

Estudo das alterações micro circulatórias e da evolução do processo inflamatório em modelo de morte encefálica em ratos.

RAFAEL SIMAS

Orientador: Prof. Dr. Luiz Felipe Pinho Moreira

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Resumo

Simas R. *Estudo das alterações micro circulatórias e da evolução do processo inflamatório em modelo de morte encefálica em ratos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: Estudos indicam que a morte encefálica está associada com alterações hemodinâmicas, hormonais e inflamatórias, comprometendo a viabilidade dos órgãos para o transplante. Porém, é necessário esclarecer quais destas alterações são decorrentes da morte encefálica e quais são devidas ao trauma associado. Este estudo tem por objetivo avaliar a microcirculação mesentérica, quantificar marcadores sistêmicos da resposta inflamatória, e analisar as alterações histopatológicas em ratos submetidos à morte encefálica comparados com ratos falso-operados. **MÉTODOS:** Ratos *Wistar* machos (300 50 g), anestesiados com isoflurano (5-2 %), foram intubados e mecanicamente ventilados (10 mL/kg, 70 ciclos/min). Através de uma trepanação, um cateter Fogarty® 4 F foi inserido no espaço intracraniano e rapidamente insuflado com 500 L de água para indução da morte encefálica. Após a indução da morte encefálica o anestésico foi retirado e os animais receberam solução salina 0,9 % endovenosa (2 mL/h). Animais falso-operados foram apenas trepanados. Pressão arterial média e frequência cardíaca foram monitoradas ao longo de todo tempo de experimento. Após 30, 180 ou 360 min, foram avaliados os seguintes parâmetros: 1) avaliação da perfusão e interação xi leucócito-endotélio na microcirculação mesentérica por técnica de microscopia intravital; 2)

expressão de moléculas de adesão endoteliais (P-selectina e ICAM-1) por imunohistoquímica; 3) quantificação das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-10), quimiocinas (CINC-1 e CINC-2) e corticosterona séricas; 4) determinação do leucograma, hematócrito e gasometria; 5) avaliação histológica do coração, pulmão, fígado e rim. RESULTADOS: A morte encefálica resultou em imediato pico hipertensivo seguido de episódio de hipotensão, associado com queda na perfusão mesentérica para aproximadamente 30% de microvasos com fluxo sanguíneo normal ($p < 0,0001$). A interação dos leucócitos com o endotélio apresentou um menor número de leucócitos *rollers* ($p < 0,0001$), com maior migração leucocitária ($p = 0,03$) para o tecido perivascular de ratos com morte encefálica, decorridos 180 min de experimento. A expressão de P-selectina não diferiu entre os grupos, enquanto que ICAM-1 teve sua expressão aumentada na terceira hora após a indução da morte encefálica ($p < 0,01$). As concentrações séricas de citocinas e quimiocinas foram iguais entre animais com morte encefálica e falso-operados. Observou-se queda acentuada nos níveis séricos de corticosterona de animais com morte encefálica após 3 h de experimento ($p < 0,0001$). O número de leucócitos totais nos animais com morte encefálica foi menor quando comparado com animais falso-operados ($p < 0,05$), sendo observado aumento na razão neutrófilo/linfócito, após 3h de experimento, em ambos os grupos. Não foram observadas alterações significativas nos dados gasométricos e hematócrito. A morte encefálica induziu alterações histopatológicas nos quatro órgãos avaliados, sendo observada congestão vascular no coração ($p = 0,02$) e pulmão ($p = 0,02$), edema alveolar pulmonar ($p = 0,001$), infiltrado leucocitário no fígado ($p = 0,01$), e edema tubular renal ($p = 0,04$). CONCLUSÕES: A morte encefálica desencadeou instabilidade hemodinâmica associada com hipoperfusão tecidual, além de queda na concentração de corticosterona endógena, resultando em aumento da expressão de ICAM-1 com maior migração de leucócitos na microcirculação mesentérica, além de leucopenia. Os órgãos sólidos apresentaram maior congestão vascular, sendo que os pulmões foram os órgãos mais comprometidos.

Descritores: Morte encefálica; Traumatismos encefálicos; Microcirculação; Inflamação; Patologia; Ratos, Wistar.