia e manipulação de alças intestinais e posterior

fechamento da parede abdominal também induz a acidose mista em ratos. O HCO_3^- ($P=0,0079$), PO_2 ($P=0,0079$) e SO_2 ($P=0,0079$) confirmam esta alteração metabólica. Nas demais variáveis não houve diferença significativa.

É aceito que a deformidade das hemácias encontrado na sepse seja fator determinante para a resistência do fluxo sanguíneo, especialmente na microcirculação, podendo contribuir para má perfusão tecidual^{16,20}. No estudo, foi encontrado aumento no valor de hematócrito de todos os grupos, sugerindo possível alteração na estrutura dessas células. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo.

Os leucócitos apresentam papel central no desenvolvimento de sepse. Os mediadores inflamatórios são responsáveis por todas as alterações biofísicoquímicas e hemodinâmicas que contribuem para formação de microtrombos que resultam em distúrbios da microcirculação tecidual^{16,17}. A leucometria não evidenciou diferença estatística entre os grupos experimentais, mas constatou que houve aumento no número de leucócitos do grupo 24 horas. Araújo Filho et al.¹ encontraram aumento significativo de neutrófilos e eosinófilos em ratos, 30 minutos após LPC com e sem pneumoperitonio.

A lesão pulmonar é complicação freqüente nos pacientes sépticos e permanece como a principal causa das altas taxas de mortalidade na sepse. As bactérias e/ou endotoxina são as grandes responsáveis pelas alterações observadas nesse órgão, como o acúmulo de neutrófilos e edema, me-

diados pela IL-8 que induzem a migração dessas células inflamatórias. Achados patológicos que identificam tais alterações são: extenso edema intersticial, congestão capilar e células inflamatórias no pulmão^{12,14,21}. Na avaliação histológica, a correlação entre o grau de comprometimento pulmonar através da contagem de neutrófilos por campo e o estado metabólico no rato induzido a sepse por peritonite fecal confirma a existência de resposta inflamatória sistêmica visto que no pulmão saudável não há neutrófilos nos septos pulmonares. De acordo Yin²³, após 24 horas de LPC, há sinais de edema pulmonar e após 48 horas de LPC, há identificação clara do aumento da celularidade e hemorragia alveolar difusa, e dados semelhantes foram encontrados nesse estudo.

CONCLUSÃO

O modelo de ligadura e punção do ceco (LPC) foi método eficaz para indução de sepse em ratos, porque se assemelha as condições clínicas abdominais que culminam em sepse. Embora de maneira mais branda, quando comparada à indução de peritonite por punção cecal, a simples abertura da cavidade abdominal e a manipulação de alças intestinais são fatores desencadeantes de acidose mista em ratos, fato este comprovado pelos resultados da gasometria, que demonstrou ser um método confiável na detecção de alterações no metabolismo ácido-básico dos ratos estudados.

Rocha SL, Souza GRMR, Abujamra KB, Ostrowski MAB, Souza MCMR. Arterial gasometry and lung inflammation in rats with different times of abdominal sepsis. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2007; 20(1):28-33.

ABSTRACT – Background - Sepsis is the major cause of morbidity and mortality in trauma victims and surgical patients, and despite of all the technology and therapy available, the statistics for these cases is not diminishing. **Aim** - To evaluate the acid-basic repercussions and degree of pulmonary injury due to abdominal sepsis in rats after 6 and 24 hours of fecal peritonitis through cecal ligation and puncture. **Methods** - CLP in experimental groups. Forty Wistar adult rats were distributed into four groups: A (sham/6 h – n=5) submitted to infra-umbilical median laparotomy, with no other interventions; B (sham/24 h – n=5) submitted to infra-umbilical median laparotomy, with no other interventions; C (CLP/6 h – n=15) submitted to ligation and cecal puncture and D (CLP/24 h – n=15) submitted to ligation and cecal puncture. According to the study group, after a period of six or 24 hours, the animals were once again anesthetized and submitted to the following analysis: clinical observations for signs of sepsis, laparotomy through the same access point made earlier, cultures of peritoneal fluid, cardiac puncture for obtaining sufficient blood samples for arterial gasometry, hematocrite e leucometry analysis. Euthanasia was performed and lungs removed were analyzed for pulmonary edema and inflammatory infiltrate. **Results** - Four deaths occurred in group D. The presence of mixed acidosis in all groups was verified. When comparing groups B and D, two significant variables were found: HCO_3^- ($P=0,0015$) and BE ($P=0,0015$), demonstrating a more severe metabolic acidosis in the experimental group. Mixed acidosis was also confirmed in the control group, due to alterations regarding HCO_3^- ($P=0,0079$), PO_2 ($P=0,0079$) and SO_2 ($P=0,0079$). Correlation between pulmonary commitment and metabolic state confirms the existence of systemic inflammatory response, demonstrated through the increase of neutrophils and diffuse alveolar hemorrhage of the lungs of septic rats. **Conclusion** - The present study demonstrated that CLP was an efficient method to induce sepsis in rats. It was observed that laparotomy and bows' manipulation resulted in mixed acidosis in rats, being verified by gasometrical findings, demonstrating to be a reliable method for the detection of acid-basic metabolic alterations in the rats □ □ □

HEADINGS - Blood gas analysis. Sepsis . Rats, Wistar. Peritonitis. Animal experimentation.

REFERÊNCIAS

1. Araújo Filho I, Honorato Sobrinho AA, Rego AC, Garcia AC, Fernandes DP, Cruz TM, Costa TC, Medeiros AC. Influence of laparoscopy and laparotomy on gasometry, leukocytes and cytokines in a rat abdominal sepsis model. *Acta Cir Bras*, 21(2):74-9, 2006.
2. Barbas CSV, Amato MBP, Carvalho CRR. Síndrome do desconforto respiratório agudo. In: SILVA E, FRIEDMAN G. Sepse. São Paulo: Atheneu, 1999. P.133-170.
3. Bone RC. Systemic Inflammatory Response Syndrome: a unifying concept of systemic inflammation. In: FEIN AM. Sepse and multiple organ failure. Baltimore Williams & Wilkins, 1997.
4. Cotran RS, Kumar V, Stanley LR, Shoen FJ. In: Robbins Patologia Estrutural e Funcional. 6ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. P. 626-7.
5. Ferreira ALA, Gut AL, Matsubara LS. Choque séptico. *Rev Bras Clin Terap* 28 (6): 242-50, 2002.
6. Fischer LG, Hilpert JH, Freise H, Wendholt D, Van Haken H, Sielenkamper AW. Bradykinin-induced pulmonary vasoconstriction is time and inducible nitric oxide synthase dependent in a peritonitis sepsis model. *Anesth Analg*, 99(3): 864-71, 2004.

7. Foerster II RE, Dubois AB, Briscoe WA, Fisher AB. The Lung- physiologic basis of pulmonary function tests. 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc. 1986. P.163-89,.
8. Fry DE. Sepsis syndrome. *Am Surg* 2000; 66(2):126-32.
9. Garrido AG, Figueiredo LFP, Silva MR. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cir Bras*, 19(2):82-8, 2004.
10. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia medica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan. 2002. P. 424-43.
11. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Int Care Med*, 27: S49- S62, 2001.
12. Jonhson JL, Wallace BH, Mareen CD, Graves DB, Ferrer TJ, Robertson RD, Cone JB. Intraperitoneal blood exarcebates the remote inflammatory response to murine peritonitis. *J Trauma*, 51(2): 253-60, 2001.
13. Llewelyrn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Int Care Med*. 27: S10- S32. 2001.
14. Marshall JC, CREERY D. Pre-clinical models of sepsis. *Sepsis*, 2: 187-97, 1998.
15. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, Lauwers P. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg*, 27(4): 379-84, 2003.
16. Nevière, R; Sibbald W. Microvascular alterations in sepsis. *Sepsis*, 4: 81-8, 2000.
17. Okajima, K. The role of leukocytes in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis. *Sepsis*, 3: 135-42, 1999.
18. Ribas Fº, JM. Alterações morfológicas na vigência de peritonite aguda: estudo experimental em ratos. Tese de doutorado em clínica cirúrgica da UFPR. 1994.
19. Rodgers, KE. Late peritoneal response to infection and injury: adhesion formation. *Sepsis*, 3: 317-25, 1999.
20. Townsend, CM. Sabiston *Tratado de Cirurgia – as bases biológicas da pratica cirúrgica moderna*. 16ª ed. Guanabara Kogan. 2003. P. 851-852.
21. Tsujimoto H, Ono S, Mochizuki H, Aosasa S, Majima T, Ueno C, Matsumoto A. Role of macrophage inflammatory protein 2 acute lung injury in murine peritonitis. *J Surg Res*, 103(1):61-7, 2002.
22. Wittmann DH. World progress in surgery: intraabdominal infections. *World J Surg*, 14:145-7, 1990.
23. Yin K, Wilmanski J, Wang C, Oiu G, Tahamont M. Lung Compartmentalization of inflammatory cells in sepsis. *Inflammation*, 24 (6): 547-57, 2000

Conflito de interesse: não há

Fonte financiadora: não há

Recebido para publicação em: 22/09/2006

Aceito para publicação em: 19/12/2006