

# AVALIAÇÃO INICIAL DOS GRADIENTES SISTÊMICOS E REGIONAIS DA $p\text{CO}_2$ COMO MARCADORES DE HIPOPERFUSÃO MESENTÉRICA

Ruy J. CRUZ Jr., Cristiano J. CORREIA,  
Luiz F. POLI-de-FIGUEIREDO e Mauricio ROCHA-e-SILVA

**RESUMO** – *Racional* - Apesar dos recentes avanços nos métodos de imagem e no cuidado dos doentes críticos, a taxa de mortalidade do abdome agudo vascular nas últimas duas décadas continua praticamente inalterada. *Objetivos* - Avaliar as alterações imediatas dos gradientes regionais da  $p\text{CO}_2$  induzidas pela isquemia e reperfusão mesentérica. Determinar se outros marcadores sistêmicos de hipoperfusão esplâncnica são capazes de detectar precocemente as alterações circulatórias ocorridas na mucosa intestinal após oclusão da artéria mesentérica superior. *Métodos* - Foram utilizados sete cães machos sem raça definida ( $20,6 \pm 1,1$  kg), submetidos a oclusão da artéria mesentérica superior por 45 minutos, sendo os animais observados por período adicional de 2 horas após a reperfusão. Variáveis hemodinâmicas sistêmicas foram avaliadas por meio de cateter arterial e Swan-Ganz. A perfusão do sistema digestório foi avaliada pela medida do fluxo sanguíneo da veia mesentérica superior e da serosa jejunal (fluxômetro ultra-sônico). Oferta, taxa de extração e consumo intestinal de oxigênio ( $\text{DO}_2\text{intest}$ ,  $\text{TEO}_2\text{intest}$  e  $\text{VO}_2\text{intest}$ , respectivamente), pH intramucoso (tonometria a gás) e os gradientes veia mesentérica-arterial e mucosa-arterial da  $p\text{CO}_2$  ( $D_{\text{vm-a}}p\text{CO}_2$  e  $D_{\text{t-a}}p\text{CO}_2$ , respectivamente), foram calculados. *Resultados* - A oclusão da artéria mesentérica superior não esteve associada a alterações hemodinâmicas sistêmicas, mas pôde-se observar aumento significativo do  $D_{\text{vm-a}}p\text{CO}_2$  ( $1,7 \pm 0,5$  para  $5,7 \pm 1,8$  mm Hg) e do  $D_{\text{t-a}}p\text{CO}_2$  ( $8,2 \pm 4,8$  para  $48,7 \pm 4,6$  mm Hg). Na fase de reperfusão observou-se redução da  $\text{DO}_2\text{intest}$  ( $67,7 \pm 9,9$  para  $38,8 \pm 5,3$  mL/min) e conseqüente aumento da  $\text{TEO}_2\text{intest}$  de  $5,0 \pm 1,1\%$  para  $12,4 \pm 2,7\%$ . Não houve correlação entre os gradientes da  $p\text{CO}_2$  analisados. *Conclusão* - A tonometria permite detectar de maneira precoce a redução de fluxo intestinal. Além disso, pudemos demonstrar que as variações dos gradientes regionais e/ou sistêmicos da  $p\text{CO}_2$  não são capazes de avaliar a magnitude da redução de fluxo da mucosa intestinal durante o fenômeno de isquemia e reperfusão mesentérica.

**DESCRITORES** – Oclusão vascular mesentérica. Isquemia. Mucosa intestinal. Manometria. Cães.

## INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes avanços nos métodos de imagem e no cuidado dos doentes críticos, a taxa de mortalidade do abdome agudo vascular nas últimas duas décadas continua praticamente inalterada<sup>(23, 37, 39)</sup>. Vários são os fatores relacionados à baixa sobrevida (~7% a 40%) dos pacientes com isquemia mesentérica. Inicialmente, a doença vascular mesentérica acomete geralmente pacientes idosos com várias doenças associadas, dificultando, desta forma, o controle metabólico e infeccioso no pós-operatório. Além disso, o quadro clínico e o exame físico nas fases iniciais da doença são inespecíficos, dificultando o diagnóstico precoce mesmo para o mais experiente dos cirurgiões<sup>(17, 29)</sup>.

Vários métodos têm sido utilizados com a finalidade de diagnosticar precocemente a isquemia mesentérica e de certa forma, melhorar o prognóstico destes pacientes, incluindo parâmetros laboratoriais, ultra-sonografia, tomografia computadorizada, endoscopia, angiografia, oximetria endoluminal, laser-Doppler entre outros<sup>(17, 29)</sup>.

Recentemente, a tonometria, mensurando o  $\text{CO}_2$  da mucosa do trato digestivo, tem sido utilizada para a avaliação da perfusão no território esplâncnico em diversas situações clínicas, incluindo sépsis, pós-operatório de transplante hepático e cirurgias cardíacas, entre outros<sup>(12, 15, 19, 24, 26, 32, 33, 36)</sup>. Além disso, a tonometria permite o cálculo do pH intramucoso, que tem sido utilizado não só como marcador de mortalidade em pacientes críticos, mas também como

guia na otimização das manobras de ressuscitação neste tipo de doentes<sup>(16, 22, 24, 38)</sup>.

Neste estudo, teve-se como objetivo avaliar as alterações imediatas dos gradientes regionais da  $pCO_2$ , induzidas pela isquemia e reperfusão mesentérica. Adicionalmente, determinou-se outros marcadores sistêmicos de hipoperfusão esplâncnica foram capazes de detectar precocemente as alterações circulatórias ocorridas na mucosa intestinal após oclusão da artéria mesentérica superior.

## MÉTODOS

Este projeto foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em conformidade com as normas internacionais para utilização de animais de experimentação.

### Preparação animal

Utilizaram-se sete cães sem raça definida, com peso de  $20,6 \pm 1,1$  kg. Os animais foram submetidos a um período de jejum de 12 horas, porém com livre acesso a água. A anestesia foi realizada com sulfato de morfina (1,5 mg - IM), seguida da injeção intravenosa de pentobarbital sódico, 25 mg/kg. Após a intubação orotraqueal, os animais foram submetidos a ventilação mecânica. O respirador foi ajustado para obtenção de uma  $pCO_2$  arterial inicial de 35 a 45 mm Hg, com 1,0 de fração inspirada de oxigênio. Doses adicionais de pentobarbital (2 mg/kg) foram utilizadas quando necessárias. Após a cateterização vesical com sonda de Foley, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre colchão térmico com a finalidade de se manter a normotermia ao longo do procedimento. Durante todo o protocolo experimental, assim como no decorrer do período de preparação cirúrgica ( $75 \pm 15$  min) foi realizada a reposição volêmica com solução fisiológica 0,9%, na dose de 10 mL/kg/h, através de uma bomba de infusão automática (Harvard Apparatus, Massachusetts, EUA), com a finalidade de se compensar as perdas insensíveis.

Através de uma cervicotomia direita, foi exposta a artéria carótida comum, sendo posicionado um cateter de polietileno (PE240) no interior da aorta torácica, para a medida da pressão arterial média e colheita de sangue para análise gasométrica e medidas do pH, bicarbonato, déficit de bases, hematócrito e hemoglobina. Através da veia jugular externa direita, foi introduzido cateter de Swan-Ganz® 93A-131H-7F (Baxter Health Care Corporation, Irvine, CA, EUA), cuja extremidade distal foi posicionada na artéria pulmonar, por meio da análise das curvas de pressão. Este cateter foi conectado ao monitor de débito cardíaco (Vigilance, Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, EUA), para medida da pressão média da artéria pulmonar, débito cardíaco e colheita do sangue venoso misto.

As medidas pressóricas foram realizadas através da conexão dos respectivos cateteres a transdutores de pressão (Transpac Disposable Transducer, Abbott, Chicago, IL, EUA) ligados a um sistema de aquisição de dados biológicos (modelo MP 100, Biopac System Inc., Goleta, CA, EUA) sendo os mesmos registrados em computador através de software específico (ACqKnowledge® III MP 100 WSW).

Previamente à abertura do abdome, 0,1 mg/kg de atropina foi aplicada por via endovenosa, com o objetivo de relaxar a musculatura intestinal e facilitar a instrumentação cirúrgica.

O acesso à cavidade abdominal foi obtido por incisão mediana. Com a finalidade de se evitar possíveis variações anatômicas e manutenção da circulação colateral através da parede intestinal, realizou-se a secção do jejuno proximal e o íleo distal (cerca de 10 cm de distância do ligamento de Treitz e da válvula ileocecal, respectivamente). Em seguida, todas as conexões com o intestino (linfáticos, mesentério e tecido conectivo) foram ligadas à base do mesentério, excetuando a artéria e veia mesentérica superior. Um fluxômetro ultrassônico, previamente calibrado, foi posicionado ao redor da veia mesentérica superior (T206 small animal blood flowmeter - Transonic Systems Inc., Nova York, EUA) para a medida contínua do fluxo sanguíneo deste vaso (FSVMS). Um outro laser-Doppler (angle probe, tipo R) foi fixado a serosa do íleo, com fita adesiva de cianoacrilato de dupla face, e conectado a um monitor BLF-21D (Transonic Systems, Inc, Ithaca, Nova York, EUA).

Realizou-se pequena incisão no íleo terminal e um cateter TRIP® Tonometric Catheter - 16F (Tonometrics Division, Helsinque, Finlândia) foi introduzido em direção proximal e posteriormente fixado com sutura em bolsa. Este cateter foi conectado ao sistema de leitura TONOCAP® (Datex-Engstrom Division, Helsinque, Finlândia), permitindo a medida da pressão parcial de dióxido de carbono da mucosa intestinal ( $prCO_2$ ).

Um cateter de polietileno multiperfurado foi introduzido na veia mesentérica superior para coleta de sangue do leito mesentérico. As amostras de sangue provenientes da aorta, artéria pulmonar e veia mesentérica superior foram analisadas imediatamente após a sua coleta pelo analisador de gases Stat Profile Ultra Analyzer (Nova Biomedical, Waltham, MA, EUA).

Após o término da cirurgia, a cavidade abdominal foi fechada temporariamente com pinças de Backals.

### Protocolo experimental

Quarenta e cinco minutos após o final da preparação, foram obtidas as medidas basais (MB). Em seguida, realizou-se a oclusão da artéria mesentérica superior com pinça vascular por 45 minutos (isquemia intestinal, II-45). Após este período, os animais foram observados por mais 2 horas (reperfusão, R0 a R120). Após o restabelecimento do fluxo na artéria mesentérica, a cavidade abdominal foi fechada com sutura contínua, em plano único, com fio de algodão 3-0.

### Variáveis analisadas

As pressões arterial média e da artéria pulmonar, o fluxo sanguíneo da veia mesentérica superior e da serosa jejunal (FSVMS e FSSJ, respectivamente) foram avaliados continuamente. O débito cardíaco (DC) foi determinado pela técnica de termodiluição, utilizando injeção em bolus de 3 mL de solução salina isotônica a 20°C, a cada 15 minutos.

O déficit de bases, pH,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , saturação de hemoglobina, hematócrito e o bicarbonato nas amostras de sangue proveniente da aorta abdominal, artéria pulmonar e veia mesentérica superior

foram avaliados nos momentos basais (MB), no período de isquemia intestinal (II-45), e 30, 60 e 120 minutos após a reperfusão intestinal (R30, R60 e R120, respectivamente).

O pCO<sub>2</sub> da mucosa ileal (prCO<sub>2</sub>) foi avaliado automaticamente a cada 15 minutos. O pH intramucoso intestinal (pHi) foi determinado de acordo com o método de FIDDIAN-GREEN et al.<sup>(14)</sup>, usando uma modificação da equação de Henderson-Hasselbach:  $pHi = 6,1 + \log([HCO_3^-]/prCO_2 \times 0,031)$ , onde HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> é a concentração arterial de bicarbonato (mmol/L) e prCO<sub>2</sub> representa a medida da pressão parcial de dióxido de carbono obtido através da tonometria.

A oferta, consumo e taxa de extração sistêmica e intestinal de oxigênio (DO<sub>2</sub> sist, VO<sub>2</sub> sist, TEO<sub>2</sub> sist, DO<sub>2</sub> intest, VO<sub>2</sub> intest e TEO<sub>2</sub> intest, respectivamente) foram calculadas utilizando fórmulas padrão. Três gradientes da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) foram calculados: (1) diferença entre a pCO<sub>2</sub> da veia mesentérica e o sangue arterial, (2) diferença da pCO<sub>2</sub> da artéria pulmonar e do sangue arterial, e (3) diferença da pCO<sub>2</sub> obtida tonometricamente (mucosa intestinal) e a pCO<sub>2</sub> do sangue arterial, (D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub>, D<sub>ap-a</sub>pCO<sub>2</sub> e D<sub>ta</sub>pCO<sub>2</sub>, respectivamente).

### Metodologia estatística

Os resultados são apresentados como média ± erro padrão. Análise estatística foi realizada usando o software Statistic Package for Social Sciences for Windows (versão 6,0 - SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foi utilizada análise de variância controlada

pelo teste de Tukey. Diferença estatística foi considerada para valores de *P* menores que 0,05.

## RESULTADOS

A oclusão da artéria mesentérica superior por 45 minutos não esteve associada a alterações significativas na hemodinâmica sistêmica, com manutenção das pressões arterial média e da artéria pulmonar, pressão de capilar pulmonar e do débito cardíaco próximos aos valores basais (PAM, PMAP, PCP e DC, respectivamente). Redução significativa da saturação venosa de oxigênio no sangue venoso misto foi observada durante a isquemia intestinal e permaneceram inalterados durante toda a fase de reperfusão mesentérica (Tabela 1). No território mesentérico, durante o período de oclusão da artéria mesentérica, observou-se aumento progressivo da prCO<sub>2</sub> (44,2±6,3 para 86,8±5,6 mm Hg), e redução do pH intramucoso intestinal (7,35±0,05 para 7,05±0,02). Em relação aos gradientes da pCO<sub>2</sub> analisados, pôde-se observar aumento significativo do D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> (1,7 ± 0,5 para 5,7 ± 1,8 mm Hg) e do D<sub>ta</sub>pCO<sub>2</sub> (8,2 ± 4,8 para 48,7 ± 4,6 mm Hg) no final do período de isquemia (Tabela 2; Figuras 1 e 2).

A reperfusão do território mesentérico proporcionou a restauração imediata e sustentada do FSSJ, permanecendo estes próximos aos valores basais durante toda a fase de reperfusão. Apesar do FSVMS ter apresentado restauração completa nos primeiros 5 minutos após o restabelecimento do fluxo intestinal,

**TABELA 1** – Pressão arterial média, pressão média da artéria pulmonar e pressão de capilar pulmonar (PAM, PMAP e PCP), débito cardíaco (DC), oferta, consumo e taxa de extração sistêmica de oxigênio (DO<sub>2</sub> sist, VO<sub>2</sub> sist e TEO<sub>2</sub> sist), saturação venosa mista (SvO<sub>2</sub>) e pH, hematócrito, bicarbonato e lactato no sangue arterial no momento basal (BL), no final do período de isquemia intestinal (II-45) e 30, 60 e 120 minutos após a reperfusão intestinal (R30, R60 e R120)

	BL	II-45	R30	R60	R120
PAM mm Hg	122,7 ± 7,6	130,9 ± 9	122 ± 8,2	128,8 ± 7,2	128,3 ± 10,3
PMAP mm Hg	14,5 ± 1,4	14,3 ± 1,8	15,8 ± 2	16,9 ± 1,6	19,1 ± 1,9
PCPmm Hg	7,3 ± 1,4	7,7 ± 1,7	7,4 ± 1,6	7,3 ± 1,7	7,5 ± 1,7
DC L/min	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,1 ± 0,1*	2,0 ± 0,2*	2,1 ± 0,1*
DO2 sist mL/min	464 ± 42	372 ± 31*	363 ± 30*	353 ± 35*	368 ± 24*
VO2 sist mL/min	77 ± 12	81 ± 7	94 ± 10	93 ± 11	92 ± 9
TEO2 sist mL/min	12,6 ± 2,0	21,1 ± 2,2*	21,6 ± 2,8*	24,4 ± 3,0*	26,9 ± 2,7*
SvO2 %	87,3 ± 1,9	78,9 ± 2,1*	78,4 ± 2,8*	75,6 ± 3,0*	73,1 ± 2,7*
pH arterial	7,4 ± 0,02	7,42 ± 0,02	7,4 ± 0,02	7,39 ± 0,02	7,39 ± 0,01
Ht arterial %	35,3 ± 1,4	34,1 ± 0,6	36,9 ± 1,7	35,8 ± 2,1	35,5 ± 1,9
bicarbonato arterial	23,1 ± 0,5	23,4 ± 0,6	21,9 ± 0,4	22,2 ± 0,5	22,3 ± 0,3
lactato arterial	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,3

\* P<0,05 vs. medida basal (BL)

**TABELA 2** – Relação do fluxo da veia mesentérica superior e o débito cardíaco (FSVMS/DC), saturação de oxigênio no sangue venoso mesentérico (SvmO<sub>2</sub>), pH intramucoso, bicarbonato, pH e lactato no sangue da veia mesentérica superior no momento basal (BL), no final do período de isquemia intestinal (II-45) e 30, 60 e 120 minutos após a reperfusão intestinal (R30, R60 e R120)

	BL	II-45	R30	R60	R120
FSVMS/DC	14,5 ± 1,1	-	12,1 ± 1,6	13,1 ± 1,7	11,2 ± 1,3
SvmO2 %	94,9 ± 1,0	90,8 ± 1,8	89,9 ± 1,9*	89,1 ± 2,0*	87,6 ± 2,7*
pH intramucoso intestinal	7,35 ± 0,05	7,05 ± 0,02*	7,11 ± 0,04*	7,16 ± 0,05*	7,20 ± 0,06*
bicarbonato vms	23,2 ± 0,6	23,6 ± 0,9	22,7 ± 0,4	23,5 ± 0,7	22,9 ± 0,7
pH veia mesentérica	7,39 ± 0,02	7,36 ± 0,02	7,35 ± 0,02	7,35 ± 0,02	7,35 ± 0,01
lactato vms	0,9 ± 0,1	1,4 ± 0,3	1,7 ± 0,3*	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3

\* P<0,05 vs. medida basal (BL)

este parâmetro sofreu redução progressiva durante a fase de reperfusão (Figura 1).

Observou-se redução significativa da oferta de oxigênio intestinal (67,7 ± 9,9 para 38,8 ± 5,3 mL/min) e da saturação venosa de oxigênio do sangue mesentérico (94,9 ± 1 para 87,6 ± 2,3 %); com aumento proporcional da TEO<sub>2</sub>intest de 5,0 ± 1,1% para 12,4 ± 2,7% (Figura 3; Tabela 2).

O D<sub>ap-a</sub>pCO<sub>2</sub> não sofreu variação durante todo o protocolo experimental (Figura 3). Não houve correlação entre os três gradientes da pCO<sub>2</sub> analisados (D<sub>t-a</sub>pCO<sub>2</sub>, D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> e D<sub>ap-a</sub>pCO<sub>2</sub>) (Figura 4).

### DISCUSSÃO

No presente estudo, pôde-se observar que a tonometria é capaz de detectar precocemente as alterações de fluxo da mucosa intestinal após oclusão da artéria mesentérica superior. Adicionalmente, demonstrou-se que as variações dos gradientes regionais e/ou sistêmicos de CO<sub>2</sub> (D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> e D<sub>ap-a</sub>pCO<sub>2</sub>, respectivamente) não se correlacionam com o fluxo da mucosa intestinal durante o fenômeno de isquemia e reperfusão (I/R) mesentérica.

Alguns estudos demonstraram que a hipoperfusão intestinal pode se desenvolver na ausência de alterações laboratoriais (lactato e pH arterial) e da hemodinâmica sistêmica<sup>(24,26)</sup>. Esses parâmetros geralmente estão alterados somente em casos avançados, onde a isquemia mesentérica irreversível já está estabelecida e as manobras terapêuticas de “resgate” apresentam valor limitado. Desta forma, testou-se a hipótese de que a avaliação da perfusão

intestinal através da tonometria poderia detectar precocemente as alterações microcirculatórias durante a isquemia mesentérica, podendo constituir método extremamente útil na avaliação inicial do abdome agudo vascular.

O aumento desproporcional da pCO<sub>2</sub> venosa ou da diferença venoarterial da pCO<sub>2</sub> sistêmica ou regional, tem sido demonstrado em estados de hipoperfusão de diversas etiologias<sup>(2, 4, 6, 7, 8)</sup>. Dois mecanismos podem ser responsáveis pela elevação do CO<sub>2</sub> no sangue venoso. Inicialmente, essas alterações podem ser decorrentes do acúmulo do CO<sub>2</sub> gerado aerobicamente, devido à remoção inadequada deste metabólito (estados de hipoperfusão). Além disso, a hipercarbia tecidual pode estar associada à hipoxia e ativação do metabolismo anaeróbico. Nesta situação, o aumento dos valores do dióxido de carbono ocorre devido ao tamponamento do excesso dos íons hidrogênio pelo bicarbonato<sup>(11, 32, 38)</sup>.

Neste estudo, observou-se a redução significativa da oferta esplâncnica de oxigênio durante a fase de reperfusão, com aumento

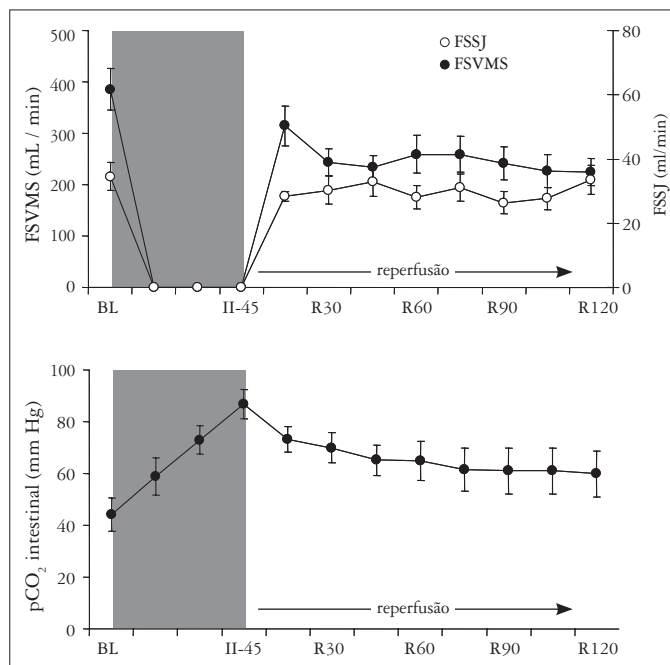


FIGURA 1 – (A) Fluxo sanguíneo da veia mesentérica superior e da serosa jejunal (FSVMS e FSSJ, respectivamente) durante o período de isquemia intestinal (II-45) e reperfusão (R0-R120); \* *P*<0,05 vs BL para o FSVMS. (B) Pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) da mucosa intestinal avaliada pela tonometria a gás; \* *P*<0,05 vs BL.

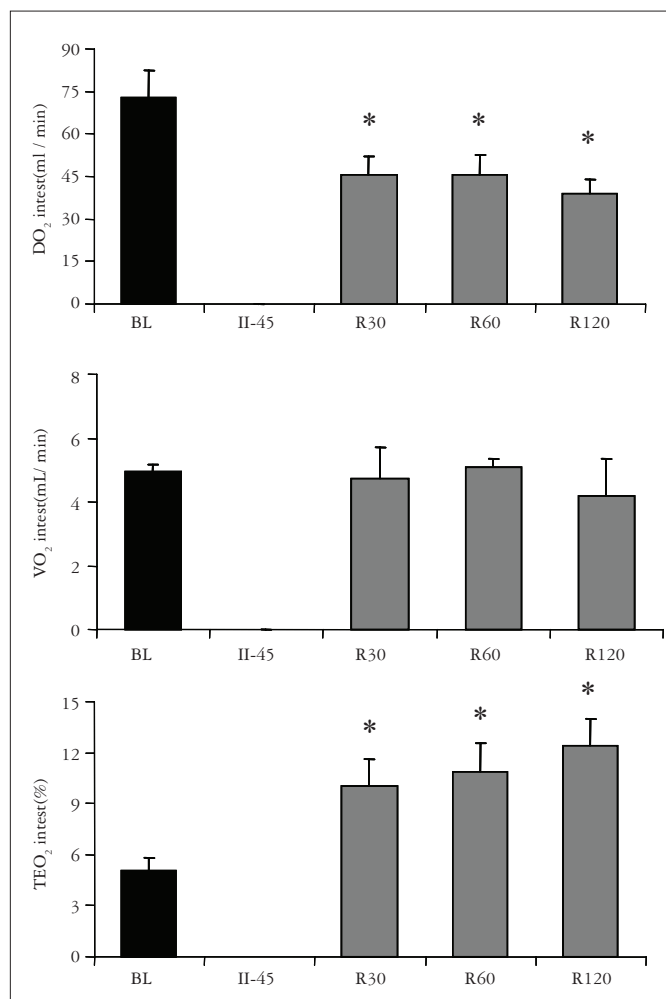


FIGURA 2 – Gradientes mucosa intestinal (tonometria)-arterial, veia mesentérica-arterial e artéria pulmonar-arterial da pCO<sub>2</sub>, (D<sub>t-a</sub>pCO<sub>2</sub>, D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> e D<sub>ap-a</sub>pCO<sub>2</sub>, respectivamente), avaliados no momento basal (BL), no final do período de isquemia intestinal (II-45) e 30, 60 e 120 minutos após a reperfusão intestinal (R30, R60 e R120); \* *P*<0,05 vs BL.

compensatório da TEO<sub>2</sub>intest, mantendo praticamente inalterado o consumo de oxigênio intestinal. Desta forma pode-se inferir que, o aumento nos valores da pCO<sub>2</sub> intestinal e do D<sub>t-ap</sub>pCO<sub>2</sub> foram decorrentes da estagnação de CO<sub>2</sub> na camada mucosa e não da produção anaeróbica de CO<sub>2</sub> durante a fase de reperusão, visto que a DO<sub>2</sub>intest crítica necessária para ativar o metabolismo anaeróbico, de cerca de 9,7 ± 2,7 mL/min/kg, não foi atingida<sup>(1, 18, 27, 35)</sup>. Outro achado que corrobora com esta hipótese foi que os valores de bicarbonato e lactato, tanto sistêmicos e regionais (possíveis marcadores da ativação do metabolismo anaeróbico), permaneceram praticamente inalterados durante todo o protocolo experimental.

A redução de aproximadamente 38% do FSVMS esteve associada ao aumento progressivo não só do D<sub>t-ap</sub>pCO<sub>2</sub>, mas também do gradiente de CO<sub>2</sub> entre a veia mesentérica e o sangue arterial (D<sub>vm-ap</sub>pCO<sub>2</sub>). Entretanto, o aumento do D<sub>t-ap</sub>pCO<sub>2</sub> (8,2 ± 4,8 para 48,7 ± 4,6 mm Hg) foi proporcionalmente maior quando comparado com o aumento da D<sub>vm-ap</sub>pCO<sub>2</sub> (1,7 ± 0,5 para 5,7 ±

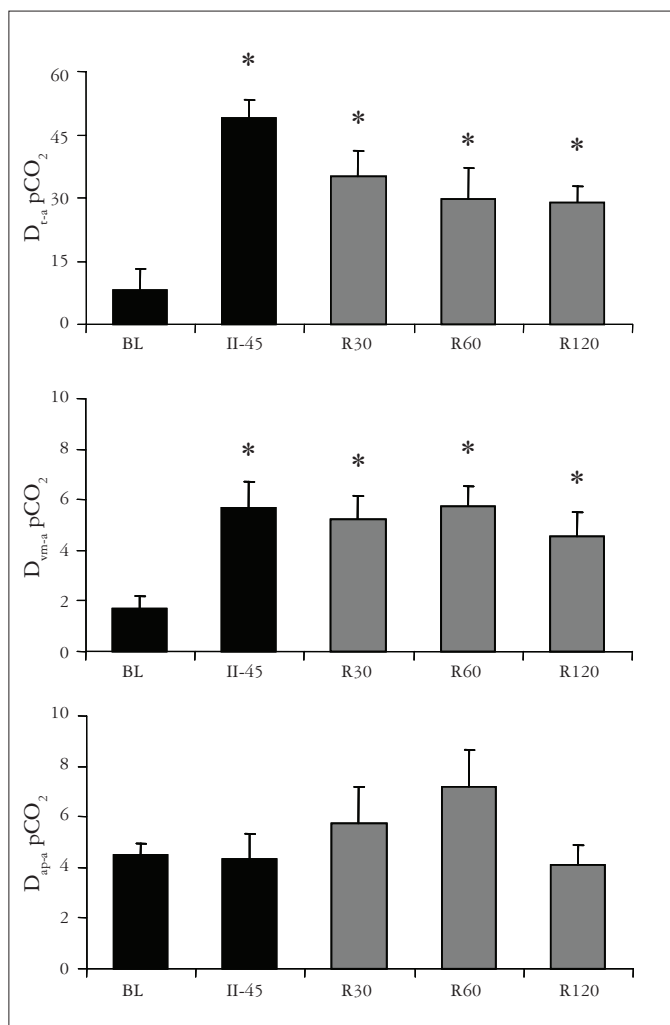


FIGURA 3 – Oferta, consumo e taxa de extração intestinal de oxigênio (DO<sub>2</sub>intest, VO<sub>2</sub>intest e TEO<sub>2</sub>intest, respectivamente) avaliados no momento basal (BL), no final do período de isquemia intestinal (II-45) e 30, 60 e 120 minutos após a reperusão intestinal (R30, R60 e R120); \* P<0,05 vs BL

1,8 mm Hg), refletindo o efeito mais deletério da hipoperfusão na camada mucosa, conforme demonstrado anteriormente por DIEBEL et al.<sup>(11)</sup>. Outro achado que corrobora com essa hipótese foi a ausência de correlação entre o D<sub>vm-ap</sub>pCO<sub>2</sub> e o D<sub>t-ap</sub>pCO<sub>2</sub>, refletindo magnitudes diferentes de redução de fluxo entre as diferentes camadas intestinais<sup>(6, 9, 30, 31)</sup>.

Vários fatores estão relacionados à predisposição precoce da mucosa intestinal ao fenômeno de isquemia. A arquitetura da vilosidade intestinal, caracterizada pela formação de um ângulo reto entre a arteriola intestinal e a artéria da vilosidade, promove

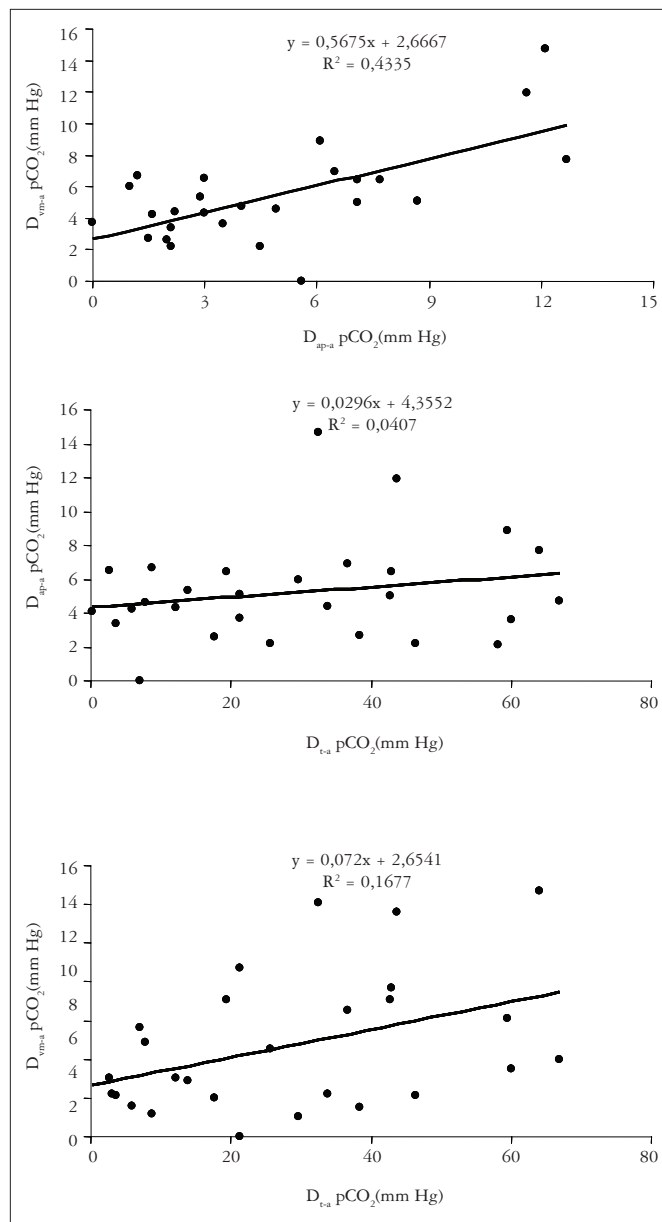


FIGURA 4 – Correlação entre os gradientes sistêmicos e regionais da pCO<sub>2</sub>, avaliados durante o protocolo experimental (gradiente veia mesentérica-arterial, artéria pulmonar-arterial e mucosa intestinal-arterial da pCO<sub>2</sub>; D<sub>vm-ap</sub>CO<sub>2</sub>, D<sub>ap-ap</sub>CO<sub>2</sub> e D<sub>t-ap</sub>CO<sub>2</sub>, respectivamente)

redução do hematócrito na extremidade da vilosidade intestinal, com conseqüente baixa tensão de oxigênio local, fenômeno denominado plasma skimming. Além disso, a proximidade entre a arteriola e a vênula dentro da vilosidade intestinal, permite a formação de mecanismo de contracorrente onde substâncias altamente difusíveis, como o oxigênio, possam entrar em equilíbrio entre os territórios venoso e arterial, promovendo um curto-circuito e conseqüente redução progressiva da pressão parcial de oxigênio de 100 mm Hg na base da vilosidade para 30 mm Hg na sua extremidade distal<sup>(32)</sup>.

Esses mecanismos em condições fisiológicas não são deletérios. Entretanto, quando o organismo é submetido a um processo de déficit de oxigênio, eles podem ser extremamente nocivos, culminando com a alteração da barreira mucosa, permitindo desta forma, a translocação de bactérias e toxinas e desencadeamento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica<sup>(5, 10, 25)</sup>.

Durante a restauração do fluxo intestinal, ocorre grave lesão de isquemia e reperfusão, promovendo a produção local de radicais livres de oxigênio. Estes são capazes de destruir macromoléculas intracelulares, desencadeando uma reação em cadeia, culminando com grave lesão celular. A favor dessa hipótese pode-se observar que o pré-tratamento com anti-oxidantes ou mesmo o bloqueio da enzima xantina-oxidase, promove proteção significativa contra a lesão de reperfusão após episódio de isquemia esplâncnica induzida pelo choque hemorrágico ou oclusão da aorta abdominal<sup>(28)</sup>. Além disso, o fenômeno de I/R pode também ativar e liberar mediadores inflamatórios como as prostaglandinas e o complemento, desencadeando um processo de atração e ativação leucocitária, e conseqüente obstrução da microcirculação pela adesão e agregação dessas células, apesar do restabelecimento do fluxo sanguíneo nos grandes vasos<sup>(3)</sup>.

Apesar da redução do FSVMS estar relacionada à disfunção circulatória regional, não se pode desprezar as alterações hemodinâmicas sistêmicas ocorridas neste estudo. Após o restabelecimento do fluxo sanguíneo intestinal, observou-se redução significativa e proporcional da  $\text{DO}_2\text{ sist}$  e do débito cardíaco, mantendo desta forma, a relação FSVMS/DC praticamente inalterada. Esses efeitos hemodinâmicos são, provavelmente, decorrentes da liberação de fatores cardiopressores na circulação sistêmica e do acúmulo de líquido no terceiro espaço, conforme demonstrado após o fenômeno de I/R de diversos órgãos.

Uma das questões deste estudo foi se as alterações de fluxo avaliadas através dos gradientes da  $p\text{CO}_2$  regional ( $D_{\text{vm-a}} p\text{CO}_2$  e  $D_{\text{t-a}} p\text{CO}_2$ ) poderiam ser detectadas através de variações do gradiente sistêmico da  $p\text{CO}_2$  ( $D_{\text{ap-a}} p\text{CO}_2$ ), visto que aproximadamente 20% do débito cardíaco é direcionado para o território mesentérico. Entretanto não foi possível correlacionar as alterações sistêmicas e regionais de  $p\text{CO}_2$  neste modelo experimental. Dois fatores podem explicar os achados: inicialmente, após o fenômeno de I/R mesentérica, o fluxo sanguíneo venoso intestinal encontra-se reduzido, diminuindo desta forma a remoção do  $\text{CO}_2$  desta região (total  $p\text{CO}_2$  outflow reduction), conforme descrito anteriormente por HEINÓ et al.<sup>(20)</sup>. Além disso, um efeito “dilucional” do sangue proveniente de outras partes do organismo, pode ter atenuado a contribuição da  $p\text{CO}_2$  do sangue mesentérico na concentração de  $\text{CO}_2$  do sangue venoso misto.

Talvez um período maior de isquemia intestinal, e conseqüentemente o aumento mais pronunciado da concentração de  $\text{CO}_2$  na veia mesentérica superior, pudesse ser capaz de alterar  $D_{\text{ap-a}} p\text{CO}_2$ . Entretanto, o objetivo do presente trabalho foi determinar se algum marcador sistêmico de hipoperfusão ( $D_{\text{ap-a}} p\text{CO}_2$ , lactato ou bicarbonato) poderia detectar de maneira precoce as alterações perfusionais na camada mucosa intestinal.

Vale a pena ressaltar ainda que as variações do gradiente mucosa-arterial de  $\text{CO}_2$  ( $D_{\text{t-a}} p\text{CO}_2$ ) não se correlacionam apenas com o a perfusão da mucosa intestinal, mas também com o grau de lesão histológica em que esta camada se encontra, conforme demonstrado recentemente por IWANAMI et al.<sup>(21)</sup>. Desta forma, acredita-se que a tonometria possa constituir método de grande valia não só na avaliação, mas também na estratificação do abdome agudo vascular.

O cálculo do pH intramucoso apresenta varias limitações, uma delas é a utilização do bicarbonato arterial para cálculo do  $\text{pH}_i$ . Em casos de isquemia mesentérica isolada, o nível do bicarbonato local (mesentérico) pode ser menor que aquele apresentado sistemicamente (arterial). Por outro lado, em estados de choque com concomitante acidose sistêmica, o bicarbonato intramucoso gástrico e/ou intestinal se apresenta maior que o sistêmico. Além disso, outras causas de hipercarbica sistêmica e acidose metabólica, sem hipoperfusão, podem também alterar o cálculo do  $\text{pH}_i$ , apesar da preservação da perfusão da mucosa intestinal. Devido a estas limitações, optou-se por considerar o  $D_{\text{t-a}} p\text{CO}_2$  como marcador da perfusão mesentérica, evitando desta forma, os potenciais erros na avaliação perfusional decorrentes do uso do  $\text{pH}_i$ <sup>(6, 32, 38)</sup>.

Uma das limitações neste protocolo experimental foi o posicionamento da sonda de tonometria no íleo terminal, o que por razões óbvias, não pode ser aplicado na prática clínica. Apesar de WALLEY et al.<sup>(40)</sup> demonstrarem que as variações do pH intramucoso ocorrem de maneira mais precoce na mucosa ileal, outros estudos experimentais demonstram que as alterações da  $p\text{CO}_2$  na camada mucosa ocorrem de maneira simultânea e paralela nas diferentes regiões do sistema digestório<sup>(13, 40)</sup>.

Desta forma, acredita-se que as alterações da  $p\text{CO}_2$  intestinal observadas ao longo deste estudo, possam ser comparáveis às variações da concentração de  $\text{CO}_2$  gástrica ou mesmo colônica. Recentemente, RUETTIMANN et al.<sup>(34)</sup> utilizaram em um paciente com trombose da veia mesentérica superior, a tonometria gástrica como método para a avaliação da perfusão do intestino remanescente no período pós-operatório. A avaliação do pH intramucoso gástrico foi capaz de evitar reoperações, assim como a realização de métodos diagnósticos mais invasivos, reduzindo desta forma os custos hospitalares.

Apesar das limitações do presente estudo, como o curto período de isquemia intestinal, pode-se concluir que a tonometria permite detectar de maneira precoce a redução de fluxo intestinal. Além disso, demonstrou-se que as variações dos gradientes regionais e/ou sistêmicos de  $\text{CO}_2$  não são capazes de avaliar a magnitude da redução de fluxo da mucosa intestinal durante o fenômeno de I/R mesentérica. Desta forma, acredita-se que a tonometria poderia ser utilizada como método extremamente útil no diagnóstico precoce do abdome agudo vascular. Entretanto, um estudo prospectivo seria necessário para avaliar as possíveis aplicações práticas e limitações técnicas deste método.

Cruz Jr RJ, Correia CJ, Poli-de-Figueiredo LF, Rocha-e-Silva M. Initial evaluation of systemic and regional pCO<sub>2</sub> gradients as markers of mesenteric hypoperfusion. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(1):59-65.

**ABSTRACT – Background** - Mesenteric ischemia is a life-threatening emergency with a mortality rates still ranging between 60% and 100%.

**Aim** -To evaluate the systemic and regional pCO<sub>2</sub> gradients changes induced by mesenteric ischemia-reperfusion injury. In addition, we sought to determine if other systemic marker of splanchnic hypoperfusion could detect the initial changes in intestinal mucosal microcirculation after superior mesenteric artery occlusion. **Methods** - Seven pentobarbital anesthetized mongrel dogs (20.6 ± 1.1 kg) were subjected to superior mesenteric artery occlusion for 45 minutes, and followed for an additional 120 minutes. Systemic hemodynamic was evaluated through a Swan-Ganz and arterial catheters, while gastrointestinal tract perfusion by superior mesenteric vein and jejunal serosal blood flows (ultrasonic flowprobe). Intestinal oxygen delivery, extraction and consumption (DO<sub>2</sub>intest, ERO<sub>2</sub>intest and VO<sub>2</sub>intest, respectively), intramucosal pH (gas tonometry), and mesenteric-arterial and mucosal arterial pCO<sub>2</sub> gradients (D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> and D<sub>t-a</sub>pCO<sub>2</sub>, respectively) were calculated. **Results** - Superior mesenteric artery occlusion was not associated with significant changes on systemic hemodynamics parameters. A significant increase of D<sub>vm-a</sub>pCO<sub>2</sub> (1.7 ± 0.5 to 5.7 ± 1.8 mm Hg) and D<sub>t-a</sub>pCO<sub>2</sub> (8.2 ± 4.8 to 48.7 ± 4.6 mm Hg) were detected. During the reperfusion period a significant decrease on DO<sub>2</sub>intest (67.7 ± 9.9 to 38.8 ± 5.3 mL/min) and a compensatory increase on ERO<sub>2</sub>intest from 5.0 ± 1.1% to 12.4 ± 2.7% was observed. **Conclusion** - We conclude that gas tonometry can detect the mesenteric blood flow disturbances sooner than other analyzed parameters. Additionally, we demonstrated that changes on systemic or regional pCO<sub>2</sub> gradients are not able to detect the magnitude of intestinal mucosal blood flow reduction after mesenteric ischemia-reperfusion injury.

**HEADINGS** - Mesenteric vascular occlusion. Ischemia. Intestinal mucosa. Manometry. Dogs.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arvidsson D, Rasmussen I, Almqvist P, Niklasson F, Haglund U. Splanchnic oxygen consumption in septic and hemorrhagic shock. *Surgery.* 1991;109:190-7.
- Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101:509-15.
- Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein GW, Zweifach BW, Engler RL. Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ Res.* 1988;63:437-47.
- Benjamin E, Paluch TA, Berger SR, Premus G, Wu C, Iberti TJ. Venous hypercarbia in canine hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1987;15:516-8.
- Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple organ failure syndrome. The gastrointestinal tract: the motor of MOF. *Arch Surg.* 1986;121:196-208.
- Cruz Jr RJ, Yada-Langui MM, Poli-de-Figueiredo LF, Rocha-e-Silva M. Effects of hemorrhage and rapid fluid resuscitation on splanchnic blood flow and gastrointestinal mucosal perfusion evaluated by gas tonometry. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2002;15:74-8.
- Cruz Jr RJ, Poli-de-Figueiredo LF, Braz JLM, Diniz EA, Rocha-e-Silva M. Systemic and regional effects of supraceliac aortic occlusion during experimental hepatic vascular exclusion. *Am J Surg.* 2003;185:388-93.
- Cruz Jr RJ, Poli-de-Figueiredo LF, Braz JLM, Rocha-e-Silva M. Effects of intra-aortic balloon occlusion on intestinal perfusion, oxygen metabolism and gastric mucosal pCO<sub>2</sub> during experimental hemorrhagic shock. *Eur Surg Res.* 2004;36:172-8.
- Cruz Jr RJ, Correia CJ, Ribeiro CMF, Poli-de-Figueiredo LF, Rocha-e-Silva M. Oxygen consumption, pCO<sub>2</sub> gradients and regional blood flow distribution in an alternative model of intestinal autotransplantation. *J Surg Res.* 2006;130:13-9.
- Deitch EA, Morrison, Berg R, Specian RD. Effects of hemorrhagic on bacterial translocation, intestinal morphology and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. *Crit Care Med.* 1990;18:529-36.
- Diebel LW, Tyburski JG, Dulchavsky SA. Effects of acute hemodilution on intestinal perfusion and intramucosal pH after shock. *J Trauma.* 2000;49:800-5.
- Downing A, Cottan S, Beard C, Potter D. Gastric mucosal pH predicts major morbidity following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:1804.
- Dubin A, Estenssoro E, Murias G, Canales H, Sottile P, Badie J, Barán M, Pálizas F, Laporte M, Díaz MR. Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Int Care Med.* 2001;27:1931-6.
- Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM. Back-diffusion of CO<sub>2</sub> and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res.* 1982;33:39-48.
- Frenette L, Doblar DD, Singer D, Cox J, Ronderos J, Poplawski S, Ranjan D. Gastric intramural pH as indicator of early allograft viability in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1994;58:292-7.
- Garrido AG, Poli-de-Figueiredo LF, Cruz Jr RJ, Silva E, Rocha-e-Silva M. Short lasting systemic and regional benefits of early crystalloid infusion after intravenous live *E. coli* in dogs. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:873-84.
- Geelkerken RH, Bockel JH. Mesenteric vascular disease: a review of diagnostic methods and therapies. *Cardiovasc Surg.* 1995;3:247-60.
- Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, Grant BJ, Rothman ED, Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation in dog intestine. *J Appl Physiol.* 1984;56:1065-9.
- Guzzman JA, Kruse JA. Continuous assessment of gastric intramucosal PCO<sub>2</sub> and pH in hemorrhagic shock using capnometric recirculating gas tonometry. *Crit Care Med.* 1997;25:533-7.
- Heino A, Hartikainen J, Merasto ME, Alhava E, Takala J. Systemic and regional pCO<sub>2</sub> gradients as markers of intestinal ischemia. *Int Care Med.* 1998;24:599-604.
- Iwanami K, Takeyoshi I, Ohwada S, Kobayashi J, Kawata K, Matsumoto K, Morishita Y. Intramucosal pH and intestinal mucosal damage in ischemia-reperfusion injury. *Transplant Int.* 1998;11:401-7.
- Lagoa C, Poli-de-Figueiredo LF, Cruz Jr RJ, Silva E, Rocha-e-Silva M. Effects of volume resuscitation on splanchnic perfusion in canine model of severe sepsis induced by live *E. coli* infusion. *Crit Care.* 2004;8:221-8.
- Lock G. Acute intestinal ischaemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:83-98.
- Marik PE. Gastric intramucosal pH – a better indicator of multiorgan dysfunction and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest.* 1993;104:225-9.
- Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. The “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1993;218:111-9.
- Maynard N, Bihardi D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA.* 1993;270:1203-10.
- Nelson DP, King CE, Dodd SL, Schumacker PT, Cain SM. Systemic and intestinal limits of O<sub>2</sub> extraction in the dog. *J Appl Physiol.* 1987;63:387-94.
- Nielsen VG, Tan S, Baird MS, McCammon AT, Parks DA. Gastric intramucosal pH and multiple organ injury: impact of ischemia-reperfusion and xanthine oxidase. *Crit Care Med.* 1996;24:1339-44.
- Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute intestinal ischemia. A clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164:1054-62.
- Oud L, Kruse JA. Progressive gastric intramucosal acidosis follows resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock.* 1996;6:61-5.
- Pargger H, Staender S, Studer W, Schellscheidt O, Mihatsch MJ, Scheidegger D, Skarvan K. Occlusive mesenteric ischemia and its effects on jejunal intramucosal pH, mesenteric oxygen consumption and oxygen tensions from surfaces of the jejunum in anesthetized pigs. *Inten Care Med.* 1997;23:91-9.
- Poli-de-Figueiredo LF, Silva E, Cruz Jr RJ, Rocha-e-Silva M. Gas tonometry for evaluation of gastrointestinal mucosal perfusion: experimental models of trauma, shock and complex surgical maneuvers. *Acta Cir Bras.* 2002;17:211-9.
- Ronholm E, Runeborg J, Karlens KL, Tomasdottir H, Aneman A, Bengtsson A. Perioperative gastric tonometric PCO<sub>2</sub> and intramucosal pH in patients undergoing liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:695-701.
- Ruettimann U, Urwyler A, Flue M, Reinhardt D, Pargger H. Gastric intramucosal pH as a monitor of gut perfusion after thrombosis of the superior mesenteric vein. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:780-3.
- Sansel RW, Schumacker PT. Systemic hemorrhage augments local O<sub>2</sub> extraction in canine intestine. *J Appl Physiol.* 1994;77:2291-8.
- Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. *Arch Surg.* 1987;122:881-6.
- Schneider TA, Longo WE, Ure T, Vernava AM. Mesenteric ischemia – acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1163-74.
- Silva E, Poli-de-Figueiredo LF, Cruz Jr RJ, Rocha-e-Silva M. Gas tonometry for evaluation of gastrointestinal mucosal perfusion: experimental and clinical sepsis. Part 2. *Acta Cir Bras.* 2002;17:281-7.
- Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. *Surgery.* 1993;114:489-90.
- Walley KR, Friesen BP, Humer MF, Phang PT. Small bowel tonometry is more accurate than gastric tonometry in detecting gut ischemia. *J Appl Physiol.* 1998;85:1770-7.

Recebido em 20/12/2004.

Aprovado em 11/7/2005.