

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Medicina : Cirurgia
Área de Concentração : Cirurgia Pediátrica**

**MODELO EXPERIMENTAL
PARA O ESTUDO DA GASTROSQUISE
EM FETOS DE COELHO**

Francisco Coutinho Kubaski

Porto Alegre, 1994.

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
Faculdade de Medicina
Curso de Pós-Graduação em Medicina : Cirurgia
Área de Concentração : Cirurgia Pediátrica**

**MODELO EXPERIMENTAL
PARA O ESTUDO DA GASTROSQUISE
EM FETOS DE COELHO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Autor : Francisco Coutinho Kubaski

Orientador : Ubirajara Índio Carvalho da Motta

Porto Alegre, 1994.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a minha esposa Maria Inês e às minhas filhas Francielle e Raquel, a quem tantas horas eu privei da minha convivência.

*Aquele que vir as coisas crescendo desde o princípio
terá a melhor visão das mesmas.*

Aristóteles,
Filósofo Grego { 384 - 322 a. C. }

HOMENAGEM

*Ao meu Pai ,
com quem dei meus primeiros passos na Cirurgia
e cujo exemplo impregnou-me da vontade de vencer.*

*À Minha Mãe ,
cujos conselhos têm sido verdadeiras lições de vida.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor UBIRAJARA ÍNDIO CARVALHO DA MOTTA
amigo sincero e nosso grande Mestre no campo da Cirurgia Pediátrica,
a gratidão pela formação Cirúrgica, pelo incentivo e apoio constantes
em nossa vida profissional e universitária , bem como pela sugestão
do tema e orientação desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Osvaldo Carlos dos Santos, pelos preciosos conselhos e ensinamentos, ambos fundamentais para minha formação em Cirurgia Pediátrica.

À Dra. Maria da Graça Falkembach, que muito tem me ensinado pessoal e profissionalmente, não apenas no plano científico, mas sobretudo humano no tratamento dos nossos pequenos pacientes.

Ao Dr. Ciro Alceu Lobato, amigo e colaborador, pela ajuda e incentivos permanentes.

Aos amigos e colegas, Dr. João Luis Winck, Dra. Sandra Fonseca Caleffi, Dr. Luiz Eduardo de Nóbrega Franciosi, Dr. Aldemir José da Silva Nogueira, Júlio Régis Lubianca e Ubiratã André Gomes, cujos ensinamentos foram fundamentais para minha formação profissional.

Ao Dr. Gilberto de Napoli, pela orientação segura e preciosa no estudo histopatológico e pelo dedicado interesse dispensado à esta pesquisa.

Aos Profs. Drs. Jorge Oscar Endler, Roseli Möllerke e Marianne Lamberts e Marisa Cardoso - Médicos Veterinários da UFRGS - meus agradecimentos pelos conselhos e sugestões durante a realização deste trabalho.

Ao Dr. Mário Wagner, pelo auxílio na elaboração e análise estatística deste experimento.

À Sra. Lydia Schiffon, pela revisão do texto desta dissertação.

Às Sras. Teresinha Antunes Correa, Noemi Santos Lima, Maria Lorena dos Santos, Ilca Beverli Silveira, Maria Cristina de Oliveira, Maria Ivone Kielling e Santa Adriana Moraes, Pela dedicação e empenho com que me auxiliaram na realização deste trabalho.

À Direção do Hospital da Criança Santo Antônio, seus funcionários e colegas que de alguma maneira colaboraram para a realização deste experimento.

Ao Serviço de Anatomia Patológica da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, pelo apoio imprescindível para a execução desta pesquisa.

À Direção do Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Estado do Rio Grande do Sul, pela gentileza com que colocou a nossa disposição suas instalações para a realização deste trabalho.

À Coordenação do Aperfeiçoamento do Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos, que permitiu a realização deste experimento.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Fundo de Incentivo a Pesquisa (FIP) , pelo apoio logístico e financeiro indispensáveis para conclusão deste experimento.

À todos que, direta ou indiretamente me auxiliaram com sugestões e conselhos.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
RESUMO	14
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	21
3. OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4. MATERIAL E MÉTODO	34
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
4.2 AMOSTRA	35
4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO	36
4.4 ÉTICA EM CIRURGIA EXPERIMENTAL	38
4.5 LOGÍSTICA	39
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	47
5. RESULTADOS	48
5.1 TAXAS DE SOBREVIDA	49
5.1.1 Sobrevida Materna	49
5.1.2 Sobrevida Fetal	49
5.2 ASPECTOS ANESTÉSICOS E CIRÚRGICOS	50
5.2.1 Procedimento anestésico	50
5.2.2 Duração do ato operatório	52
5.2.3 Histerotomia	52
5.2.4 Incisão abdominal fetal	52
5.2.5 Culturais	53
5.2.6 Complicações cirúrgicas transoperatórias	53
5.2.7 Complicações pós-operatórias	54
5.3 IDENTIFICAÇÃO DOS FETOS EM ESTUDO	54
5.4 ÓRGÃOS EVISCERADOS	55
5.5 NÚMERO DE LÁPAROS POR NINHADA	55

5.6	PESO DOS LÁPAROS	56
5.6.1	Peso dos láparos no grupo-gastroquise	56
5.6.2	Peso dos láparos no grupo-controle	58
5.6.3	Comparação da variável peso corporal	59
5.7	PESO DO INTESTINO DELGADO	59
5.8	COMPRIMENTO DO INTESTINO DELGADO	61
5.9	DENSIDADE INTESTINAL	63
5.10	ESPESSURA DO INTESTINO DELGADO	64
5.11	CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS	66
5.12	REGRESSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS	67
5.13	ACHADOS HISTOLÓGICOS	68
6.	DISCUSSÃO	79
6.1	DISCUSSÃO DA METODOLOGIA	82
6.1.1	Seleção do modelo experimental	82
6.1.2	Aspectos anestésicos	83
6.1.3	Aspectos cirúrgicos	84
6.2	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	86
6.2.1	Taxas de sobrevivência	86
6.2.2	Aspectos anestésicos e cirúrgicos	87
6.2.3	Identificação dos fetos em estudo	92
6.2.4	Estruturas evisceradas	92
6.2.5	Número de láparos por ninhada	93
6.2.6	Peso dos láparos	93
6.2.7	Alterações morfológicas no intestino delgado	95
7.	CONCLUSÕES	106
8.	BIBLIOGRAFIA	109
	APÊNDICE	120

LISTA DE TABELAS

Nº	Legenda	Página
Tabela 1	Taxas de sobrevivência materna e fetal.	50
Tabela 2	Tamanho da incisão abdominal nos fetos dos grupos G e C - em milímetros.	53
Tabela 3	Complicações transoperatórias da cirurgia fetal.	54
Tabela 4	Peso dos láparos em estudo nos grupos G e C.	57
Tabela 5	Peso do intestino delgado - em gramas - nos láparos em estudo dos grupos G e C.	60
Tabela 6	Comprimento do intestino delgado - em centímetros - nos láparos em estudo dos grupos G e C.	62
Tabela 7	Densidade intestinal - em miligramas por centímetro - nos láparos em estudo dos grupos G e C.	63
Tabela 8	Espessura do intestino delgado - em micrômetro - nos fetos em estudo dos grupos G e C.	65
Tabela 9	Valores referentes ao estudo da correlação entre variáveis quantitativas.	67
Tabela 10	Classificação histológica do intestino delgado -jejuno -nos láparos dos grupos G e C.	69
Tabela 11	Peso corporal, tamanho da incisão abdominal, peso, comprimento, densidade, espessura e histologia do intestino delgado nos láparos dos grupos G e C.	78
Tabela 12	Frequência e tipo de órgão eviscerado em estudos experimentais de gastrosquise.	92

LISTA DE FIGURAS

Nº	Legenda	Página
Figura 1	Segmento uterino exteriorizado.	40
Figura 2	Feto Exteriorizado.	40
Figura 3	Alças intestinais exteriorizadas em feto do grupo-gastrosquise.	41
Figura 4	Incisão abdominal em feto do grupo-controle.	42
Figura 5	Identificação da sutura em bolsa no útero materno.	43
Figura 6	Láparo do grupo-gastrosquise com evisceração do intestino delgado, intestino grosso e bexiga urinária.	44
Figura 7	Ninhada de fetos do grupo-controle com identificação do feto em estudo.	45
Figura 8	Tubo digestivo do láparo de coelho, a seta identifica a válvula íleo-cecal.	45
Figura 9	Corte transversal de um espécime de jejuno normal, corado pela hematoxilina-eosina, 100 aumentos.	46
Figura 10	Lesão em alça de intestino delgado.	50
Figura 11	Piométrio causado por <i>Pasteurella multócita</i> .	51
Figura 12	Frequência relativa dos láparos por ninhada no grupo G.	55
Figura 13	Frequência relativa dos láparos por ninhada no grupo C.	56
Figura 14	Peso dos láparos em estudo no grupo G.	57
Figura 15	Peso dos láparos - irmãos - no grupo G.	58
Figura 16	Peso dos láparos em estudo no grupo C.	58
Figura 17	Peso dos láparos - irmãos - no grupo C.	59
Figura 18	Peso do intestino delgado nos láparos em estudo do grupo G.	60
Figura 19	Peso do intestino delgado nos láparos em estudo do grupo C.	61
Figura 20	Comprimento do intestino delgado nos láparos em estudo nos grupos G e C.	62
Figura 21	Densidade do intestino delgado nos láparos em estudo nos grupos G e C.	64

Figura 22	Espessura da parede intestinal nos láparos em estudo dos grupos G e C.	65
Figura 23	Diagrama de dispersão por pontos da espessura da parede intestinal versus o tamanho da incisão abdominal fetal.	68
Figura 24	Diagrama de dispersão por pontos do peso intestinal versus o tamanho da incisão abdominal fetal.	68
Figura 25	Diagrama de dispersão por pontos do comprimento intestinal versus o tamanho da incisão abdominal fetal.	68
Figura 26	Enterite leve em láparo do grupo G.	70
Figura 27	Enterite moderada com edema vilositário em láparo do grupo G.	71
Figura 28	Enterite severa em láparo do grupo G.	71
Figura 29	Necrose parietovilosa do intestino delgado em láparo do grupo G.	72
Figura 30	Hemorragia da submucosa com extravasamento de hemácias para luz intestinal, em láparo do grupo G.	73
Figura 31	Intestino delgado normal de láparo do grupo C - 400 aumentos.	74
Figura 32	Intestino delgado normal de láparo do grupo C - 200 aumentos.	75
Figura 33	Enterite leve - grupo C.	76
Figura 34	Enterite moderada - grupo C - edema vilositário 400 aumentos.	77
Figura 35	Serosite moderada com a presença de exudato fibrinoso ("peel") em láparo do grupo C.	77
Figura 36	Feto morto - versão fetal por apresentação cefálica.	88
Figura 37	Feto morto - tração do cordão umbilical por saída acidental da cavidade uterina.	89
Figura 38	Láparo do grupo G com 10cm de comprimento e diâmetro abdominal de aproximadamente 2 cm.	91
Figura 39	Exteriorização parcial do fígado - transoperatório.	101
Figura 40	Exteriorização parcial do fígado - com necrose- pós-operatório.	102

RESUMO

RESUMO

Pacientes com gastrosquise apresentam um defeito paraumbilical, geralmente à direita, por onde ocorre a protrusão de órgãos intracavitários. As alças intestinais evisceradas, geralmente encontram-se espessadas e cobertas por uma camada de colágeno e fibrina denominada genericamente de "peel". A causa e o momento exato do aparecimento das lesões, bem como das alterações morfológicas e funcionais observadas, ainda não foram completamente elucidadas. Um efeito compressivo sobre o mesentério e as alças ao nível do defeito e modificações no volume e composição do líquido amniótico, no final da gestação, têm sido identificados como os possíveis agentes etiológicos das alterações observadas nos intestinos.

Desenvolveu-se um modelo experimental, para o estudo da gastrosquise em fetos de coelho, através do qual se procurou atenuar os efeitos de dois possíveis agentes etiológicos. Para isto, foram realizadas amplas incisões no abdômen dos fetos e removido o líquido amniótico por ocasião da cirurgia fetal. Utilizaram-se 35 coelhas prenhas, para obtenção de 30 fetos, um por matriz. Esses foram divididos em dois grupos - gastrosquise (n = 15) e controle (n = 15). A taxa de sobrevivência materna foi de 82,86%. Nove dos onze fetos sobreviventes no grupo-gastrosquise (60%) e dez de doze no grupo-controle (66,67%) puderam ser utilizados no experimento. As principais variáveis em estudo foram o peso corporal fetal; comprimento, peso, espessura e densidade do intestino delgado fetal; histologia do intestino delgado fetal (jejuno); e as complicações anestésicas e cirúrgicas. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) no peso corporal entre os láparos em estudo no grupo G e os irmãos. Não houve diferença entre os láparos em estudo no grupo C e os irmãos e entre os láparos em estudo nos grupos G e C, o que nos permitiu isolar o efeito da gastrosquise como causa de diminuição no peso corporal fetal. A gastrosquise, não obstante a realização de amplas incisões e da retirada do líquido amniótico, por ocasião da cirurgia fetal, diminuiu o comprimento e aumentou a espessura e densidade do intestino delgado fetal ($P < 0,05$). A produção e/ou alteração na composição do líquido amniótico após a cirurgia, a

exteriorização parcial do fígado e a anatomia do defeito criado, "em fenda", podem ter produzido as alterações observadas. Na análise histológica, em todos os casos do grupo-gastrosquise e na metade dos casos do grupo-controle encontrou-se anormalidades. Quando foram comparados os dois grupos, utilizando o critério de normalidade ou anormalidade, não se evidenciou diferença estatisticamente significativa. Tanto os critérios adotados para classificação histológica, como a isquemia e a eliminação do líquido amniótico podem ter sido a causa das alterações observadas no grupo- controle. A principal complicação anestésica foi a parada respiratória pela administração intravenosa, rápida, de quetamina mais acepromazina. Dentre as complicações cirúrgicas, merecem destaque as lesões do feto e a tração excessiva do cordão pela saída acidental do feto da cavidade uterina.

Em face dos resultados obtidos, pode-se considerar satisfatório e reprodutível o modelo experimental desenvolvido para o estudo da gastrosquise.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O conceito de um feto como "paciente", com patologias próprias, portanto sujeito a tratamento médico e a observação científica, é muito recente. Historicamente, a evolução até este conceito pode ser dividida em três fases. Em um primeiro momento, houve predominância de aspectos místicos e especulativos. Os pensadores gregos e romanos imaginavam o feto como uma criatura bem pequena, vivendo dentro do útero - "o *homunculus*". O fato histórico que merece especial destaque é que, por intuição, Hipócrates concebeu a transformação da urina do feto dentro do útero em líquido amniótico. Esta concepção foi comprovada mais de vinte séculos depois⁽¹⁾.

Na segunda fase - da observação - procurava-se o entendimento da anatomia e fisiologia do desenvolvimento fetal. A Andreas Wesele Vesalius' (1515-1564) é creditado o início da "observação científica" da vida fetal dos mamíferos. Em seu monumental " *De Humani Corporis Fabrica* ", editado no ano de 1555, descreve, pela primeira vez, a anatomia da unidade feto-placenta⁽²⁾. Posteriormente, o desenvolvimento da biologia molecular permitiu o preenchimento do hiato conceitual existente entre a fecundação e o feto humano completamente desenvolvido; entre eventos intracelulares - como a síntese enzimática - e complexas funções biológicas subseqüentes, - como a digestão dos alimentos. Bichat, em 1803, foi o primeiro a estudar os movimentos fetais. Zunts (1877) e depois Preyer (1885) constataram que fetos de cobaia podiam ser mantidos vivos em solução salina aquecida e, após a respiração, não sobreviviam se recolocados no útero. No entanto, é no século vinte que inicia propriamente a chamada " observação experimental do feto ". Meyer retirava e recolocava cobaias no útero materno, observando a sobrevivência de algumas, por vários dias. A primeira manipulação experimental do feto foi demonstrada por Swenson e a possibilidade de parto normal após a cirurgia intra-útero por Nicholas. Barcroft, na década de trinta, introduziu a anestesia raquidiana em ovelhas, objetivando a realização de cirurgia experimental intra-útero^(1,3). A ablação das gônadas de fetos de coelho, realizada por Jost⁽⁴⁾, no ano de 1946, mostrou importantes modificações no desenvolvimento sexual desses animais. São clássicas as experiências

de Louw e Barnard ⁽⁵⁾, nos anos cinquenta, permitindo a constatação de que a ligadura da vascularização do intestino de fetos de cães, reproduzia a " atresia intestinal ".

Na terceira fase , ocorre uma mudança histórica : o feto passa a ser considerado " paciente ". O início desta fase é perfeitamente definido pela publicação de Liley ⁽⁶⁾, no ano de 1963, que propõe a transfusão sanguínea intra-uterina para o tratamento da incompatibilidade materno-fetal do Rh. Nas décadas de sessenta e setenta, a cirurgia fetal experimental é utilizada para simular uma grande variedade de anomalias congênitas : coartação da aorta, atresia intestinal, hérnia diafragmática, hidronefrose, hidrocefalia , gastrosquise. Inúmeras espécies foram utilizadas, e os modelos desenvolvidos provaram ser tanto descritivos quanto preditivos, por exemplo, a ressecção de um fragmento do diafragma não apenas produz uma lesão que mimetiza o análogo humano - hérnia diafragmática congênita - , mas gera também o defeito de desenvolvimento associado, - hipoplasia pulmonar. Nos anos setenta, a gastrosquise - um defeito na parede abdominal pelo qual evisceram órgãos intracavitários, geralmente os intestinos - passou a ser objeto de alguns experimentos. Na maioria dos casos, os intestinos encontram-se dilatados, espessados e cobertos por uma grossa camada de um tecido inflamatório fibroso. O resultado é uma cavidade abdominal menor que a normal, o que dificulta a recolocação dos respectivos órgãos no abdômen e um considerável retardo para o estabelecimento de um trânsito intestinal compatível com a ingesta oral. Além disso, podem ocorrer anomalias associadas, como por exemplo, má rotação intestinal, que pode resultar em volvo intra-uterino com gangrena intestinal, perfuração e peritonite meconial. A causa desses defeitos, bem como das alterações no tubo digestivo, não foram ainda adequadamente identificadas. No entanto, está bem estabelecido que a condição dos intestinos por ocasião do nascimento é o principal fator a influenciar o prognóstico. Assim sendo, a interrupção da gestação para evitar o agravamento da lesão intestinal, não havendo contra-indicação pela prematuridade, poderia, eventualmente, diminuir a morbidade e mortalidade pós-natal.

Nos últimos anos, o rápido desenvolvimento da biologia molecular e o aprimoramento dos meios diagnósticos, especialmente a amniocentese e a ultra-sonografia, permitiram não apenas um melhor acompanhamento do desenvolvimento fetal, mas principalmente o diagnóstico precoce e a

definição da história natural de inúmeras anomalias fetais. Propiciaram, outrossim, o reconhecimento dos fatores fisiopatológicos que afetam o curso clínico, possibilitando a adequação da terapia baseada no prognóstico, indicando, por exemplo, o momento e/ou via mais propícias para o parto. Esta maior e melhor elaboração diagnóstica tem sido decisiva para o incremento das pesquisas na área da cirurgia fetal. No entanto, as poucas tentativas de aplicação dessa terapêutica em humanos têm encontrado grandes barreiras, não apenas no plano técnico, cujos resultados têm sido modestos^(7,8), mas também no plano ético, cujas questões -risco / benefício, direitos da mãe / do feto- necessitam ser ponderadamente definidas^(9,10). Essa argumentação vem, decididamente, reforçar toda e qualquer tentativa de criação ou aperfeiçoamento de modelos experimentais em cirurgia fetal. Tais modelos, no nosso entendimento, são de importância vital para o aprimoramento e desenvolvimento de novas técnicas, na constante busca de soluções para os incontáveis problemas remanescentes, neste ramo do conhecimento médico. Um modelo experimental de gastrosquise para o estudo de alterações morfológicas no intestino delgado de fetos de coelho constitui uma contribuição, no sentido de corroborar dados já publicados, bem como uma tentativa de obter, eventualmente, alguma resposta para questões ainda existentes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A parede ântero-lateral do abdômen é uma estrutura composta por nove camadas, cujas funções vão desde contensão e proteção das estruturas intracavitárias até participação na respiração, micção e defecação, dentre outras^(11,12,13,14). Inicia o seu desenvolvimento na quarta semana de vida intra-uterina, no entanto a sua estrutura definitiva só se apresenta após a separação do cordão umbilical, por ocasião do nascimento. A maior parte do seu desenvolvimento ocorre após o retorno do intestino médio para a cavidade abdominal, na décima semana, com a redução no tamanho do cordão umbilical. A parede abdominal embrionária, composta por ectoderma e endoderma, é chamada de somatopleura. Esta é posteriormente invadida pelo mesoderma, oriundo dos miótomos laterais, que dão origem às estruturas músculo-aponeuróticas^(14,15). Distúrbios na sua formação resultam em uma série de defeitos que se podem estender cranialmente, envolvendo a parede torácica, ou caudalmente, comprometendo a bexiga ou outras estruturas pélvicas⁽¹⁵⁾.

O termo exonfalo, do grego "*ex omphalós*", significa a saída de alguma estrutura intra-abdominal através de uma abertura no anel umbilical, na base do cordão⁽¹⁶⁾. Embora conhecidas desde os primórdios da prática médica, as primeiras descrições detalhadas dessas patologias, remontam ao período renascentista. Ambroise Paré, no século XVI, foi o primeiro autor a relatar com detalhes essas malformações, ressaltando o mau prognóstico associado⁽¹⁶⁾. Desde então, inúmeras têm sido as controvérsias quanto à etiopatogenia, terminologia e classificação dessas malformações congênitas^(17,18,19,20).

O termo gastrosquise foi introduzido por Ballantyne, no ano de 1904, para designar "*todos os defeitos somáticos abdominais, com exceção da hérnia de cordão umbilical fisiológica*"⁽¹⁷⁾. Essa palavra, do grego "*gastér + schísis*", literalmente significa estômago aberto ou fendido, designação imprópria, apesar de consagrada pelo uso, pois é a parede abdominal e não a gástrica que se encontra fendida⁽¹⁴⁾. Por este motivo, para designar esta patologia, tem sido

comum a adoção dos termos laparosquise, abdominosquise, paraonfalocele e onfalocele embrionária rota ⁽²⁰⁾.

No ano de 1949, Benson ⁽²¹⁾ sugere a adoção dos termos onfalocele ou amniocele para os defeitos do cordão umbilical com mais de 4 centímetros de diâmetro, nos quais as vísceras fossem recobertas por peritônio e membrana amniótica; e o termo hérnia de cordão umbilical para aqueles com menos de 4 centímetros de diâmetro.

Em 1953, Moore & Stokes ⁽²²⁾ propõem uma nova classificação, para diferenciar gastrosquise de onfalocele, baseada nos achados clínicos, por ocasião do nascimento.

Gastrosquise foi definida como um defeito extra-umbilical que permite a evisceração de estruturas intra-cavitárias, geralmente os intestinos, freqüentemente encobertos por uma matriz gelatinosa; não existem membranas recobrindo as vísceras nem os bordos da lesão; e o cordão umbilical apresenta uma inserção normal. Além dos intestinos, também evisceram, com alguma freqüência, fígado, estômago, bexiga, útero e anexos ^(16,17,18,19).

Onfalocele foi definida como um defeito umbilical que possibilita a saída das vísceras; observam-se membranas recobrindo-as ou remanescentes delas nos bordos do defeito; e o cordão umbilical está inserido nessas membranas que recobrem as vísceras.

A primeira descrição que preenche os critérios propostos por Moore & Stokes é atribuída a Calder, no ano de 1733 ⁽¹⁶⁾.

No ano de 1963, Moore ⁽²³⁾ publicou uma revisão de 31 casos, que satisfaziam seus critérios diagnósticos, e propôs uma subdivisão da gastrosquise, nas formas pré-natal e perinatal, considerando o aspecto dos intestinos e o tamanho da cavidade abdominal, por ocasião do nascimento. Os casos com o intestino eviscerado extremamente espessado, coberto por uma matriz gelatinosa e cavidade abdominal pequena foram classificados como pré-natais, ou seja, exposição visceral mais prolongada; os casos com mínima reação ao nível da serosa visceral e cavidade abdominal de tamanho normal foram classificados como gastrosquise perinatal, resultado de uma evisceração próxima ao parto. Apesar de esta classificação permitir uma diferenciação, pelo exame clínico, entre os casos de gastrosquise e onfalocele, ainda permaneciam controvérsias acerca da

etiopatogenia dessas patologias. A principal delas era definir se onfalocele e gastrosquise representavam anomalias distintas, ou apenas diferentes espectros de uma mesma doença ^(16,18).

Até o início da década de 60, a maioria dos autores ^(20,22,24,25) considerava a gastrosquise como o resultado da ruptura intra-uterina de uma onfalocele.

No ano de 1963, Duhamel ⁽²⁶⁾ propõe que uma ação teratogênica precoce poderia produzir um defeito na diferenciação do mesênquima somatopleural, o que resultaria na reabsorção da camada ectodérmica, gerando a gastrosquise. A onfalocele, resultaria de uma falha na fusão das pregas laterais da somatopleura.

Gray & Skandalakis ⁽¹⁵⁾, na década de 70, julgam ser uma falha na migração dos miótomos dorsais a causa da gastrosquise. Se esse fosse o caso, dever-se-ia observar também anomalia na diferenciação e estrutura da parede abdominal, o que não ocorre ⁽¹⁷⁾.

Apesar do aparecimento dessas novas teorias - não comprovadas - alguns autores como Collins & Schumacher continuam a defender a concepção de que a gastrosquise resulta da ruptura intra-uterina de uma onfalocele. Justificam o seu ponto-de-vista, afirmando que o achado típico de um pequeno defeito, geralmente à direita do cordão umbilical, poderia ser explicado pela ruptura do saco herniário, na sua porção mais delgada, à direita. Após a ruptura, ocorreria a consolidação das estruturas do cordão, a absorção dos fragmentos de membrana remanescentes, a contração do defeito e, algumas vezes, o crescimento de pele entre o defeito e a inserção do cordão umbilical ⁽¹⁶⁾.

No ano de 1975, Shaw ⁽²⁷⁾, em uma publicação, contesta as teorias teratogênicas, afirmando não haver, até aquela data, nenhum caso documentado de gastrosquise em feto humano precoce. Defende também a idéia de que a gastrosquise resultaria da ruptura intra-uterina do saco de uma hérnia de cordão umbilical, após o pregueamento dos componentes somáticos da parede ântero-lateral do abdômen, mas antes do fechamento completo do anel umbilical e da fixação do intestino na cavidade abdominal. Assim sendo, a quantidade de intestino eviscerado dependeria do grau de fixação do mesmo, ou seja, da idade na qual a ruptura teria ocorrido. A maior incidência à direita, segundo Shaw, seria o resultado da maior fragilidade das membranas desse lado do

cordão, devido à involução que normalmente ocorre da veia umbilical direita. Uma das objeções à teoria de Shaw era a da existência de uma ponte de pele entre o defeito e o cordão umbilical. A solução proposta por ele, era de que, após a ruptura da membrana, a pele cresceria a partir dos bordos do defeito, fechando novamente a base do cordão, criando assim o orifício lateral. Esse, por sua vez, teria o diâmetro reduzido, o que aumentaria a pressão sobre as estruturas evisceradas e explicaria, por dano isquêmico, a maior incidência de atresias e estenoses intestinais nesses pacientes. A teoria de Shaw tem sido apoiada por observações recentes ⁽²⁸⁾ que demonstram através da ultrasonografia seriada pré-natal, a transformação de uma hérnia de cordão umbilical em uma típica gastrosquise, ao nascimento.

De Vries ⁽²⁰⁾, na década de 80, apresenta uma nova teoria - onfalocele e gastrosquise passam outra vez a ser consideradas patologias distintas. O embrião humano, com 28 dias (estágio 13), normalmente apresenta duas grandes veias umbilicais, uma à direita e outra à esquerda, que drenam não apenas a placenta e o pedículo embrionário, mas também a parede abdominal do embrião em desenvolvimento . O oxigênio carregado por essas veias é fundamental para o desenvolvimento do embrião como um todo, portanto para o mesênquima da somatopleura. À medida que o embrião se desenvolve, ocorre a involução da veia umbilical direita, de modo que no embrião com 33 dias (estágio 14), somente alguns poucos plexos vasculares difusos podem ser observados na área da união entre o pedículo embrionário e a somatopleura, local previamente ocupado pela veia umbilical direita ^(14,20,29,30,31) .

Para De Vries ⁽²⁰⁾, uma anomalia no processo de involução da veia umbilical direita poderia produzir profundos efeitos no crescimento e viabilidade do mesênquima subjacente. Deste modo, uma atrofia prematura da referida veia, antes do estabelecimento de uma circulação secundária adequada, poderia conduzir a um enfraquecimento da somatopleura na sua junção com o pedículo embrionário . Este defeito poderia resultar também da persistência anormal da veia umbilical direita. Nesse caso, a atrofia ocorreria após o período no qual se desenvolve a circulação secundária para nutrir os tecidos dessa área, e o resultado seria o infarto dos tecidos adjacentes.

A medida que o intestino médio se desenvolve, 37 dias (estágio 16), ocorre sua saída para o celoma extra-embriônico, no pedículo do embrião . Logo a seguir, ainda durante o estágio 16, a conexão entre o intestino e o saco vitelino é desfeita, deixando o intestino médio livre, dentro do pedículo embriônico ^(14,20,29,30,31) .

De Vries postula que, nesse estágio, o intestino poderia sair através do defeito paraumbilical e continuar a crescer na cavidade amniótica. Assim sendo, o defeito responsável pela gênese da gastrosquise seria a ruptura da somatopleura paraumbilical ao invés da ruptura de uma hérnia de cordão umbilical ou uma onfalocele. De Vries observou dois casos de gastrosquise, nos quais o defeito estava localizado à esquerda e verificou que nesses pacientes havia ocorrido a atrofia da veia umbilical esquerda.

Hoyme ^(32,33) também partilha da tese de que a gastrosquise resultaria de um acidente vascular intra-uterino. No entanto, acredita que o vaso envolvido seja a artéria onfalomesentérica (vitelina). No embrião de trinta dias, formam-se, a partir de plexos vasculares provenientes da aorta, duas artérias onfalomesentéricas (vitelinas). Por um processo controlado de morte e rearranjo das conexões vasculares, a artéria onfalomesentérica esquerda involui e a direita persiste. Esta, na sua porção mais proximal, dá origem à artéria mesentérica superior e distalmente segue o ducto onfalomesentérico (vitelino), através do anel umbilical, suprimindo o saco vitelino e nele terminando. Este saco, no feto, está situado ventralmente e à direita. A partir da sexta semana, o intestino hernia para o celoma extra-embriônico e, após a décima semana, retorna para a cavidade abdominal. No entanto, um delicado remanescente de celoma extra-embriônico persiste à direita da base do cordão umbilical, exatamente por onde transitam os vasos onfalomesentéricos .

Hoyme ⁽³²⁾ postula que uma obstrução ou ruptura intra-uterina da artéria onfalomesentérica, produziria infarto e necrose na base do cordão, permitindo a evisceração do intestino nesse local. Também sustenta que lesões mais proximais, comprometendo a artéria mesentérica superior, resultariam não apenas na gastrosquise, mas também poderiam produzir atresias intestinais, estenoses, agenesia renal e agenesia de vesícula biliar dentre outras malformações que costumam

ocorrer . Quanto à ponte de pele entre o defeito e o cordão umbilical, concorda com a solução proposta por Shaw ⁽²⁷⁾.

Com base no exposto, ainda que não existam conclusões definitivas sobre os mecanismos etiopatogênicos na gastrosquise, a lateralidade do defeito e a existência de anomalias secundárias a problemas vasculares fazem da isquemia a causa mais provável dessa patologia ^(19,20,27,32,33,35). A etiologia e patogênese da lesão vascular permanecem desconhecidas. Grandes levantamentos epidemiológicos ^(19,36,37,38,39,40) têm demonstrado um risco relativo significativamente elevado para o uso de substâncias vasoativas como a pseudoefedrina, fenilpropanolamina, salicilatos, tabaco e cocaína durante a gestação. Alguns pesquisadores têm induzido essas malformações em ratos e coelhos pela administração de salicilatos ^(36,41), streptonigrina ⁽⁴²⁾, azul de trypan ⁽⁴³⁾, talidomida, clomifeno, ciclofosfamida e vimblastina dentre outras ⁽⁴⁴⁾.

Além dos aspectos etiológicos e embriológicos, existem ainda importantes distinções clínico-epidemiológicas entre a gastrosquise e a onfalocele. Por exemplo, a ocorrência de anomalias associadas é mais freqüente nos pacientes portadores de onfalocele - 30 a 53% -, do que naqueles com gastrosquise - 5 a 24% - ^(16,17,18,19,45,46). A prematuridade é mais comum na gastrosquise - 22 a 67% contra 11 a 20% - na onfalocele ^(17 18 19). Inúmeros estudos ^(47,48,49,50) têm indicado que a ocorrência de gastrosquise é maior entre mulheres jovens - < 20 anos - e que a incidência global de gastrosquise tem aumentado nas últimas décadas. Isso se deve , provavelmente, a maior uniformização dos critérios diagnósticos, ao aprimoramento das técnicas de investigação e ao incremento no número de fatores predisponentes, especialmente as drogas vasoativas como por exemplo , salicilatos, cocaína, pseudoefedrina, acetaminofen e ibuprofen , cuja crescente utilização poderia representar um fator adicional no aumento da incidência desta patologia ^(36,39,40).

A verdadeira incidência , no entanto, permanece desconhecida. As razões estariam no fato de que as estatísticas freqüentemente provêm de registros que excluem os natimortos; incluem erros diagnósticos, como por exemplo, classificação de uma onfalocele rota como gastrosquise e vice-versa ; e excluem um número crescente de interrupções das gestações, pelo diagnóstico precoce dessa patologia - níveis elevados de alfa-fetoproteína, ultra-sonografia e amniocentese - especialmente

quando são identificadas outras anomalias associadas⁽³⁴⁾. Feitas estas ressalvas, estima-se que a incidência global da gastrosquise seja de aproximadamente 1 : 10000 nascimentos, aumentando para aproximadamente 7 : 10.000 nascimentos entre mulheres com menos de 20 anos^(19,34,37,45,46,47,48,49,50).

A conduta obstétrica nos casos de gastrosquise tem sido analisada na literatura. O parto prematuro diminuiria o tempo de contato entre as estruturas evisceradas e o líquido amniótico, diminuindo a ação nociva deste sobre os órgãos eviscerados. Entretanto, esta aparente vantagem traria consigo os riscos inerentes à prematuridade^(51,52). Alguns autores^(17,53) têm preconizado cesariana para todos os casos, enquanto outros^(51,52,53,54,55,56), apenas quando houver indicação obstétrica, uma vez que não tem sido observada vantagem do parto cesário sobre o vaginal. Na maioria dos serviços, a rotina atual consiste no acompanhamento do feto por ultrassonografias seriadas no intuito de identificar **alterações no tubo digestivo**, as quais indicarão interrupção da gestação, caso não haja contra-indicação pela prematuridade^(51,52,57,58).

A taxa de mortalidade para os portadores de gastrosquise tem variado na literatura de 7 a 80%, dependendo da magnitude da lesão, anomalias associadas, idade gestacional, tratamento adotado e complicações pós-operatórias^(17,59,60). No entanto, os avanços nas terapias cirúrgica e de suporte têm elevado a taxa de sobrevivência dos pacientes portadores dessa patologia para aproximadamente 90%^(61,62,63,64,65,66,67). Esta sobrevivência, entretanto, parece ser **primariamente dependente das condições dos intestinos por ocasião do nascimento**^(34,51,57,58,62).

A terapia tradicional consiste na descompressão gástrica, ordenha do mecônio com ou sem administração prévia de N-acetilcisteína, manobras de estiramento da parede ântero-lateral do abdômen, redução das vísceras e reparo primário completo da parede abdominal, sem que ocorra comprometimento da função respiratória, do retorno venoso e do fluxo sanguíneo esplâncnico^(13,16,17,18). Quando tal procedimento não é possível, utiliza-se algum estagiado. Williams⁽⁶⁸⁾ foi o primeiro autor a utilizá-lo, e desde então, inúmeras técnicas têm sido publicadas^(50,60,61,63,64,65,66,67,69,70,71,72,73,74). Consistem basicamente na utilização de retalhos cutâneos,

aponeuróticos e musculares; enxertos orgânicos - duramáter e âmnio dentre outros - ou sintéticos - téflon, PTFE, silicone, polietileno, dácron - utilizados com a finalidade de cobrir e proteger as vísceras, enquanto permitem o crescimento da cavidade abdominal e a redução do espessamento visceral. São retirados progressivamente, até que seja possível o fechamento da parede abdominal (75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90) .

A taxa de complicações pós-operatórias, oscila entre 12 e 25%, sendo mais frequentes a insuficiência respiratória, a infecção da ferida operatória, o íleo adinâmico, a obstrução intestinal por bridas e a hérnia incisional (16,17,18,59,61,65,73,91) .

O aprimoramento das técnicas diagnósticas e o desenvolvimento da pesquisa no âmbito da Cirurgia Fetal têm procurado não apenas definir os eventos etiológicos e a fisiopatologia destas lesões, mas também as melhores opções de tratamento . No entanto, inúmeras questões ainda persistem.

As opções para o manejo perinatal, por exemplo, cobrem um amplo espectro dependendo do tipo e severidade da lesão, bem como da presença de malformações associadas. Alguns casos podem evoluir para o aborto; outros para o parto normal a termo; e outros ainda podem necessitar intervenção no momento ou tipo de parto - cesáreo ou vaginal - a fim de minimizar a morbidade e mortalidade pós-natal (7,34) . Entretanto, a conduta apropriada nesses casos, ainda não foi estabelecida.

As principais metas no tratamento desta patologia são : detectar, o mais brevemente possível, a presença de malformações associadas; realizar o parto em um centro onde existam recursos adequados para o manejo de tais ocorrências; evitar dano iatrogênico aos órgãos eviscerados durante o parto, e programa-lo na dependência da idade gestacional e do aparecimento de lesão intestinal intra-útero. Esta respectiva programação, requer o entendimento da etiopatogenia do dano intestinal na gastrosquise, e é uma questão que tem suscitado grandes controvérsias.

Alterações morfológicas do intestino eviscerado como espessamento, encurtamento, dilatação e o desenvolvimento de uma capa de fibrina; alterações histológicas que vão desde um

discreto edema da submucosa até o infarto hemorrágico; e as alterações fisiológicas como a hipoperistalse, defeitos absortivos e deficiências enzimáticas têm sido descritas por inúmeros autores (13,16,17,18,23,43,51,52,53,57,58,59,91,92,93,94). A causa exata dessas alterações permanece imprecisa, embora exista consenso de que a sobrevida destes pacientes depende primariamente das condições dos intestinos por ocasião do nascimento.

Com o objetivo de identificar a causa da gastrosquise, bem como os fatores responsáveis pelas alterações observadas especialmente no tubo digestivo, iniciaram-se, na década de 40, os primeiros experimentos visando à indução de gastrosquise em animais de laboratório, por meio de substâncias teratogênicas. Alguns autores obtiveram êxito em induzir esta malformação, em ratos e coelhos, pela administração de salicilatos (36,41), streptonigrina (42), azul de trypan (43), talidomida, clomifeno, ciclofosfamida e vimblastina, dentre outras (44). O primeiro estudo experimental, utilizando a cirurgia fetal, para análise das possíveis causas de alterações morfológicas no tubo digestivo secundárias a uma gastrosquise, foi realizado por Sherman e col. (98), no ano de 1973 . Desde então , a exposição ao líquido amniótico e a constrição do intestino ao nível do defeito na parede abdominal têm sido sugeridos como possíveis agentes etiológicos (7,13,16,17,18,20,27,33,39,52,58,92,95). No que concerne à exposição ao líquido amniótico, estudos experimentais (58,92,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106) têm demonstrado que as alterações observadas nas alças expostas, são decorrentes do tempo de exposição e das modificações na sua composição, após o início da função renal. No entanto, ainda não foram identificadas, com precisão, as modificações ou substâncias do líquido amniótico e como elas produzem as alterações descritas. No que diz respeito à magnitude do defeito na parede abdominal , parece haver uma relação inversa entre o diâmetro do mesmo e o grau de comprometimento das estruturas evisceradas (16,17,18,95,98,105,107,108,109,110,111). Não há consenso sobre a gênese do dano isquêmico . As hipóteses são de uma anomalia de desenvolvimento dos vasos sanguíneos embrionários (20,32,39), trauma (35) ou ação teratogênica (36,37,41,42,112,113,114). A solução para estas e outras questões, dependerá basicamente do desenvolvimento de modelos experimentais reprodutíveis.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver um modelo experimental de gastrosquise, para o estudo de alterações morfológicas no intestino delgado de fetos de coelho.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as taxas de sobrevivência materna e fetal ao experimento.
- Identificar a ocorrência de complicações anestésicas e cirúrgicas.
- Analisar as diferenças no peso corporal entre os lóquios do grupo-gastrosquise e do grupo-controle.
- Correlacionar as complicações transoperatórias com a sobrevivência dos fetos em estudo.
- Identificar os órgãos eviscerados entre os lóquios do grupo-gastrosquise.
- Verificar as diferenças no peso do intestino delgado entre os fetos do grupo-gastrosquise (G) e do grupo-controle (C).
- Determinar as diferenças no comprimento do intestino delgado entre os fetos do grupo-gastrosquise e grupo-controle.

- Quantificar as variações na espessura do intestino delgado entre os fetos dos grupos G e grupo C.
- Avaliar as diferenças na densidade do intestino delgado entre os fetos dos grupos em estudo.
- Analisar, à microscopia ótica, as alterações histológicas no intestino delgado dos fetos do grupo gastrosquise e do grupo controle.
- Determinar a possibilidade correlação entre o peso corporal fetal e as variáveis em estudo - peso, comprimento e espessura do intestino delgado - nos fetos dos grupos G e C.
- Identificar a existência de correlação entre as variáveis em estudo - peso, espessura e comprimento do intestino delgado - nos láparos dos grupos G e C.
- Investigar a possibilidade de regressão entre o tamanho da incisão e o peso, espessura e comprimento do intestino delgado nos láparos do grupo G.

4. MATERIAL E MÉTODO

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi do tipo experimental, controlado, contemporâneo e individual. Os dados foram coletados após a elaboração de um protocolo - **anexo 1** e **anexo 2** do apêndice.

Com o objetivo de verificar a viabilidade do experimento, de aprimorar nossas habilidades anestésicas, cirúrgicas e de corrigir eventuais falhas técnicas e metodológicas, realizamos um estudo piloto de 8 casos.

4.2 AMOSTRA

Foram utilizados para o experimento, 30 fetos, obtidos de 35 coelhas da raça Califórnia (*Oryctolagus Cuniculus*), múltiparas, adquiridas de um mesmo produtor, com idade entre 18 e 24 meses, pesando entre 2500g e 5000g e selecionadas aleatoriamente.

Constituíram critérios para inclusão das coelhas no estudo resultados normais para nível sérico de hemoglobina - normal : 9,4 a 13,8g% -, contagem de eritrócitos - normal : 3,8 a 5,8 X 10⁶/cm³ -, contagem de leucócitos - normal : 2,6 a 11,8 X 10³/cm³ -, exame parasitológico de fezes - método de Gordon & Whitcock⁽¹¹⁵⁾ - e um exame clínico, considerado normal, por veterinário especializado em patologia de pequenos animais.

As matrizes foram fecundadas através de coito, com um mesmo macho, também da raça Califórnia, que copulava com três fêmeas diferentes, em dias alternados, escolhidas aleatoriamente pelo produtor.

As fêmeas permaneceram no criadouro em gaiolas individuais, idênticas, e com a mesma dieta, constituída de ração Nutricoeelho reprodução da Purina^{MR} (especial para coelhas

prenhas), gramíneas, verduras e água.

A identificação dos animais foi feita através da gravação do número da gaiola, com tinta, na face interna da orelha direita.

O diagnóstico de gestação foi estabelecido pelo exame físico, através da palpação abdominal, realizada pelo produtor no 15º dia após a cópula e confirmado por um novo exame no 19º dia de gestação. Quando não estavam prenhas, as coelhas eram encaminhadas para novo coito.

A identificação e o registro de todos os dados do animal foram transcritos para uma ficha padrão individual - **anexo 3** do apêndice - na qual também eram anotadas as informações sobre as datas de coito, data provável do parto, eventuais problemas no curso da gestação e alimentação.

Ao completarem 20 dias de gestação, as coelhas eram transferidas das instalações do produtor, para o coelhário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Nesse local, eram mantidas em gaiolas metálicas individuais, idênticas, medindo 60x60x40 cm, suspensas, e com a mesma numeração do local de procedência. Para adaptação, eram mantidas com ciclos diários de 12h / dia, 12h / noite, com a mesma dieta que recebiam no criadouro e temperatura ambiente controlada entre 25 e 28°C, pela utilização de condicionador de ar da marca Consul - 20.000 BTUS, até o 24º dia de gestação, quando iniciavam-se os preparativos para a primeira cirurgia.

4.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

As variáveis estudadas foram :

- ◆ Sobrevida materna.
- ◆ Sobrevida fetal - determinada pela presença de movimentos respiratórios, batimentos cardíacos e atividade corporal, por ocasião do nascimento.
- ◆ Peso corporal fetal em gramas (g) - aferido através de uma balança eletrônica

Filizola modelo E . 1,5/1C, com carga máxima de 1,5 Kg , mínima de 25g e divisões de 1g. Para a pesagem, uma vez que alguns láparos poderiam ter menos de 25g, utilizou-se concomitantemente um peso padrão (INMETRO) de 100g para todos os casos.

- ◆ Peso corporal materno- verificado através de balança Santo Antônio, tipo 113, carga máxima de 25 Kg , mínima 250g e divisões de 50g.
- ◆ Complicações anestésicas e cirúrgicas, anotadas em folha de protocolo, **anexos 1 e 2** do apêndice.
- ◆ Número de láparos (filhotes) por ninhada. Foram anotados os láparos vivos e os natimortos com mais de 10g, uma vez que freqüentemente se encontram 1 ou 2 fetos macerados por ninhada. O valor de 10g foi adotado com base em dados da literatura ⁽¹¹⁶⁾ que estimam esse valor aproximado para fetos de 22 a 23 dias de gestação, portanto inferior ao dos fetos por ocasião da primeira cirurgia.
- ◆ Tamanho da incisão abdominal fetal - aferido através de régua metálica milimetrada.
- ◆ Tipo de órgão eviscerado identificado por inspeção visual.
- ◆ Comprimento do intestino delgado dos láparos em estudo, do piloro à válvula íleo-cecal exclusive - aferido pela aposição de um fio de seda 5-0 úmido, sobre bordo anti-mesentérico do intestino, após 7 dias de fixação em formol a 10%, e, então, estendido sobre uma fita métrica milimetrada.
- ◆ Peso do intestino delgado do piloro à válvula íleo-cecal exclusive - medido através de balança analítica Sartorius - Werke GMBH, tipo 2662, com carga máxima de 200g, mínima de 10mg e divisões de 1mg.
- ◆ Densidade intestinal - expressa pelo peso por unidade de comprimento (mg/cm).
- ◆ Espessura (altura) do intestino delgado - determinada pela medida da distância

entre a serosa e o ápice do vilo mais longo em 6 cortes transversais de um espécime de 1cm de jejuno, retirado a 10cm do piloro. O valor médio foi utilizado como valor da espessura da parede. A aferição foi feita através de microscopia ótica, com 100 aumentos utilizando Graticules for light microscopy, de 10 mm com 100 divisões, da Graticules Limited - Morley Road - Tonbridge - Kent.TN9.

◆ Histologia da parede do intestino delgado : espécimes fixados de um segmento de 1cm de jejuno, retirado a uma distância de 10cm do piloro - e, corados com Hematoxilina-eosina para análise sob microscopia ótica. Os achados foram classificados de acordo com critérios existentes em ficha padronizada - **anexo 4** do apêndice. A escolha desse segmento (jejuno a 10cm do piloro) deve-se ao fato de que estudos prévios⁽⁹⁶⁾ demonstraram ser esta área do intestino do coelho a mais uniforme no que concerne à espessura, densidade e estrutura histológica.

A análise histológica e as aferições de peso, comprimento e espessura do intestino fetal , foram realizadas por membros " cegos " da equipe.

4.4 ÉTICA EM CIRURGIA EXPERIMENTAL

A utilização de animais, neste experimento, foi conduzida sob as condições éticas e científicas regulamentadas pela lei federal nº 6.638 de 08 de maio de 1979.

4.5 LOGÍSTICA

A programação do experimento previu a obtenção de, no máximo, três coelhas prenhas em dias alternados. Cada uma delas, no 24º dia de gestação, após um jejum de 12h, recebeu cefazolina sódica na dose de 100mg/kg por via intramuscular e, a seguir, elas foram pré-medicadas com acepromazina na dose de 0,8mg/kg mais quetamina 20mg/kg, administrados por via intravenosa, lentamente (4 a 6 minutos). O acesso venoso foi obtido pela punção com um "Butterfly nº 23" da veia marginal da orelha. A seguir, era realizada a tricotomia do abdômen materno, e o animal era transferido para a mesa de operações, monitorado (eletrocardiógrafo) e anestesiado com fluotane (halotano) na concentração de 1 a 3%, por meio de um cone nasal. Para a hidratação no transoperatório foi empregada uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (10ml/kg/h). O plano anestésico foi controlado pela frequência cardíaca, frequência respiratória e reflexos palpebral, corneano, auricular e/ou interdigital.

Após a remoção cuidadosa, com soro fisiológico, de todo o talco das luvas do cirurgião e auxiliar, realizava-se a anti-sepsia do abdômen materno com álcool-iodado a 2%, a colocação e fixação dos campos cirúrgicos com fio de linho 2-0. A laparotomia era realizada por meio de uma incisão mediana longitudinal infra-umbilical de, aproximadamente, 6 cm. O útero grávido era então exposto manualmente. As coelhas possuem um útero bicorno e os dois colos uterinos comunicam-se separadamente com a vagina.

O segmento uterino exteriorizado era sempre o primeiro a ser identificado, quando da abertura da cavidade abdominal (**figura 1**). O passo seguinte era a confecção de uma sutura em bolsa de, aproximadamente 2,5cm de diâmetro, incluindo todos os planos da parede uterina, com fio de poligalactina 5-0. A bolsa era sempre confeccionada na face lateral do útero, no local correspondente à metade caudal do feto a ser exteriorizado, pois na face medial encontra-se o meso uterino.

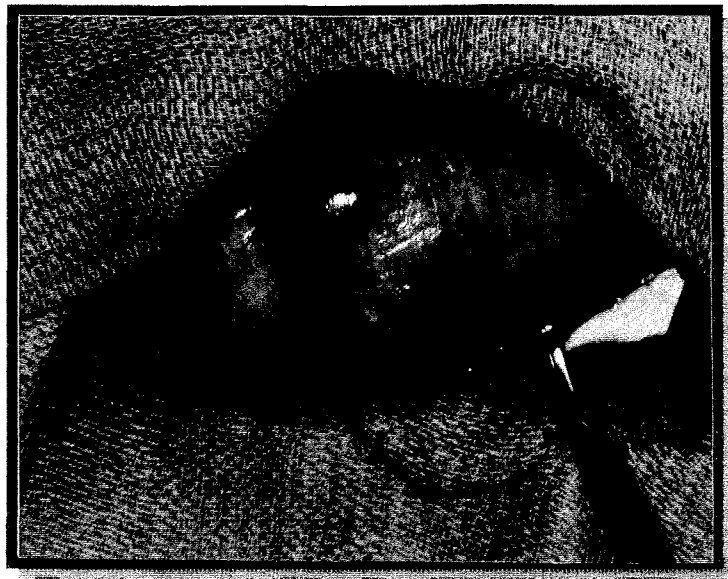


Figura 1. Segmento uterino exteriorizado.

Determinava-se a posição do feto por uma gentil palpação do segmento uterino exteriorizado. O útero exposto era constantemente umedecido e aquecido com solução de cloreto de sódio a 0,9% , a 39°C . Uma vez realizada a sutura em bolsa, realizava-se a abertura do miométrio, com o eletrocautério, e do âmnio, com uma tesoura delicada. O líquido amniótico era aspirado e uma parte enviada para cultura em ágar-sangue e posterior análise bacteriológica. Procedia-se, então, à exteriorização manual do feto, sempre pelos membros inferiores, até o nível do cordão umbilical (figura 2) .



Figura 2. Feto exteriorizado.

Após a exteriorização do feto, era realizada a aleatorização do tratamento a ser adotado, Gastrosquise (G) ou controle (C), por meio de envelopes selados.

Nos fetos do grupo-gastrosquise, era realizada uma incisão transversa infra-umbilical entre a linha média e o flanco direito (**figura 3**). Com o eletrocautério, era realizada a secção dos planos cutâneo e músculo aponeurótico; a abertura do peritônio era realizada com uma tesoura delicada de ponta romba. A exteriorização das alças intestinais era obtida por uma gentil pressão no dorso e abdômen fetal. As vísceras exteriorizadas não podiam entrar em contato com instrumentos cirúrgicos, campos, gazes ou luvas do cirurgião.

Da mesma forma que o útero, o feto era constantemente umedecido e aquecido com soro fisiológico a 39°C. O feto era então recolocado no útero materno, na mesma posição em que fora encontrado. Realizava-se o fechamento da sutura em bolsa, e o segmento uterino exteriorizado era recolocado na cavidade abdominal materna. A parede abdominal materna era fechada por planos estratigráficos, com fio de poligalactina 4-0.



Figura 3. Alças intestinais exteriorizadas em feto do grupo-gastrosquise.

Nos fetos do grupo-controle, realizava-se a mesma incisão abdominal, mas essa ficava restrita aos planos cutâneo e subcutâneo (**figura 4**). A seguir, como descrito para o grupo-gastrosquise, o feto era recolocado no útero, e este, após o fechamento da sutura em bolsa, recolocado no abdômen materno.

Após o fechamento da parede abdominal materna, em ambos os grupos, a ferida operatória era infiltrada com bupivacaína 0,25%, sem vasoconstritor, na dose de 2,0mg/kg, e coberta por várias camadas (4 a 6) de rayon de viscose com adesivo acrílico (micropore^{MR} - 3M do Brasil).

Depois da recuperação anestésica, o animal era recolocado em sua gaiola, onde, após duas horas, podia comer e beber à vontade.



Figura 4 . Incisão abdominal em feto do grupo-controle.

No pós-operatório, as coelhas eram avaliadas de oito em oito horas, para verificação dos sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura), atividade, ingesta alimentar, diurese, evacuações, presença de sangramento vaginal e aspecto do curativo cirúrgico.

No trigésimo dia de gestação, as fêmeas eram submetidas aos mesmos procedimentos pré-anestésicos e anestésicos para a realização de uma operação cesariana. Após a reabertura da

ferida operatória, o útero materno era exteriorizado e os lárparos com seus placentomas, retirados por meio de uma histerotomia ampla, bilateral. O primeiro a ser removido era o lárparo em estudo, identificado pelo ponto de sutura na parede uterina (**figura 5**). Realizava-se, então, a abertura da membrana amniótica, ligadura do cordão umbilical e retirada de um fragmento de placentoma, que era encaminhado para exame cultural no laboratório de microbiologia da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. A seguir, os lárparos eram contados e a viabilidade dos mesmos confirmada pela presença de movimentos respiratórios e atividade corporal.

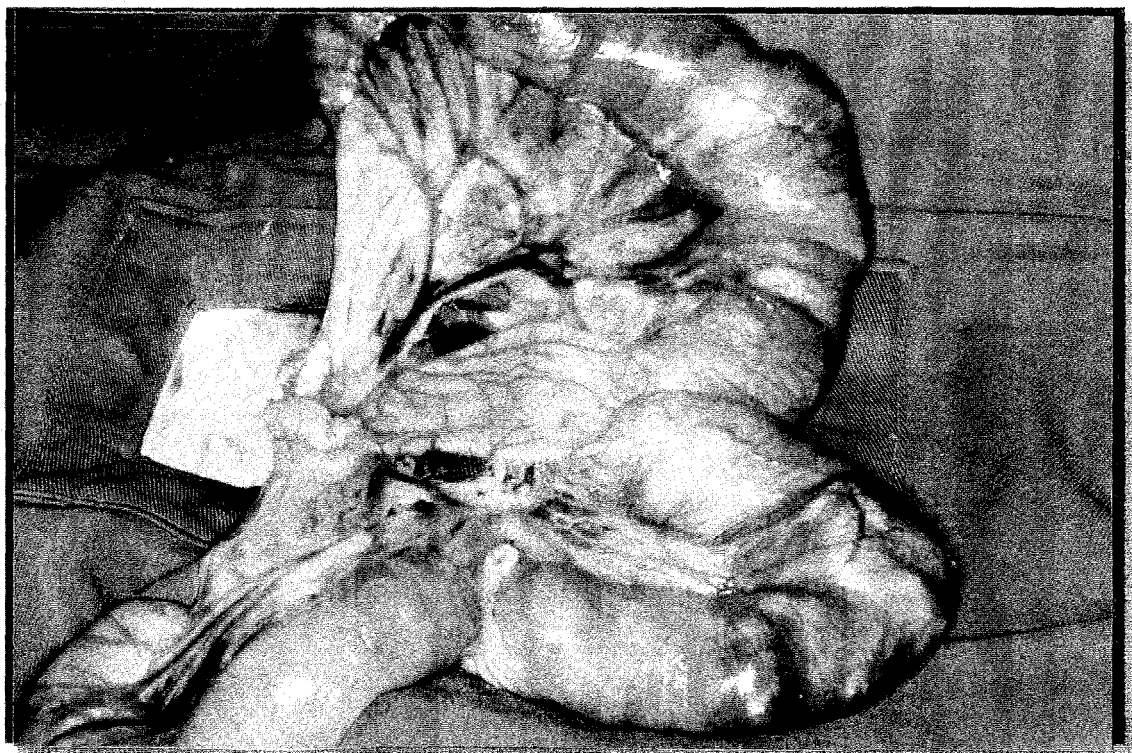


Figura 5. Identificação da sutura em bolsa no útero materno.

O passo seguinte era o da identificação dos láparos em estudo, para verificar a presença de órgãos eviscerados e o aspecto macroscópico dos mesmos. No caso específico do sistema gastrointestinal, era a análise dos segmentos exteriorizados e a presença de anomalias como estenoses, atresias, perfurações ou bridas (**figuras 6 e 7**) .



Figura 6 . Láparo do grupo-gastrosquise, com evisceração do intestino delgado, intestino grosso e bexiga urinária.

Feitas as identificações, os láparos eram pesados e o láparo em estudo sacrificado por meio de punção cardíaca. Constatado o óbito, realizava-se a ressecção em bloco dos intestinos do mesmo, que eram imediatamente colocados em frascos de vidro codificados, contendo uma solução de formol a 10%. A **figura 8** - peça de dissecação - ilustra os diferentes segmentos do tubo digestivo de um láparo. A seta identifica a válvula íleo-cecal.

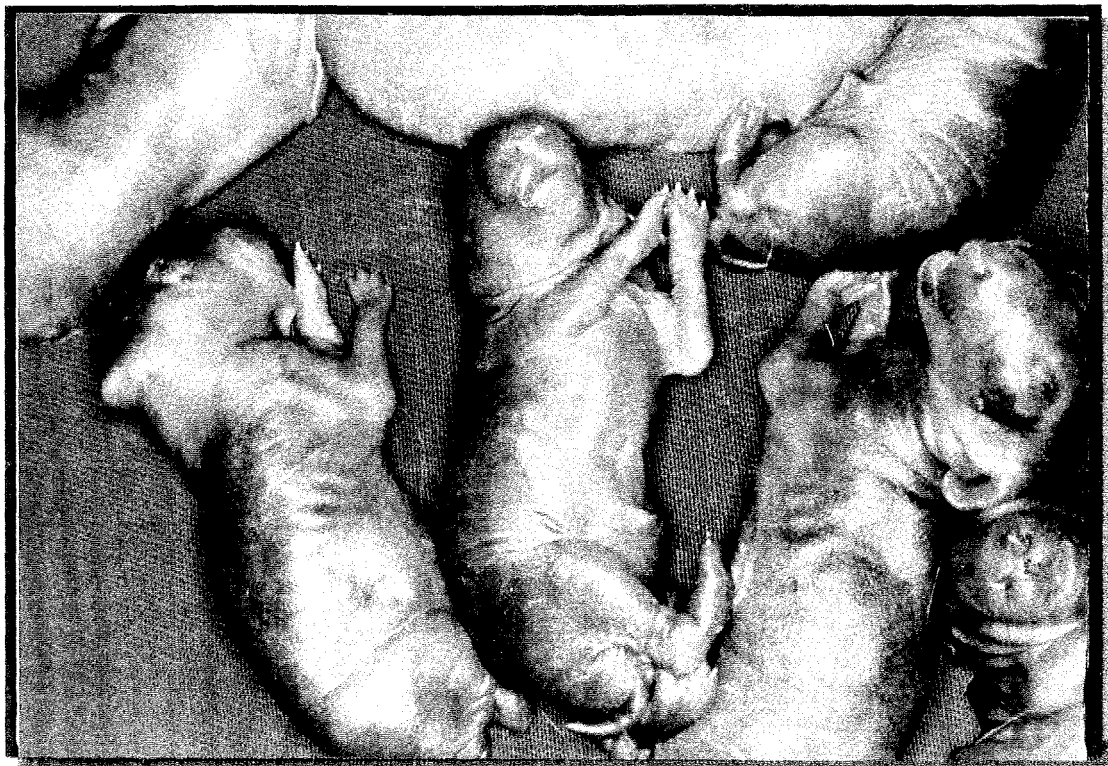


Figura 7. Ninhada de fetos do grupo-controle. O feto em estudo pode ser identificado pela ferida no abdômen.

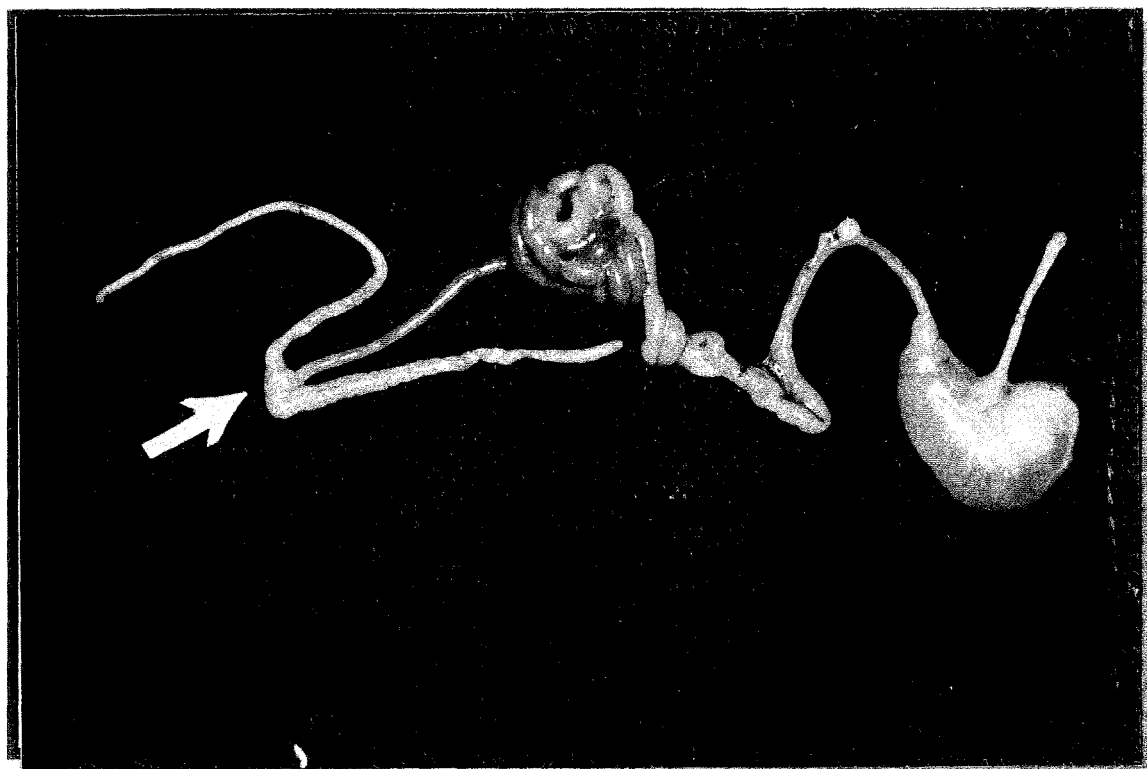


Figura 8. Tubo digestivo do láparo de coelho. A seta identifica a válvula íleo-cecal.

Enquanto um membro da equipe realizava os procedimentos descritos, outro procedia à sutura uterina e o fechamento da parede abdominal materna.

Após 7 dias, o tubo digestivo dos láparos era analisado por dois membros "cegos" da equipe. O segmento de intestino a ser estudado, do piloro à válvula íleo-cecal exclusive, era dissecado, medido e pesado. A seguir, um espécime de jejuno com 1cm de comprimento, retirado a 10cm do piloro, era recolocado no frasco codificado, com solução de formol a 10%, e enviado para processamento no Laboratório de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. A peça era cortada nos sentidos transversal e longitudinal e corada com hematoxilina-eosina. Após, era feita a leitura das lâminas, classificando os achados histológicos de acordo com critérios existentes em ficha padronizada (**anexo 4**) e anotando a espessura da parede intestinal, em 6 cortes. A **figura 9**, é um exemplo da estrutura histológica normal do jejuno de láparo de coelho, corado pela hematoxilina-eosina, ampliado 100 vezes.

Os dados eram então organizados para posterior análise.



Figura 9 . Corte transversal de um espécime de jejuno normal, corado pela hematoxilina-eosina , 100 aumentos .

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados deste experimento foram analisados estatisticamente através dos seguintes procedimentos : estatística descritiva (gráficos e tabelas) ; teste t de Student, no caso de variáveis quantitativas, para a comparação entre as médias de 2 amostras independentes; as correlações entre as variáveis quantitativas foram analisadas determinando-se os coeficientes de correlação para cada caso, bem como a verificação de sua significância; e no caso de variáveis qualitativas, teste exato de Fischer.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A seguir, serão apresentados os resultados do experimento.

5.1 TAXAS DE SOBREVIDA

Os dados referentes à sobrevivida materna e fetal, apresentados na **tabela 1**, são descritos a seguir.

5.1.1 SOBREVIDA MATERNA

Para obtenção de 30 fetos, foram necessárias 35 coelhas. Ocorreram 4 óbitos maternos durante a indução anestésica, no pré-operatório; um no transoperatório, e outro no pós-operatório, após aborto de feto do grupo-controle. A taxa global de sobrevivida materna foi de 82,86% (29 de 35 coelhas), e a taxa de sobrevivida pós-operatória foi de 96,67% (29 de 30 coelhas).

5.1.2 SOBREVIDA FETAL

A taxa de sobrevivida global para os fetos foi de 76,67% (23 de 30 fetos). Desses, 73,33% (11 de 15), foram do grupo-gastrosquise e 80% (12 de 15) pertenceram ao grupo-controle.

No entanto, entre os 11 láparos sobreviventes do grupo-gastrosquise, apenas 9 (60% do total) puderam ser utilizados para o estudo. Um caso foi excluído, porque nasceu por via vaginal, no 29º dia de gestação e o outro porque apresentava duas perfurações intestinais, muito provavelmente secundárias ao contato com a ponteira do eletrocautério, por ocasião da laparotomia fetal (**figura 10**). Dos 12 láparos que nasceram vivos no grupo-controle, 10 (66,67% do total) foram incluídos no estudo. Dois casos foram perdidos em decorrência do nascimento por via vaginal

no 29º e 30º dia de gestação.

Tabela 1 - Taxas de sobrevivência materna e fetal.

	Gastrosquise	Controle	Global
Coelhas (n = 35)	100% (15 de 15)	93,33% (14 de 15)	82,86% (29 de 35)
Fetos (n = 30)	73,33% (11 de 15)	80% (12 de 15)	76,67% (23 de 30)



Figura 10 . Lesão em alça de intestino delgado .

5.2 ASPECTOS ANESTÉSICOS E CIRÚRGICOS

5.2.1 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Entre as 35 coelhas anestesiadas ocorreram 6 óbitos, cinco dos quais em consequência de complicações anestésicas e um no pós-operatório, resultante do aborto de feto do grupo-controle. A principal causa de óbito materno (4 casos) foi a parada respiratória, seguida de parada cardíaca,

durante a indução anestésica com acepromazina mais quetamina. Três desses óbitos ocorreram na primeira cirurgia e o outro por ocasião da cesariana, em fêmea do grupo-controle, cujo feto foi excluído do estudo. O quinto óbito resultante de complicação anestésica ocorreu no transoperatório por parada respiratória, seguida de parada cardíaca, em coelha que não estava prenha, e apresentava um aumento de volume uterino secundário à piométrio por *Pasteurella multócity* ^(117,118) (figura 11).



Figura 11 . Piométrio causado por *Pasteurella multócity*.

As alterações mais freqüentemente observadas durante o procedimento anestésico foram a diminuição das freqüências respiratória e cardíaca com hipo ou arreflexia, traduzindo um aprofundamento do plano anestésico; e o aumento das freqüências cardíaca e respiratória com hiperreflexia, indicando superficialização do plano anestésico. Em todos os casos, exceto aquele em que

ocorreu pasteurelose , o problema foi prontamente solucionado pelo ajuste na concentração de fluotane, a qual variou de 1 a 3% (1,5% em média).

A duração do procedimento anestésico variou de 35 a 52 minutos, com uma média de 42 minutos.

5.2.2 DURAÇÃO DO ATO OPERATÓRIO

A duração da cirurgia fetal, no grupo G, variou de 16 a 30 minutos, com uma média de 20 min e 26 seg . No grupo C, de 10 a 22 minutos, com uma média de 15 min e 12 seg. O tempo da cesariana , nos dois grupos , variou de 24 a 36 minutos, com média de 32 min e 27 seg.

5.2.3 HISTEROTOMIA

A extensão da histerotomia no grupo-gastrosquise variou de 9 a 11 milímetros, com média de 10,06 mm. No grupo-controle, a variação foi de 10 a 13mm, com média de 10,43 mm .

5.2.4 INCISÃO ABDOMINAL FETAL

Os dados referentes ao tamanho da incisão abdominal fetal são apresentados na **tabela 2**.

O comprimento da incisão no grupo-gastrosquise oscilou entre 5 e 7 mm , no grupo-controle entre 3 e 5mm e as médias foram de 5,44mm e 4,20mm , respectivamente.

Tabela 2. Tamanho da incisão abdominal - em milímetros - nos fetos dos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	5 mm	3 mm
2	5 mm	4 mm
3	6 mm	4 mm
4	5 mm	5 mm
5	5 mm	4 mm
6	7 mm	5 mm
7	5 mm	5 mm
8	6 mm	3 mm
9	5 mm	4 mm
10	----	5 mm

5.2.5 CULTURAIS

Todas as culturas de líquido amniótico e placentoma, colhidas dos casos em estudo, foram negativas.

5.2.6 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS TRANSOPERATÓRIAS

As principais complicações da cirurgia fetal são apresentadas na **tabela 3**.

Complicações cirúrgicas transoperatórias ocorreram em 4 casos do grupo-gastrosquise (26,67%) e em 3 casos do grupo-controle (20%). Em 3 casos - 2 do grupo G e 1 do grupo C - a complicação identificada no transoperatório pode ter sido a responsável pelo óbito fetal.

No grupo-gastrosquise, as complicações observadas foram: transfixação da coxa fetal durante a confecção da sutura em bolsa no miométrio - 1 caso, lesão do intestino fetal pelo

cautério - 1 caso (**Figura 10**) e tração excessiva do cordão umbilical pela saída accidental do feto do útero - 2 casos , que resultaram em óbito fetal.

No grupo-controle, as complicações observadas foram: lesão accidental da quadril fetal pelo cautério - 1 caso , exteriorização fetal pelo pólo cefálico resultante em óbito - 1 caso e a instilação accidental de solução salina não-aquecida sobre o feto - 1 caso .

Tabela 3 - Complicações transoperatórias da cirurgia fetal.

GRUPO GASTROSQUISE	GRUPO CONTROLE
Transfixação da coxa fetal (1)	Lesão do quadril fetal pelo cautério (1)
Lesão intestinal pelo cautério (1)	Apresentação cefálica = versão fetal (1*)
Tração excessiva do cordão umbilical (2*)	Hipotermia fetal (1)

(*) - natimortos.

5.2.7 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Complicações pós-operatórias foram verificadas em 2 casos: deiscência da sutura de pele por infecção , após cesariana, em fêmea do grupo G, e aborto, seguido de óbito materno, por metrorragia, em fêmea do grupo C.

5.3 IDENTIFICAÇÃO DOS FETOS EM ESTUDO

Em todos os láparos do grupo-gastrosquise, vivos ou natimortos, foram evidenciadas vísceras herniadas, através da incisão abdominal, o que permitiu a respectiva identificação dos mesmos (**figura 6**). A ferida abdominal não-cicatrizada foi observada em todos os láparos do grupo-controle, permitindo a diferenciação com os irmãos da mesma ninhada (**figura 7**).

5.4 ÓRGÃOS EVISCERADOS

Não foram evidenciados órgãos eviscerados em nenhum caso do grupo-controle.

Entre os láparos do grupo-gastrosquise, a evisceração ocorreu em todos os casos. Os órgãos observados foram: intestino delgado (100%), intestino grosso (100%), fígado (44,44%), estômago (22,22%) e bexiga urinária (11,11%).

5.5 NÚMERO DE LÁPAROS POR NINHADA

A distribuição dos láparos por ninhada é apresentada nas figuras 12 - grupo G e 13 - grupo C.

As nove gestações, no grupo-gastrosquise, resultaram em 48 láparos oriundos de: duas ninhadas com 4,5 e 6 filhotes cada e uma ninhada de 3, 7 e 8 filhotes cada. A média de láparos por ninhada, no grupo gastrosquise, foi de 5,33, mediana de 5, variância de 2,50 e desvio-padrão de 1,58.

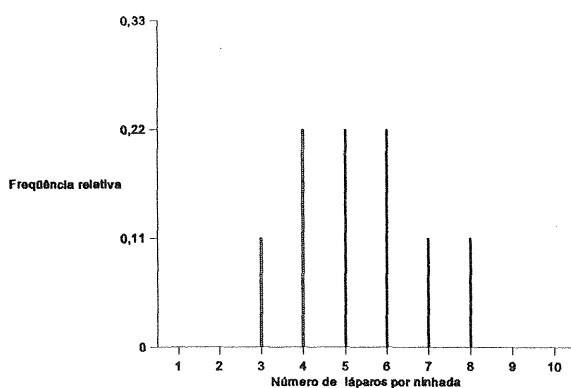


Figura 12 . Frequência relativa dos láparos por ninhada no grupo G.

No grupo-controle, as dez gestações resultaram em 59 láparos, distribuídos em 4 ninhadas de 4 filhotes cada, uma ninhada com 5, 6, 8 e 10 filhotes cada e duas ninhadas de 7 filhotes. A média de láparos por ninhada neste grupo foi 5,9, mediana de 5, variância de 4,32 e desvio padrão de 2,08.

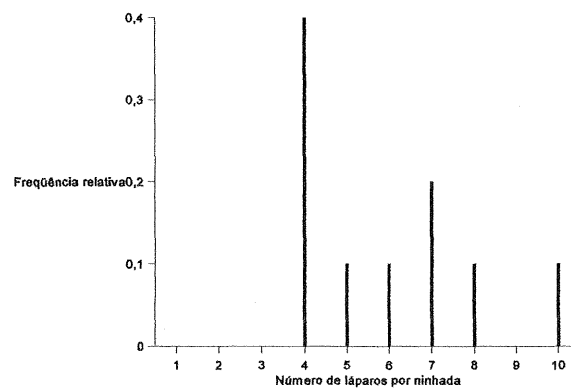


Figura 13 . Frequência relativa dos láparos por ninhada no grupo C.

5.6 PESO DOS LÁPAROS

5.6.1 PESO DOS LÁPAROS NO GRUPO-GASTROSQUISE

Os valores referentes ao peso dos láparos do grupo-gastrosquise são apresentados nas figuras 14 e 15.

O peso dos láparos no grupo-gastrosquise variou de 21 a 65g. Entre os fetos em estudo,

a variação foi de 28g a 51g (**tabela 4**), com média de 38,11g , mediana de 38g , variância de 55,63 e desvio-padrão de 7,46g. O peso dos irmãos foi de 21g a 65g com uma média de 45,69g, mediana de 46g, variância de 93,69 e desvio-padrão de 9,68g.

Tabela 4 . Peso - em gramas - dos láparos em estudo.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	28 g	21 g
2	29 g	27 g
3	35 g	29 g
4	35 g	36 g
5	38 g	36 g
6	40 g	38 g
7	41 g	39 g
8	46 g	41 g
9	51 g	43 g
10	-----	46 g

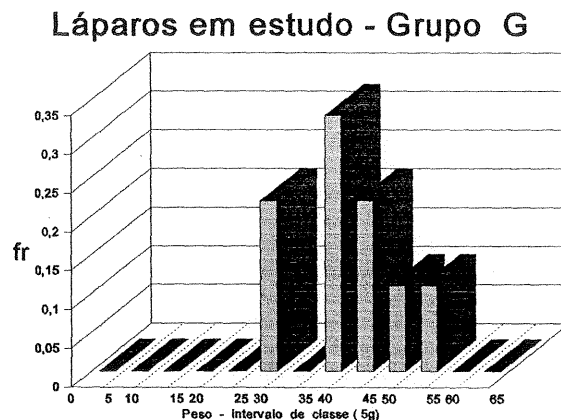


Figura 14. Peso dos láparos em estudo no grupo G
frequência relativa por intervalo de classe - 5 gramas .

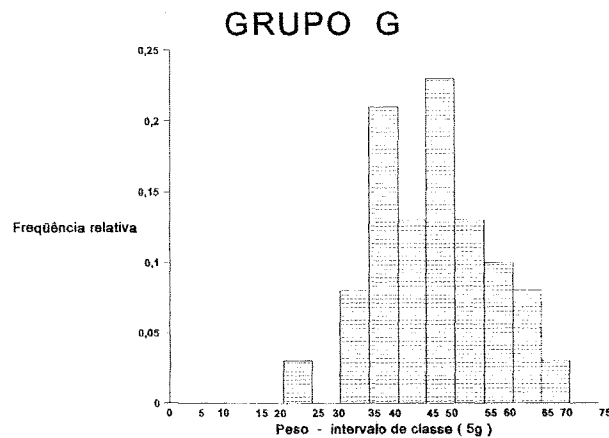


Figura 15 . Peso dos láparos no grupo G - irmãos
freqüência relativa por intervalo de classe de - 5 gramas .

5.6.2 PESO DOS LÁPAROS NO GRUPO-CONTROLE

Os valores referentes ao peso dos láparos no grupo-controle são apresentados nas **figuras 16 e 17**. O peso dos láparos no grupo-controle oscilou entre 21 e 50g. No grupo em estudo, variou de 21 a 46g (**tabela 4**), com média de 35,6g, mediana de 38g, variância de 60,04 e desvio-padrão de 7,75g. Entre os irmãos, a variação no peso foi de 24 a 50g, com média de 37,18g, mediana de 38g, variância de 43,19 e desvio-padrão de 6,57g.

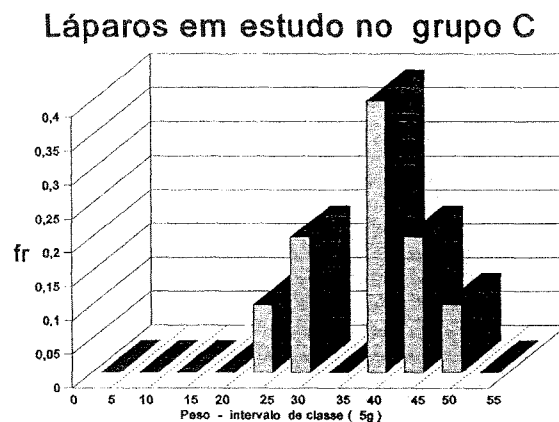


Figura 16. Peso dos láparos em estudo no grupo C
freqüência relativa por intervalo de classe - 5 gramas.

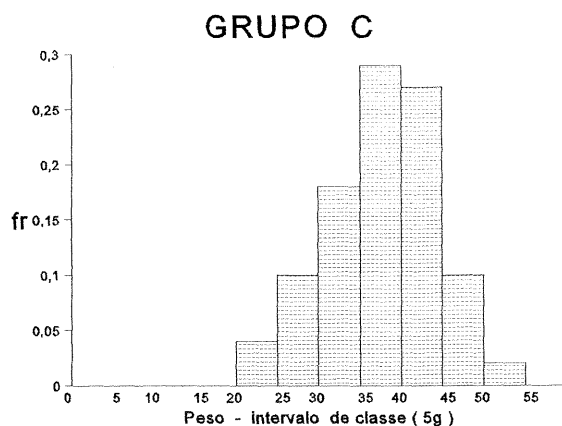


Figura 17. Peso dos lparos no grupo controle - irmãos
freqencia relativa por intervalo de classe - 5 gramas.

5.6.3 COMPARAÇÃO DA VARIÁVEL PESO CORPORAL (GRUPO-GASTROQUISE X GRUPO-CONTROLE)

Na comparação do peso corporal médio entre os lparos (teste t de Student), observou-se diferença, estatisticamente significativa ($p < 0,05$), entre os lparos do grupo-gastroquise e os irmãos. Não houve diferença, estatisticamente significativa, quando foram comparados os lparos do grupo-controle com os irmãos; e os lparos em estudo do grupo gastroquise, com os lparos em estudo do grupo-controle.

5.7 PESO DO INTESTINO DELGADO

Os valores referentes ao peso do intestino delgado dos lparos em estudo nos grupos gastroquise e controle são apresentados na **tabela 5**. O peso do intestino delgado entre os lparos do grupo gastroquise variou de 0,71g a 2,10g com média de 1,02g, mediana de 0,80g, variância

de 0,27 e desvio-padrão de 0,52g, **figura 18**. No grupo controle, o peso do intestino delgado oscilou entre 0,70g e 1,28g, com média de 0,94g, mediana de 1,02g, variância de 0,046 e desvio-padrão de 0,21g, **figura 19**.

Tabela 5. Peso do intestino delgado - em gramas - nos fetos dos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	1,64 g	0,72 g
2	0,43 g	1,08 g
3	0,71 g	0,79 g
4	0,87 g	0,75 g
5	0,75 g	1,28 g
6	1,12 g	0,7 g
7	0,8 g	0,8 g
8	0,8 g	1,05 g
9	2,1 g	1,2 g
10	-----	1,02 g

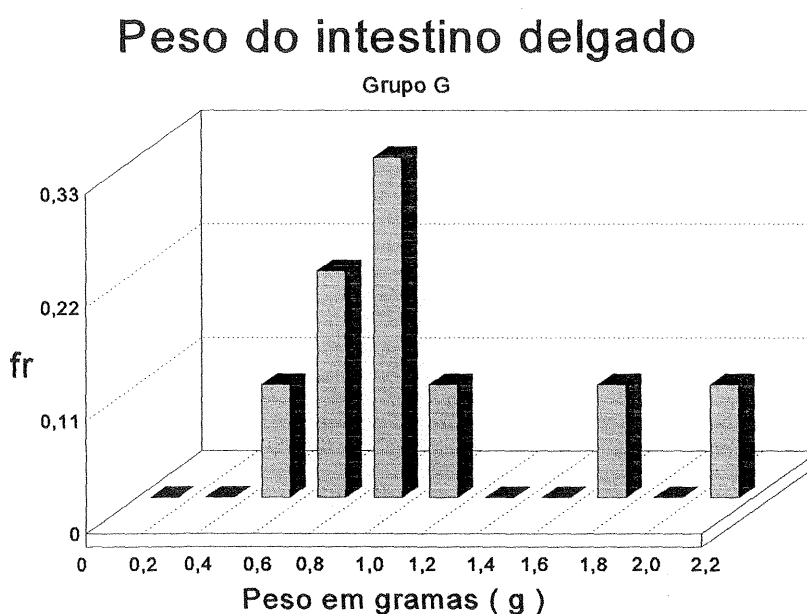


Figura 18. Peso do intestino delgado nos láparos em estudo do grupo-gastrosquise frequência relativa por intervalo de classe - 0,2 gramas.

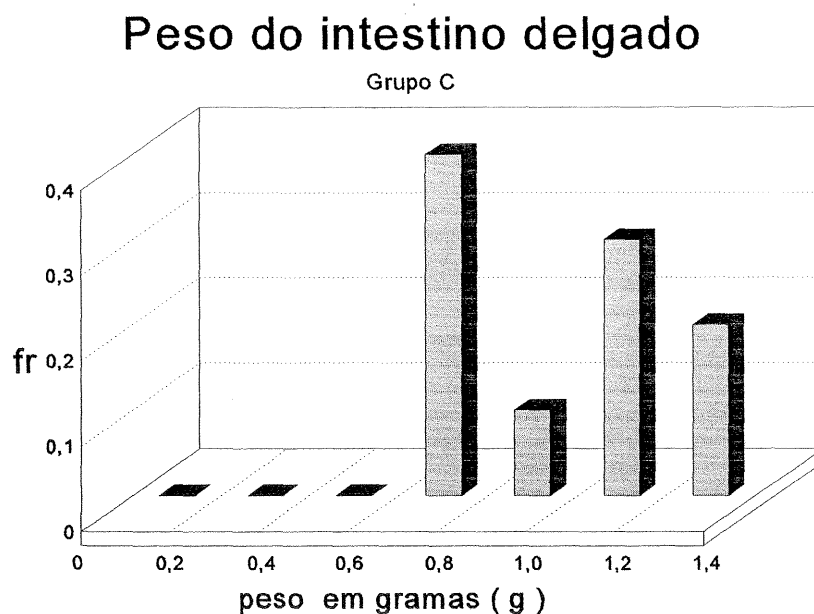


Figura 19. Peso do intestino delgado nos láparos em estudo do grupo-controle frequência relativa por intervalo de classe - 0,2 gramas.

Na comparação dos pesos intestinais médios, entre os 2 grupos (teste t de Student), não foi observada diferença estatisticamente significativa, $P > 0,20$.

5.8 COMPRIMENTO DO INTESTINO DELGADO

Os valores referentes ao comprimento do intestino delgado, nos láparos dos grupos gastrosquise e controle, são apresentados na tabela 6 e figura 20.

No grupo-gastrosquise, o intestino delgado do pilóro à válvula íleo-cecal exclusive, mediu de 18,9 cm a 30,4 cm com média de 22,34 cm, mediana de 22,1cm, variância de 15,47 e desvio-padrão de 3,93 cm.

No grupo-controle, a variação foi de 29,6 cm a 39,3 cm com uma média de 34,56 cm, mediana de 34,5 cm, variância de 7,86 e desvio-padrão de 2,80 cm.

Na comparação entre as médias amostrais, os láparos do grupo G apresentaram o intestino delgado significativamente mais curto que os do grupo C ($P < 0,001$).

Tabela 6. Comprimento do intestino delgado - em centímetros - nos láparos dos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	19,2 cm	32,2 cm
2	20,2 cm	36,5 cm
3	22,1 cm	37,6 cm
4	25,2 cm	33,7 cm
5	19,5 cm	39,3 cm
6	23,2 cm	29,6 cm
7	-----	33,9 cm
8	18,9 cm	36,7 cm
9	30,4 cm	34,5 cm
10	-----	34,3 cm

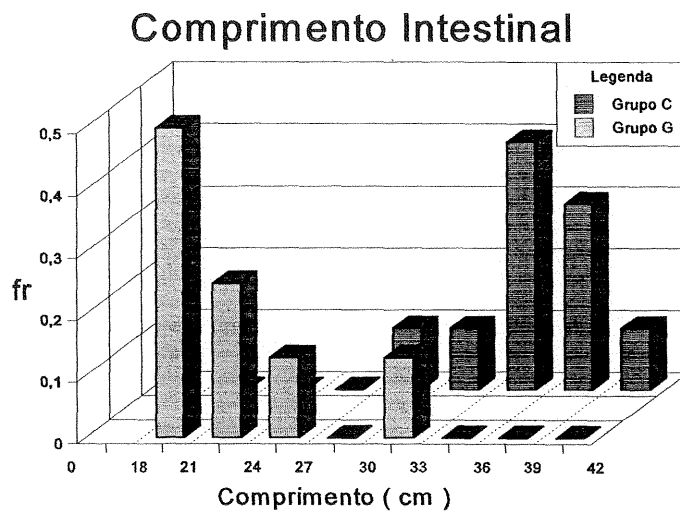


Figura 20. Comprimento do intestino delgado nos láparos dos grupos G e C. frequência relativa por intervalos de classe - 3 cm.

5.9 DENSIDADE INTESTINAL

A densidade intestinal, como descrita por Phillips et al.⁽⁹⁶⁾ (mg/cm), foi utilizada para avaliar a relação entre o peso e o comprimento do intestino delgado. Os valores obtidos estão descritos na **tabela 7** e **figura 21**.

No grupo-gastrosquise, a densidade intestinal variou de 21,29 mg/cm a 85,42 mg/cm com média de 46,44 mg/cm, mediana de 42,33 mg/cm , variância de 442,19 e desvio-padrão de 21,02 mg/cm.

No grupo-controle , a densidade intestinal oscilou entre 21,01 mg/cm e 34,78 mg/cm. A média foi de 26,81 mg/cm , mediana de 28,61 mg/cm , variância de 23,41 e desvio-padrão de 4,84 mg/cm.

Na comparação entre os valores amostrais médios, observou-se um aumento significativo da densidade intestinal nos láparos do grupo-gastrosquise, $P < 0,02$ (teste t Student).

Tabela 7. Densidade intestinal - em miligramas por centímetro - nos láparos em estudo nos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	85,4 mg/cm	22,4 mg/cm
2	21,3 mg/cm	29,6 mg/cm
3	32,1 mg/cm	21 mg/cm
4	34,5 mg/cm	22,3 mg/cm
5	38,5 mg/cm	32,6 mg/cm
6	48,3 mg/cm	23,6 mg/cm
7	-----	23,6 mg/cm
8	42,3 mg/cm	28,6 mg/cm
9	69,1 mg/cm	34,8 mg/cm
10	-----	29,7 mg/cm

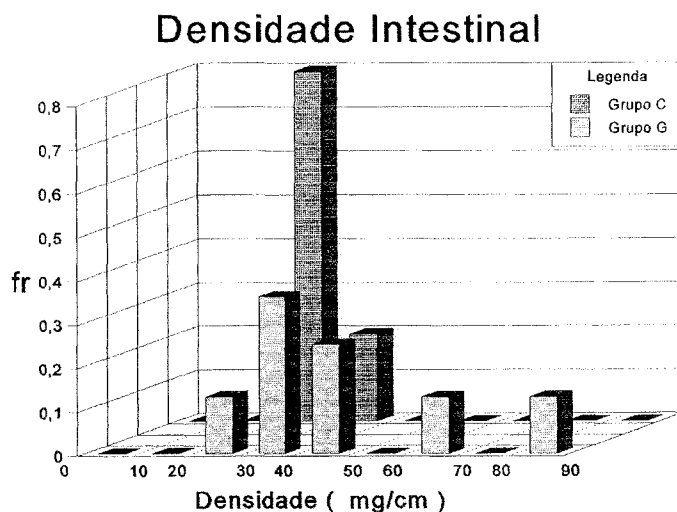


Figura 21 . Densidade do intestino delgado nos láparos dos grupos G e C frequência relativa por intervalo de classe - 10 mg/cm.

5.10 ESPESSURA DO INTESTINO DELGADO

Os dados referentes à espessura intestinal são apresentados na **tabela 8** e **figura 22**.

No grupo-gastrosquise , a espessura da parede do intestino delgado variou de 417 μm a 870 μm . O valor médio observado foi de 583,34 μm , a mediana de 525 μm , a variância de 2686,11 e o desvio-padrão de 163,9 μm .

No grupo-controle a variação foi de 355 μm a 513 μm , com média de 421,76 μm , mediana de 377 μm , variância de 331,24 e desvio-padrão de 5,76 μm .

Na comparação das médias entre os 2 grupos, identificou-se um aumento significativo da espessura da parede intestinal, $P < 0,02$, no grupo-gastrosquise.

Tabela 8. Espessura do intestino delgado - em micrômetros - nos láparos em estudo nos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	870 μm	463 μm
2	517 μm	502 μm
3	417 μm	358 μm
4	525 μm	432 μm
5	533 μm	427 μm
6	812 μm	370 μm
7	-----	377 μm
8	513 μm	355 μm
9	480 μm	421 μm
10	-----	513 μm

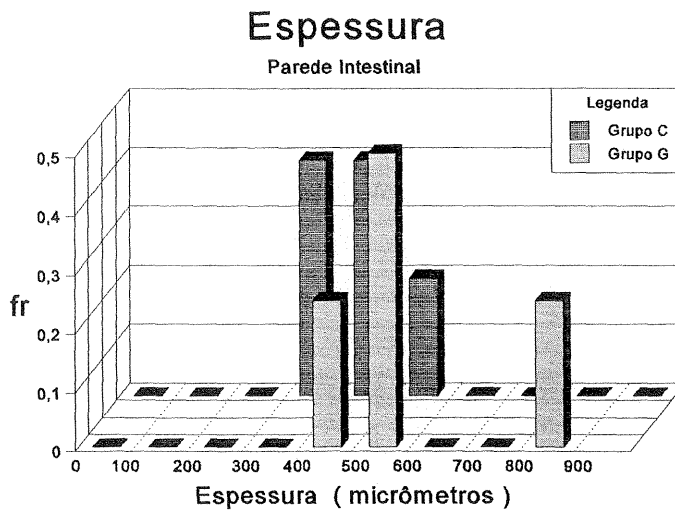


Figura 22. Espessura da parede intestinal nos grupos G e C, em micrômetros (μm) frequência relativa por intervalo de classe - 100 μm .

5.11 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Os dados referentes às correlações estudadas são apresentados na **tabela 9**.

Após a coleta dos dados, foram analisadas possíveis associações entre o peso corporal materno e o dos láparos em estudo, nos grupos G e C; entre o peso corporal dos láparos em estudo e o comprimento, espessura e peso do seu intestino delgado ; e das variáveis em estudo (peso, comprimento e espessura do intestino delgado) entre si , nos grupos gastrosquise e controle.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa, para o nível de significância adotado (5%) , entre o peso corporal materno e o peso dos láparos em estudo nos grupos gastrosquise e controle.

Nenhuma associação significativa foi encontrada, quando correlacionamos o peso corporal dos láparos em estudo, nos grupos G e C, com o comprimento, espessura e peso do seu intestino delgado.

Quando analisada a possibilidade de associação entre o peso, comprimento e espessura do intestino delgado, nos fetos em estudo, nos grupos G e C, só foi evidenciada uma correlação estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre o peso e o comprimento intestinal nos fetos do grupo-controle.

Tabela 9. Valores referentes ao estudo da correlação entre variáveis quantitativas ($\alpha = 0,05$)

Variáveis	r	t α gl		t calc.	n
PMG X PLG	+ 0,64 ^{Fo}	2,365	>	2,206	13
PMC X PLC	+ 0,31 ^{Re}	2,306	>	0,911	68
PLG X PIDG	+ 0,39 ^{Re}	2,365	>	1,322	45
PLC X PIDC	+ 0,34 ^{Re}	2,306	>	1,03	56
PLG X CIDG	+ 0,57 ^{Re}	2,447	>	1,676	19
PLC X CIDC	- 0,03 ^{Fr}	2,306	>	0,085	8125
PLG X EIDG	- 0,34 ^{Re}	2,447	>	0,894	61
PLC X EIDC	- 0,14 ^{Fr}	2,306	>	0,4	368
PIDG X CIDG	+ 0,61 ^{Fo}	2,447	>	1,906	16
PIDC X CIDC	+ 0,66^{Fo}	2,306	<	2,444	10
PIDG X EIDG	+ 0,33 ^{Re}	2,447	>	0,846	64
PIDC X EIDC	+ 0,27 ^{Fr}	2,306	>	0,794	96
CIDG X EIDG	- 0,25 ^{Fr}	2,447	>	0,633	123
CIDC X EIDC	+ 0,00083 ^{Fr}	2,306	>	0,023	12195174

PM - Peso materno , PL - Peso láparo , G - Grupo gastrosquise , C - Grupo controle , PID - Peso do intestino delgado , EID - espessura do intestino delgado , CID - Comprimento do intestino delgado , r - Coeficiente de correlação (+ positivo \ - negativo) , t α gl - Valor crítico para o teste t de Student , t cal - Valor calculado do teste t de Student, n - Tamanho da amostra para confirmar a existência de associação entre as variáveis ($\rho \neq 0$) , < - Correlação estatisticamente significativa , > - Correlação não significativa, Fo - Correlação forte , Re - Correlação regular e Fr - correlação fraca.

5.12 REGRESSÃO ENTRE AS VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Uma relação do tipo causa - efeito (regressão) foi avaliada entre o tamanho da incisão no abdômen e o comprimento, peso e espessura do intestino delgado nos láparos em estudo, no grupo-gastrosquise. Em nenhum dos casos , foi evidenciada uma relação do tipo causa - efeito, como pode ser observado nas **figuras 23, 24 e 25.**

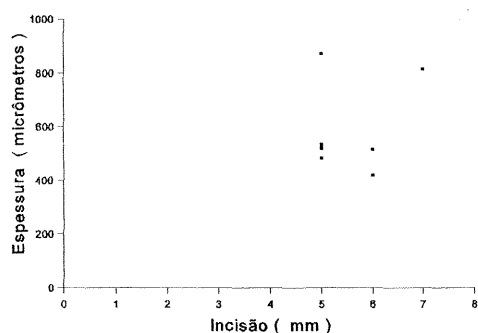


Figura 23. Diagrama de dispersão por pontos
Espessura da parede intestinal (μm) X Tamanho da incisão (mm)

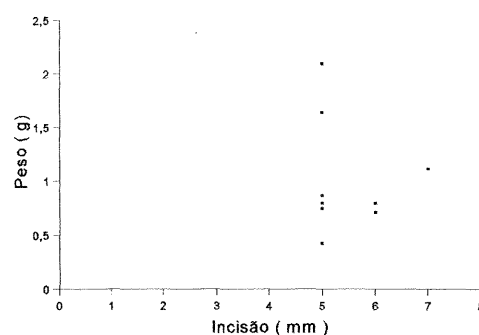


Figura 24. Diagrama de dispersão por pontos
Peso intestinal (g) X tamanho da incisão (mm)

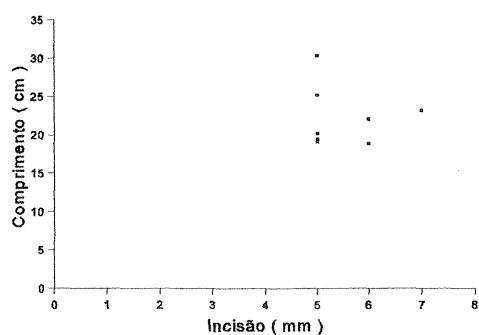


Figura 25. Diagrama de dispersão por pontos
Comprimento intestinal (cm) X Tamanho da incisão (mm).

5.13 ACHADOS HISTOLÓGICOS

Os resultados da análise histológica, com base nos critérios adotados, conforme **anexo 4** do apêndice, são apresentados na **tabela 10**.

Entre os nove láparos estudados no grupo-gastrosquise os achados foram : enterite leve em cinco casos - 55,55% (**figura 26**) ; enterite moderada em um caso apenas (**figura 27**) ; enterite severa em dois casos , um dos quais com necrose parieta vilosa (**figuras 28 e 29**) ; e hemorragia da submucosa mais extravasamento de hemácias para a luz intestinal , em um caso (**figura 30**).

Dos dez láparos do grupo-controle, cinco foram classificados como normais (**figuras 31 e 32**); e cinco como anormais, dos quais, três foram classificados como enterite leve (**figura 33**); um como enterite moderada (**figura 34**); e um como serosite moderada com a presença de exudato fibrinoso ("peel") (**figura 35**).

A distribuição das células ganglionares foi considerada normal em todos os casos estudados, exceto naquele em que ocorreu necrose parieto-vilosa, no grupo G.

Não foi evidenciada uma diferença estatisticamente significativa, quando comparados os achados histológicos nos dois grupos (teste exato de Fischer - Pr final $0,183 > \alpha 0,05$). As alterações observadas neste experimento não foram, portanto, suficientes para diferenciá-los, ou seja, para se afirmar que histologia normal ou anormal constitui uma peculiaridade de um dos dois grupos.

Tabela 10. Classificação histológica do intestino delgado - jejuno nos láparos dos grupos G e C.

CASO	GRUPO - G	GRUPO - C
1	Es Ss	El
2	El Sl	Em
3	El	N
4	El Sl	Sm P
5	Em Sl	N
6	El Sl	N
7	NVP	N
8	N	El
9	El Sl	N
10	-----	El

N - normal, P - "peel", NVP - necrose parieto vilosa, El - enterite leve, Em - enterite moderada
Es - enterite severa, Sl - serosite leve, Sm - serosite moderada, Ss - serosite severa.



Figura 26. Enterite leve em láparo do grupo G -
200 aumentos.

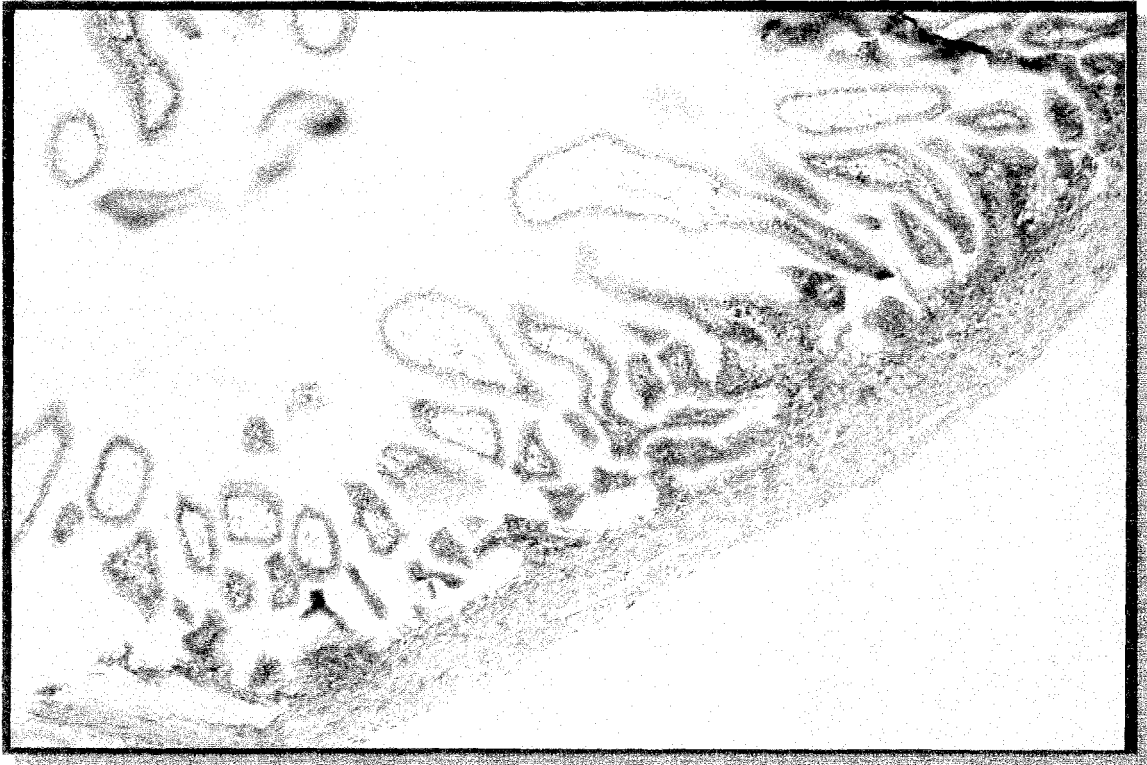


Figura 27. Enterite moderada com edema vilositário em láparo do grupo G - 100 aumentos.



Figura 28 . Enterite severa em láparo do grupo G - 100 aumentos.

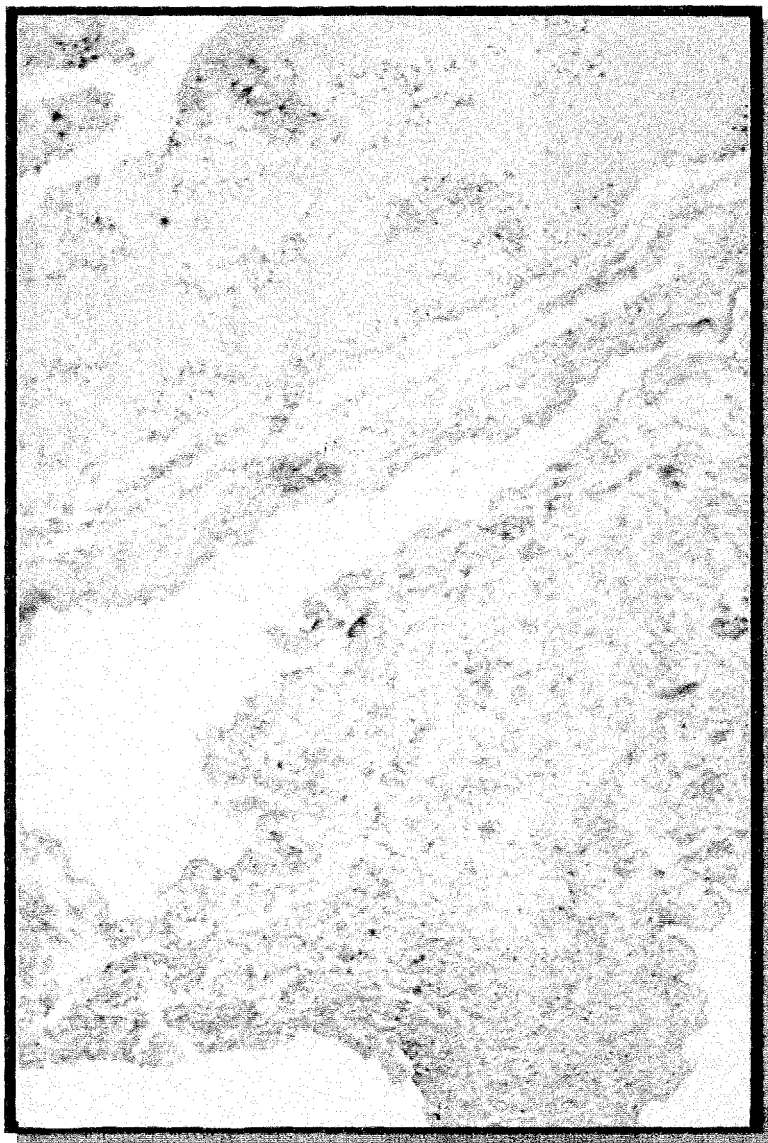


Figura 29. Necrose parieto vilosa - intestino delgado em láparo do grupo G - 100 aumentos.

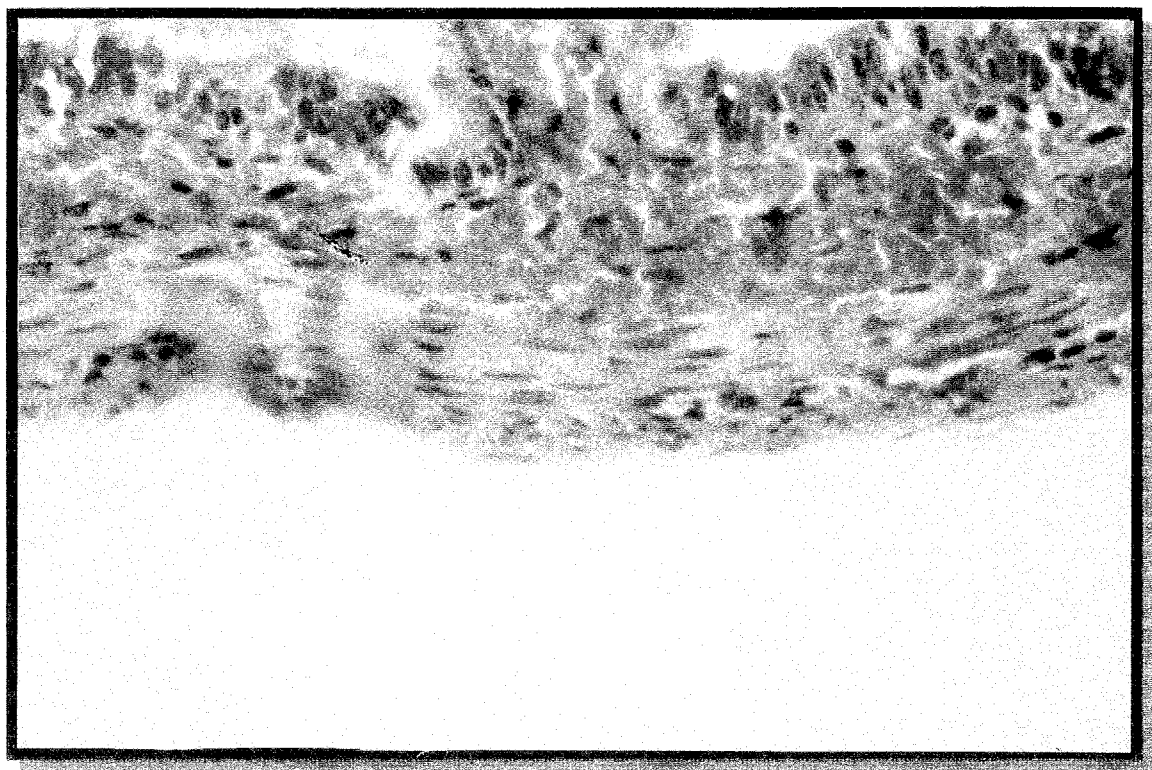


Figura 30. Hemorragia da submucosa com extravasamento de hemácias para luz intestinal, em láparo do grupo G - 200 aumentos.

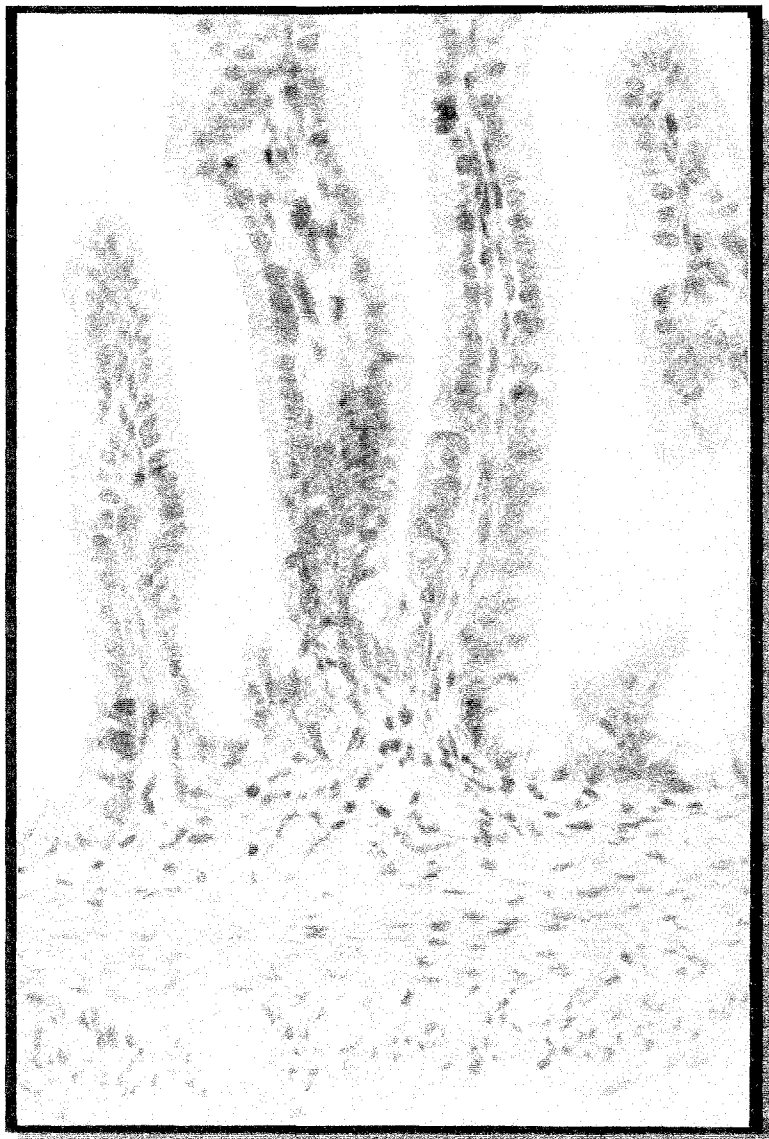


Figura 31. Intestino delgado normal em láparo do grupo C - 400 aumentos.

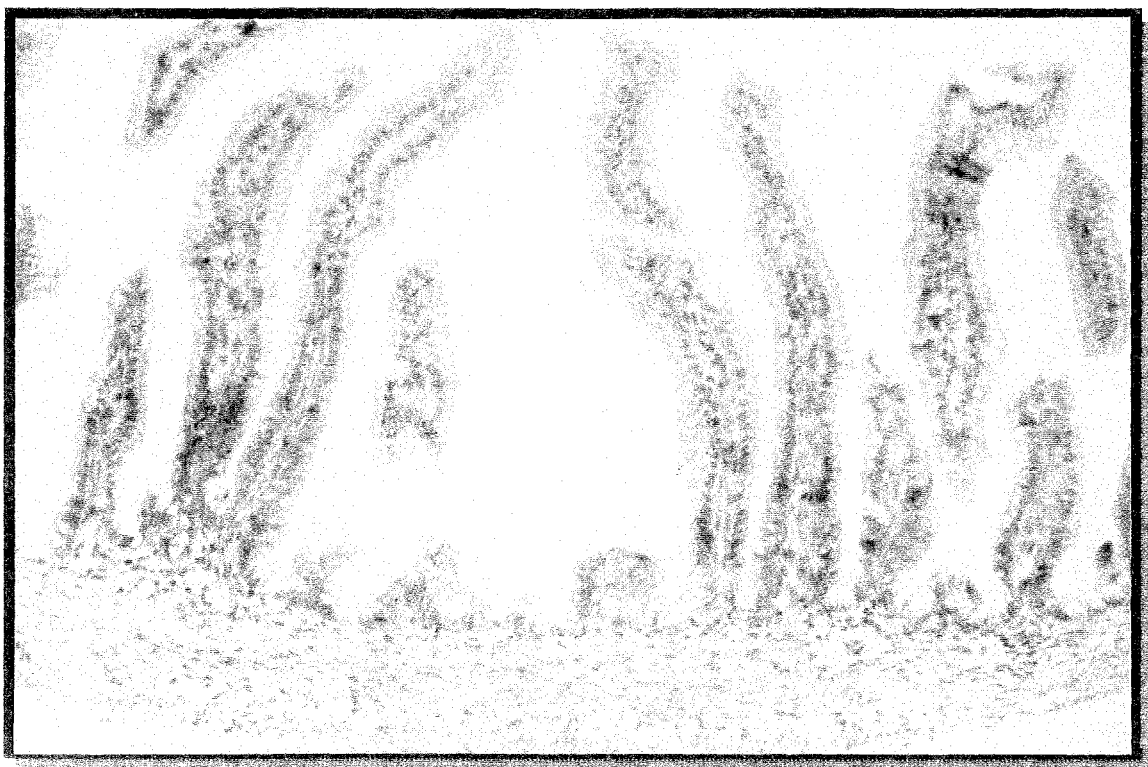


Figura 32. Intestino delgado normal de láparo do grupo C - 200 aumentos.

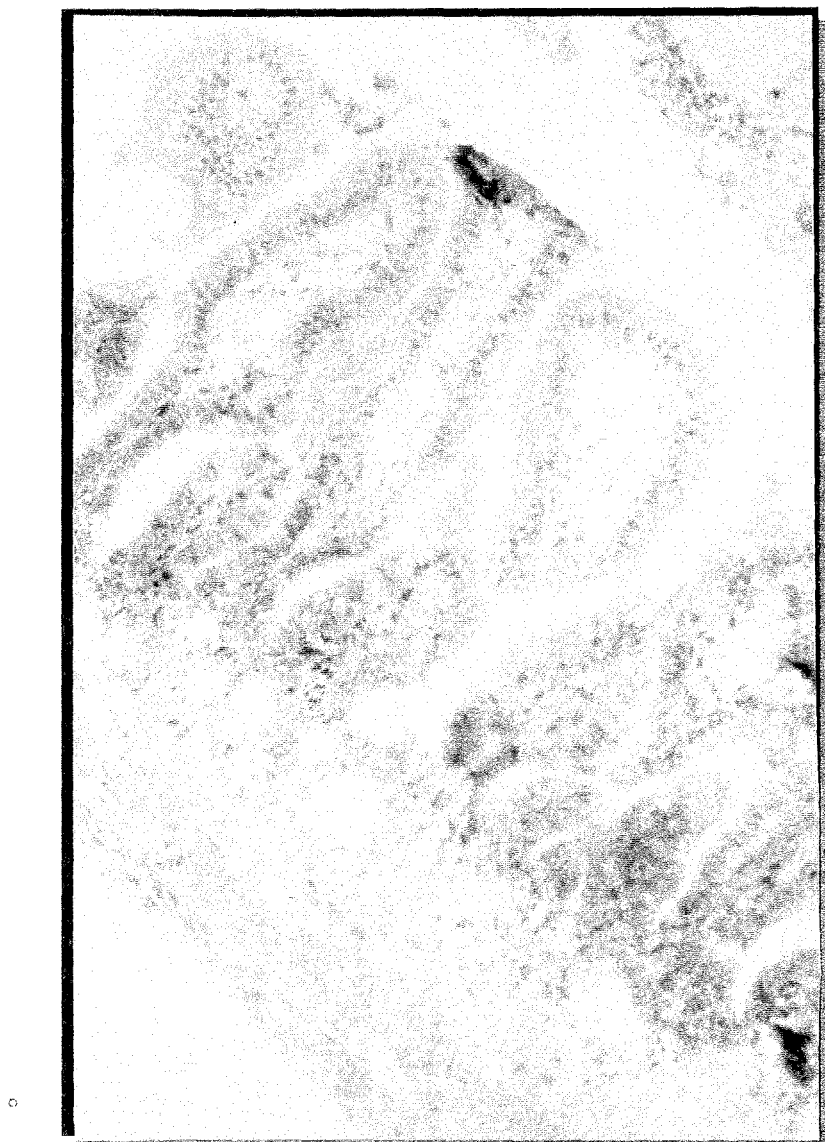


Figura 33. Enterite leve em láparo do grupo C - 200 aumentos.



Figura 34. Edema vilositário - enterite moderada em láparo do grupo C - 400 aumentos.



Figura 35. Serosite moderada com presença de exudato fibrinoso "peel" - grupo C - 200 aumentos.

A **tabela 11** apresenta os valores obtidos para as principais variáveis em estudo nos láparos dos grupos gastrosquise e controle.

Tabela 11 - peso corporal, tamanho da incisão abdominal, peso, comprimento, densidade, espessura e aspecto histológico do intestino delgado nos láparos dos grupos gastrosquise e controle.

GRUPO GASTROSQUISE							GRUPO CONTROLE						
PL	PID	CID	DID	EID	TIA	AH	PL	PID	CID	DID	EID	TIA	AH
28 ^F	1,64	19,2	85,4	870	5	Es Ss	21	0,72	32,2	22,4	463	3	El Sn
29 ^F	0,43	20,2	21,3	517	5	El Sl	27	1,08	36,5	29,6	502	4	Em Sn
35 ^F	0,71	22,1	32,1	417	6	El Sn	29	0,79	37,6	21	358	4	N
35	0,87	25,2	34,5	525	5	El Sl	36	0,75	33,7	22,3	432	5	Sm P
38	0,75	19,5	38,5	533	5	Em Sl	36	1,28	39,3	32,6	427	4	N
40	1,12	23,2	48,3	812	7	El Sl	38	0,7	29,6	23,6	370	5	N
41 ^F	0,8	----	----	----	5	NPV	39	0,8	33,9	23,6	377	5	N
46	0,8	18,9	42,3	513	6	N*	41	1,05	36,7	28,6	355	3	El Sn
51	2,1	30,4	69,1	480	5	El Sl	43	1,2	34,5	34,8	421	4	N
							46	1,02	34,3	29,7	513	5	El Sn

PL - Peso dos láparos em gramas (g) , **PID** - Peso do intestino delgado em gramas (g) , **CID** - Comprimento do intestino delgado em centímetros (cm) **DID** - Densidade do intestino delgado em miligramas por centímetros (mg / cm) , **EID** - Espessura do intestino delgado em micrômetros (μm) **TIA** - Tamanho da incisão abdominal em milímetros (mm) , **AH** - Achados histológicos [El - enterite leve, Em - enterite moderada, Es - enterite severa, Sn - serosa normal , Sl - serosite leve, Sm - serosite moderada, Ss - serosite severa, P - peel , N - normal , NVP - necrose parieto vilosa] **N*** - Classificado como normal, mas com presença de hemácias na submucosa e luz intestinal. **F**- Evisceração parcial do fígado.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O conceito de um feto como paciente - como indivíduo, com patologias próprias e sujeito, portanto, a tratamento médico bem como observação científica - é muito recente. Foi apenas com o advento da ultra-sonografia, na segunda metade deste século, que o desenvolvimento fetal pôde ser cuidadosamente monitorado. Até então, o diagnóstico de muitas das anomalias fetais, dentre elas a gastrosquise, era feito somente por ocasião do nascimento. A ecografia pré-natal, permitiu não apenas uma melhor compreensão da história natural e dos fatores prognósticos na gastrosquise, mas colocou, também, médicos e familiares frente a novas e difíceis decisões. As opções para tratamento multiplicaram-se dependendo da severidade das lesões e da presença de malformações associadas. Assim sendo, alguns casos poderiam conduzir ao aborto; outros ao parto normal a termo; e outros ainda poderiam necessitar de uma intervenção no momento, ou tipo de parto, com o intuito de minimizar a morbidade e mortalidade pós-natal.

A etiologia da gastrosquise ainda não foi completamente elucidada. O exato momento do início bem como o desenvolvimento das lesões permanecem um enigma. Uma forma pré-natal e outra perinatal têm sido descritas^(22,23,91,111,123). Várias teorias etiológicas têm sido propostas. Para Duhamel⁽²⁶⁾, a gastrosquise resultaria da ação de algum agente teratogênico. Shaw e outros autores^(17,18,27,28,123) defendem a hipótese de que a gastrosquise ocorreria pela ruptura intra-uterina de uma hérnia de cordão umbilical. Segundo De Vries⁽²⁰⁾, a causa seria uma involução anormal da veia umbilical direita. Hoyme^(32,33,39), por sua vez, sugere que o vaso envolvido seria a artéria onfalomesentérica.

O tratamento ideal para o feto com gastrosquise ainda é controverso. Atualmente, as principais metas são: detectar anomalias associadas; realizar o parto em um centro especializado; evitar dano iatrogênico às estruturas evisceradas, durante o parto; e programar o parto - desde que não exista contra-indicação pela prematuridade - com o objetivo de evitar a progressão das lesões intestinais, diagnosticadas intra-útero⁽³⁴⁾. Esse último ponto requer o entendimento da etiopatogenia das lesões intestinais na gastrosquise, uma questão que tem estimulado a pesquisa experimental.

Ainda que exista consenso no fato de que a sobrevivência destes pacientes depende primariamente das condições dos intestinos, por ocasião do nascimento^(13,16,17,18,34,92), não se conhece, com precisão, a causa das alterações morfológicas e funcionais observadas. Da mesma forma, ainda não foram adequadamente determinadas, pela ecografia, quais as alterações do tubo digestivo relacionadas com dano intestinal irreversível. Assim sendo, para muitos casos, os dados ultrasonográficos disponíveis não são consistentes para orientar a conduta a ser adotada^(28,55,56,57,124), embora, genericamente, se aceite a observação de que quanto maior a dilatação e o espessamento das alças intestinais, pior o prognóstico^(34,51,125).

As principais alterações morfológicas encontradas no tubo digestivo de pacientes portadores de gastrosquise são : encurtamento; espessamento; e o aparecimento de uma camada fibrosa, composta por colágeno e fibrina, sobre a serosa intestinal, o "peel"^(99,100,106). Dentre as alterações fisiológicas, as mais freqüentes são a hipoperistalse prolongada^(58,95,110,120) e os defeitos absortivos^(95,119). Também são comuns complicações como estenoses e atresias intestinais^(13,16,108), má rotação intestinal^(110,121), volvo^(23,105) e necrose com perfuração de víscera oca levando a peritonite meconial^(13,17).

O líquido amniótico^(34,92,96,97,98,101,102,108,109,122) e o tamanho do defeito na parede abdominal^(32,34,92,96,98,101,105) têm sido descritos como os principais agentes etiológicos. No entanto, ainda não foram definidas quais as alterações e/ou substâncias do líquido amniótico e qual a magnitude do defeito que resultam nas alterações já descritas.

O desenvolvimento tecnológico, além de permitir um diagnóstico pré-natal mais acurado, tem propiciado a correção intra-uterina de malformações potencialmente letais, como por exemplo, hérnia diafragmática, teratoma sacrococcígeo, malformação adenomatóide cística, uropatia obstrutiva^(02,07,08). Tais avanços, contudo, no que concerne à busca de um melhor entendimento da biologia do feto anormal, dependem basicamente da criação de modelos experimentais reprodutíveis. No caso específico da gastrosquise, a maioria dos experimentos em cirurgia fetal, têm-se voltado para os aspectos etiológicos, precipuamente, para o estudo das alterações anátomo-fisiológicas observadas no tubo digestivo eviscerado.

6.1 DISCUSSÃO DA METODOLOGIA

A cirurgia fetal experimental , para o estudo da gastrosquise, foi introduzida por Sherman e col.⁽⁹⁸⁾ no início da década de setenta. Desde então, alguns trabalhos (menos de vinte) têm sido publicados na literatura.

Para o estudo da gastrosquise , a maioria dos pesquisadores têm utilizado fetos de ovelha ^(58,92,105) , coelho ^(96,98,100,101,102) e embriões de galinha ^(97,103,104,106,107,108,109,126,127) , todos eles com vantagens e desvantagens.

6.1.1 SELEÇÃO DO MODELO EXPERIMENTAL

A opção pela utilização de coelhos no presente modelo experimental levou em consideração os seguintes aspectos : o baixo custo, os fetos de tamanho aceitável, a disponibilidade , a regularidade do período gestacional, a docilidade destes animais , a facilidade em seu manuseio e as modestas exigências em termos de habitação e alimentação.

Ainda que a maioria dos pesquisadores^(96,98,101,102,122,131,148) tenha utilizado fêmeas da raça Nova Zelândia Branca, a escolha por matrizes da raça Califórnia levou em consideração a resistência desses animais, a perfeita adaptação às condições climáticas do nosso meio , a boa paridade durante o ano todo, o período gestacional regular (30 a 31 dias) e também a disponibilidade (criadouro próximo ao centro de pesquisa).

6.1.2 ASPECTOS ANESTÉSICOS

A obtenção de uma anestesia segura e eficaz para um procedimento cirúrgico é notoriamente difícil no coelho. Isso se deve, principalmente, à estreita margem existente entre um bom plano anestésico e a parada respiratória^(128,129,130,131). Outro aspecto importante é a grande variação individual na resposta aos anestésicos^(132,133,134,135). Gardner⁽¹³⁶⁾, por exemplo, observou uma variação de 7,35 a 83,3 mg/kg de nembutal, para obtenção de um plano anestésico adequado à cirurgia, em coelhos albinos.

No caso de cirurgia durante a gestação, cirurgia fetal, dois novos aspectos merecem uma atenção especial, o relaxamento uterino e a anestesia fetal. Quanto ao primeiro, parece haver consenso no fato de que a anestesia com fluotane (halotano) não apenas inibe a contratilidade uterina, como também propicia o necessário relaxamento uterino para a exposição e recolocação do feto no útero^(8,96,101,122,137,138,139,140,141). Já o segundo aspecto é caracterizado por algumas controvérsias. Por exemplo, a necessidade ou benefício da anestesia fetal para uma intervenção cirúrgica. Este fato não está documentado⁽¹³⁷⁾, no entanto, tem sido demonstrado que a manipulação cirúrgica do feto não anestesiado resulta em vários graus de resposta do sistema nervoso autônomo, com aumento da frequência cardíaca, atividade hormonal e motora^(142,143). Além de inibir a resposta metabólica ao trauma, a anestesia fetal também facilita o procedimento cirúrgico, na medida que inibe ou diminui a atividade fetal durante o ato operatório. Para obtenção de uma boa analgesia transoperatória, a maioria dos autores têm utilizado opióides, óxido nitroso ou quetamina dentre outros^(137,144,145,146). A opção mais freqüente, no caso do coelho, tem sido a quetamina, em função do risco de depressão respiratória pelos opióides e de hipóxia pela associação do protóxido de azoto⁽¹³⁷⁾.

O coelho, assim como outros animais de laboratório, é extremamente sensível à manipulação excessiva e, especialmente, à indução anestésica por meio de gases. O estresse, a irritabilidade e a agressividade resultantes não raramente levam ao aborto, de modo que a pré-anestesia constitui a primeira etapa para qualquer atividade ou manipulação destes animais⁽¹⁴⁷⁾.

Existe um grande número de drogas disponíveis, no entanto, a maioria dos autores, trabalhando com coelho^(96,101,130,134,148,149,150), têm dado preferência à acepromazina, um neuroléptico derivado da clorpromazina, que é freqüentemente misturado à quetamina e administrado por via intramuscular (latência de 4 a 15 minutos) ou intravenosa, lentamente, pelo maior risco de depressão respiratória.

Com base nessas referências, optou-se pela indução com acepromazina mais quetamina, seguidas da administração de fluotane (halotano 1 a 3%) por meio de um cone nasal.

6.1.3 ASPECTOS CIRÚRGICOS

Thomasson e Ravitch⁽¹⁴⁰⁾ foram os primeiros autores a publicar detalhes técnicos sobre a cirurgia fetal no coelho, desde então, inúmeros têm sido os avanços da cirurgia fetal nesta espécie. Harrison e col.⁽¹⁴⁹⁾ têm desenvolvido técnicas de cirurgia intra-uterina, as quais têm facilitado sobremaneira esse tipo de estudo.

Dentre os muitos problemas relacionados com a cirurgia fetal no coelho, merecem destaque a idade gestacional, contratilidade uterina, lesão transoperatória do feto, hipotermia fetal, infecção e o canibalismo, além das dificuldades anestésicas já mencionadas.

Tham e col.⁽¹¹⁶⁾ estudaram o crescimento fetal intra-uterino, em coelhos brancos da raça Nova Zelândia, e observaram que o peso corporal fetal aumentava de $0,91 \pm 0,16\text{g}$ no 17º dia de gestação para $46,95 \pm 8,42\text{g}$ no 30º dia de gestação e que o período de maior crescimento ocorria entre o 17º e o 21º dia .

Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾, em um estudo experimental de gastrosquise, em fetos de coelho, relataram que o útero, no 21º dia de gestação, é muito sensível ao manuseio e contrai-se facilmente, quando tocado. Dos 33 fetos operados com essa idade apenas 5 sobreviveram (15%). O anestésico utilizado nesse experimento foi o Tiopental sódico. Em outros experimentos , nos quais os fetos foram operados no 23º^(100,101,141) e 25º^(96,98,100,148) dia de vida intra-uterina, as taxas de

mortalidade oscilaram entre 20% a 77% e 12% a 44% respectivamente. Estudos nos quais foram operados mais de um feto por matriz^(98,100) a mortalidade fetal foi superior a daquele em que apenas um dos fetos foi operado⁽⁹⁶⁾.

Em função dessas observações, optou-se por realizar a cirurgia no 24º dia de vida intra-uterina e em apenas um feto por coelha prenha, de modo que com fetos de bom tamanho e útero pouco reativo, esperávamos obter uma baixa taxa de mortalidade quando do experimento.

Conforme já mencionado, o líquido amniótico e o pequeno diâmetro do defeito na parede abdominal têm sido descritos como os possíveis agentes etiológicos das alterações observadas nas alças intestinais evisceradas. A maioria dos autores^(96,98,100), em seus modelos experimentais, têm procurado reproduzir os achados clássicos da gastrosquise. Na presente pesquisa, objetivou-se eliminar a ação destes dois agentes, pelo menos parcialmente, retirando o líquido amniótico por ocasião da cirurgia e produzindo defeitos abdominais proporcionalmente grandes, minimizando, dessa forma, a compressão sobre as estruturas evisceradas.

Ainda que Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ tenham proposto a obtenção dos fetos operados por parto normal, a maioria^(96,98,101,102,105,122,131,148) prefere a cesariana, o que reduz as perdas por canibalismo e a possibilidade de lesão das estruturas evisceradas, durante ou após o parto.

No que diz respeito ao segmento de intestino estudado, optou-se por um espécime de jejuno, obtido a 10 cm do piloro, por ser considerado o segmento de maior uniformidade histológica⁽⁹⁶⁾ e também por encontrar-se eviscerado esse segmento do intestino delgado em todos os casos previamente estudados (estudo piloto).

O uso de antibiótico profilático e as culturas de líquido amniótico e do placentoma tiveram por objetivo evitar, nos resultados, a possível interferência de agentes bacterianos, especialmente a *pasteurella multócit*a. A incidência de infecção materno-fetal foi praticamente nula nos trabalhos em que foram utilizados antibióticos profiláticos^(96,101,102,148).

6.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.2.1 TAXAS DE SOBREVIDA

Na busca de um bom modelo experimental, para o estudo da gastrosquise, os pesquisadores têm utilizado os fetos de ovelha (*ovis musimon*), de coelho (*oryctolagus cuniculus*) e o embrião de galinha (*gallus domesticus*).

Nos modelos em que foram utilizados os fetos de ovelha^(58,92,105), a taxa de sobrevivência fetal oscilou entre 48% e 57%. Nos experimentos com embrião de galinha^(97,104,109), a sobrevivência tem estado entre 22,8% e 78,3%. A sobrevivência fetal de 76,67%, no presente experimento, ficou próxima dos melhores resultados obtidos, com coelhos, por outros grupos^(96,98). Entre os trabalhos publicados^(96,98,100,101), a sobrevivência dos fetos de coelho tem variado de 15 a 78%, dependendo principalmente da idade gestacional e do número de fetos operados por ninhada. Os resultados de Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ que operaram mais de um feto por ninhada com 21, 23 e 26 dias de gestação foram respectivamente 15%, 23% e 56%. Albert e col.⁽¹⁰¹⁾ operaram 2 fetos de 23 dias por ninhada com apenas 19% de sobrevivência. Já Phillips e col.⁽⁹⁶⁾, operando apenas um feto de 25 dias por ninhada obtiveram 78% de sobrevivência fetal. Tais evidências, sugerem que a cirurgia em apenas um dos fetos da ninhada realizada a partir do 23º dia de gestação, seria a melhor alternativa, no que diz respeito a obtenção de boas taxas de sobrevivência fetal.

Embora exista consenso no fato de que hipotermia, tração excessiva ou lesão do cordão umbilical, sangramento, infecção e descolamento do placentoma, dentre outros, freqüentemente resultem em óbito fetal, a maioria dos autores não faz referência sobre as possíveis causas de óbito fetal, em seus experimentos. Dos sete óbitos fetais observados em nossa pesquisa, quatro do grupo - gastrosquise e três do grupo-controle, em apenas quatro casos (57,14%) pode-se identificar as causas prováveis: tração excessiva do cordão em dois casos do grupo G; um caso de aborto e outro de apresentação cefálica, exigindo versão fetal, no grupo C.

A sobrevida materna no presente experimento foi de 82,86%, um pouco inferior às aquelas relatadas na literatura, 89%⁽⁹⁶⁾ e 92,5%⁽¹⁰⁰⁾, o que poderia representar, pelo menos em parte, a inexperiência do pesquisador com o procedimento anestésico adotado. Na presente casuística, 83,33% dos óbitos maternos ocorreram por complicações anestésicas, geralmente por parada respiratória durante a indução (66,66%) e nos primeiros casos da série. A causa, provavelmente, tenha sido a infusão intravenosa excessivamente rápida (menos de 3 minutos) da associação de acepromazina mais quetamina.

6.2.2 ASPECTOS ANESTÉSICOS E CIRÚRGICOS

Os pesquisadores que vêm estudando a gastroquise em fetos de coelhos, têm empregado basicamente dois modelos anestésicos: acepromazina + quetamina + halotano^(96,101,102) - adotado no presente experimento - e barbitúricos^(98,100). Embora os dados referentes a sobrevida materna indiquem um melhor desempenho com o segundo esquema, (82,9%^(kubaski) e 89%⁽⁹⁶⁾ contra 92,5%⁽¹⁰⁰⁾), a casuística ainda é muito pequena, para que se tomem os dados obtidos como definitivos. Por outro lado, conforme já mencionado, parece haver consenso quanto aos benefícios do relaxamento uterino e analgesia materno-fetal pelo uso de halotano e quetamina, respectivamente^(08,96,101,122,137,138,139,140,141). O relato de Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ de hipersensibilidade e aumento da contratilidade uterina, sob anestesia com thiopental, corrobora em parte a afirmação anterior. Um aspecto a ressaltar, considerado importante, é que não se observou uma correlação adequada entre a intensidade dos reflexos testados (corneano, palpebral, preensão auricular ou interdigital) e o plano anestésico, o que também tem sido descrito por outros autores^(130,134,145,146). O achado mais consistente foi o da diminuição da frequência cardíaca, seguida da diminuição na frequência respiratória.

A inexistência, nos trabalhos publicados, de relato sobre a duração do ato cirúrgico, impossibilitou uma análise de comparação com nossos resultados. Da mesma forma, as complicações

transoperatórias foram mencionadas em apenas um estudo ⁽¹⁰⁰⁾ (duas incisões torácicas). No entanto, mesmo não tendo sido descritas, é importante lembrar que situações como tração excessiva do cordão, versão fetal, hipotermia, infecção, sangramento ou descolamento do placentoma podem ter sido causa das mortes fetais referidas. Na presente casuística, em pelo menos 3 dos 7 casos, em que foi identificada uma complicação transoperatória, pode ter sido esta complicação a causa do óbito fetal (tabela 3, figuras 36 e 37).

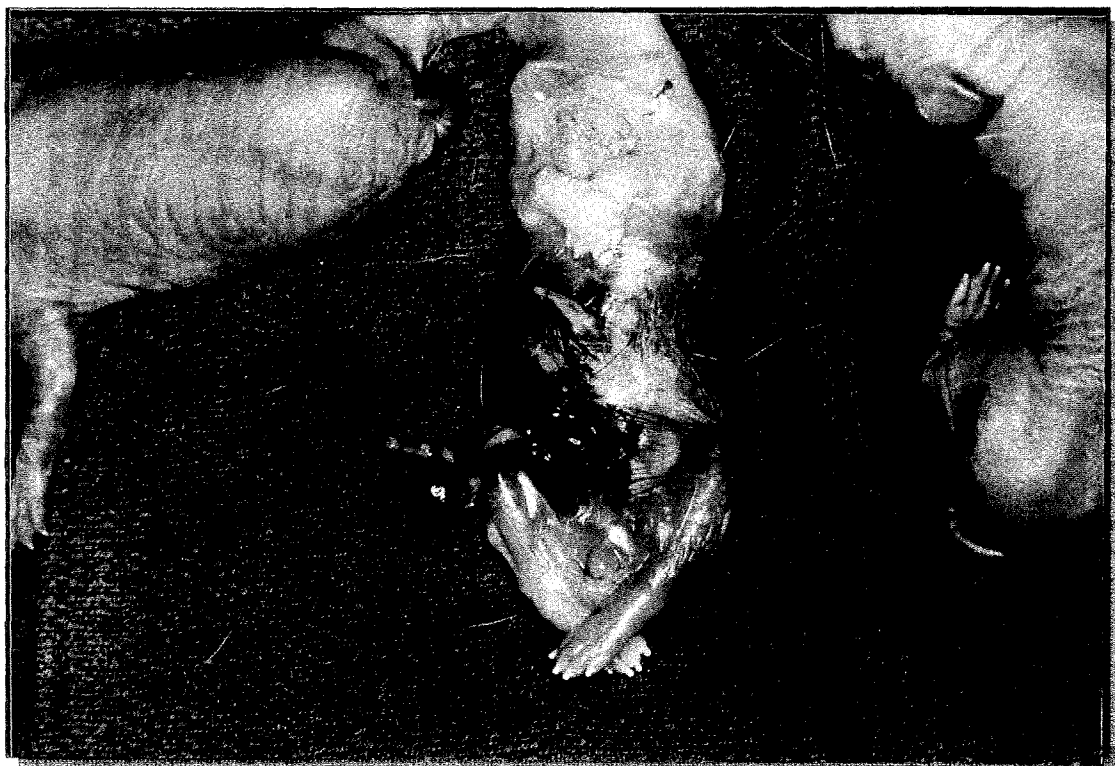


Figura 36. Feto morto - versão fetal por apresentação cefálica.



Figura 37. Feto morto - Saída acidental da cavidade uterina com tração excessiva do cordão umbilical.

Na presente experiência não foi observado nenhum caso de infecção materna ou fetal, o que pode ser atribuído à adoção de uma técnica "asséptica" e ao uso de antibioticoterapia profilática. O mesmo tem ocorrido em outros estudos nos quais foram utilizados antibióticos profiláticos^(96,101,122,148). Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ perderam 3 fêmeas por peritonite no pós-operatório e Sherman e col.⁽⁹⁸⁾ obtiveram culturas positivas em 3 de seus 37 casos. Nesses experimentos não foram empregados antibióticos.

No que diz respeito a abertura uterina, como em nosso experimento, a maioria dos autores^(96,100,101,148) realizaram-na no local correspondente à metade caudal do feto, no bordo antimeso e com a utilização de um eletrocautério. A extensão da incisão nesses experimentos variou de 1 a 3cm. Harrison e Villa⁽¹⁴⁸⁾ e Phillips e col.⁽⁹⁶⁾ procederam à confecção de uma sutura em bolsa no miométrio antes da histerotomia, conduta também adotada por nós. Merece destaque o fato

de que Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ necessitaram de incisões de até 3 cm, o que poderia resultar, em parte, do menor relaxamento uterino pela técnica anestésica adotada (barbitúrico IV). Na presente casuística, a histerotomia variou de 0,9 a 1,3cm, com média de aproximadamente 1 cm. Para histerorrafia, Albert e col.^(101,102) utilizaram uma sutura contínua, englobando todos os planos da parede uterina. No presente trabalho, optou-se pela sutura em bolsa, considerando a maior rapidez e menor risco de lesão das estruturas evisceradas, por ocasião do fechamento. Além disso, a tração do fio durante o ato operatório permitiu um melhor controle do feto exteriorizado, com um menor risco de saída acidental do mesmo, lesão do cordão ou descolamento do placentoma. No entanto, o pequeno número de casos estudados e descritos na literatura não nos permite concluir sobre a superioridade de uma ou outra técnica.

Quanto à incisão abdominal fetal para produção de gastrosquise, a maioria dos autores^(96,98,100) - inclusive o do presente trabalho - optou pelo flanco direito, posição, como já mencionado, onde ocorre a quase totalidade dos defeitos. Albert e col.^(101,102) utilizaram o flanco esquerdo, para "evitar a interposição do fígado". Supõe-se que tal conduta elimina um possível fator etiológico, uma vez que o fígado certamente age como um fator adicional de obstrução para o fluxo esplâncnico, ao nível do defeito na parede abdominal. No que concerne ao tamanho da incisão, obteve-se valores entre 5 e 7 mm, com média de 5,44 mm. Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ e Sherman e col.⁽⁹⁸⁾ produziram defeitos de 4 mm, enquanto Phillips e col.⁽⁹⁶⁾ relatam incisões oscilando entre 5 e 21 mm. Quanto a esse último valor (21 mm), acredita-se deva existir algum equívoco, uma vez que 21mm é mais que o diâmetro abdominal de muitos dos fetos com 25 dias de gestação, que costumam pesar entre 23,8g e 27,2g⁽¹¹⁶⁾. No entanto, ao contrário desses autores^(96,98,100), que utilizaram tais incisões, buscando reproduzir os achados clássicos da gastrosquise na espécie humana, julga-se serem essas dimensões, na realidade, proporcionalmente maiores que aquelas observadas no homem. Uma incisão de 5 mm pode representar a secção de todo flanco do feto (**figura 38**), o que não se observa em humanos. Assim sendo, nesses casos, a compressão ao nível dos bordos do defeito seria atenuada. Langer e col.^(58,92) e Haller e col.⁽¹⁰⁵⁾ têm demonstrado, em fetos de ovelha, a influência do tamanho do defeito na gênese das alterações morfológicas e funcionais no

tubo digestivo eviscerado.

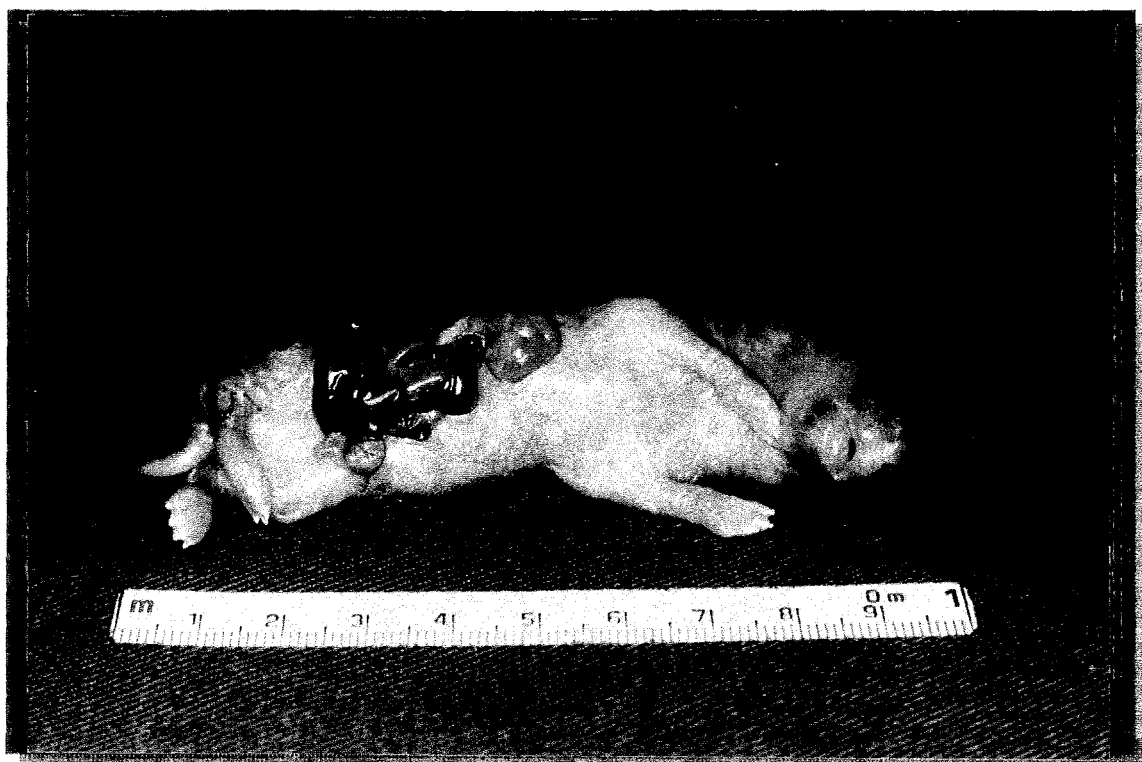


Figura 38. Láparo recém-nascido com 10cm de comprimento e um diâmetro abdominal de aproximadamente " 2 cm ".

Complicações pós-operatórias: Sherman e col.⁽⁹⁸⁾ relataram 3 casos de aborto em 12 coelhas operadas (25%); Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ 3 casos de aborto (7,5%) e 3 casos de óbito materno por peritonite (7,5%), entre as suas 40 matrizes operadas. No presente experimento observou-se um caso de aborto (3,3%) e um caso de infecção da ferida operatória após a cesariana (3,3%). Phillips e col.⁽⁹⁶⁾ e Albert e col. ^(101,102) não fazem referência a complicações pós-operatórias. Em situações normais, o aborto é extremamente incomum na coelha, e só ocorre após o vigésimo dia de gestação. Se toda ninhada morrer antes desta data, a eliminação dos fetos ocorre por reabsorção, e muito rapidamente ⁽¹³²⁾. A maior incidência de aborto e infecção entre os casos de Aoki e Sherman,

Da comparação entre os resultados, pode-se concluir que nos experimentos com coelho, a frequência de evisceração foi superior a 98%, sendo que o intestino delgado esteve presente em todos os casos. As principais discrepâncias registraram-se em relação ao estômago, 22,2% dos casos do presente experimento contra 67% dos casos de Phillips e col.⁽⁹⁶⁾, e em relação ao fígado, 44,4% da presente casuística contra 85,7% no experimento de Sherman e col.⁽⁹⁸⁾. As possíveis causas para tais diferenças seriam o tamanho e o local da incisão. No entanto, nos dois trabalhos citados e no presente, o local e o tamanho das incisões foram semelhantes. Também merece ser salientada a presença de um órgão retroperitoneal, o rim, entre as estruturas evisceradas no experimento de Phillips e col.⁽⁹⁶⁾.

6.2.5 NÚMERO DE LÁPAROS POR NINHADA

Em nenhuma das cinco publicações sobre cirurgia fetal, para o estudo da gastrosquise em fetos de coelho, existe referência sobre o número de láparos por ninhada. Na presente casuística, o valor mediano, tanto no grupo-gastrosquise quanto no grupo-controle, foi de cinco animais. Na literatura, o número de láparos por ninhada varia de 1 a 13, com média entre 6 e 8, dependendo da raça, peso materno, idade, estado nutricional e condições climáticas, dentre outros^(44,115,116,132,133,152,153). Os valores médios um pouco abaixo do normal, obtidos no presente experimento, 5,3 para o grupo G e 5,9 para o grupo C, podem estar relacionados ao baixo peso materno (\bar{x} G - 3,9Kg, \bar{x} C - 3,6Kg \neq \bar{x} Espécie - 4,5Kg) e às altas temperaturas^(115,132), uma vez que o estudo ocorreu nos meses de novembro a janeiro.

6.2.6 PESO DOS LÁPAROS

O peso dos láparos no grupo G variou de 21g a 65g com média de $45,69 \pm 9,68$ g. No grupo C, oscilou entre 21g e 50g com média de $37,18 \pm 6,57$ g (**figuras 15 e 17**). Entre os láparos

em estudo, as médias foram de $38,11 \pm 7,46g$ para o grupo G e $35,6 \pm 7,75g$ para o grupo C (**figuras 14 e 16**). Na população, o peso médio dos fetos com 30 dias de gestação é de $46,9 \pm 8,4g$ ⁽¹¹⁶⁾, portanto um pouco acima dos valores obtidos no presente experimento. O tamanho da ninhada tem um efeito significativo no peso dos fetos ⁽¹³²⁾. Adams ⁽¹⁵⁴⁾, em um estudo com coelhas albinas de 3,5 Kg, observou que a média de peso ao nascimento foi de 35g para ninhadas de 10 lóparos e 70g para ninhadas de 2 lóparos. Esta diferença, por suas observações, resultava de uma gestação mais prolongada, quando o número de lóparos era menor. A comprovação desse fato veio da observação de que fetos com 28 dias, independente do tamanho da ninhada, apresentavam pesos similares, indicando a importância dos últimos dias da gestação, nos quais o ganho ponderal pode chegar a 50%. Tham e col. ⁽¹¹⁶⁾ estudando fetos da raça Nova Zelândia, observaram uma variação de $31,88 \pm 5,78g$ no 28º dia, para $46,95 \pm 8,42g$ no 30º dia de gestação. Além do número, a posição dos fetos no corno uterino também exerce uma influência sobre o peso. O feto da extremidade ovariana é favorecido ⁽¹³¹⁾.

Em todos os experimentos de gastrosquise com fetos de coelho, os autores utilizaram um irmão como controle, e, em nenhum desses trabalhos, esse feto sofreu qualquer tipo de intervenção cirúrgica. No máximo, foi delicadamente manipulado ⁽⁹⁶⁾ e recolocado no útero materno. Ainda que a maioria dos autores ^(96,100,101,102) relate uma diminuição do peso corporal, nos lóparos do grupo-gastrosquise, por ocasião do nascimento, em apenas uma das publicações ⁽⁹⁶⁾ esta diminuição foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$). No entanto, em nenhum destes experimentos, houve a preocupação de verificar quanto deste efeito (diminuição de peso) resultou da gastrosquise e quanto resultou da agressão cirúrgica propriamente dita. No presente estudo, ao invés de utilizar-se um irmão como controle, foi idealizado um grupo-controle, no qual o feto sofreria praticamente a mesma intervenção daqueles em estudo no grupo gastrosquise. De modo que a diferença entre os dois grupos (G e C) seria apenas a gastrosquise. A análise estatística dos respectivos resultados (test t de Student - $\square 5\%$) revelou não haver diferença estatisticamente significativa no peso corporal entre os fetos em estudo nos grupos G e C e entre os fetos em estudo no grupo C e os irmãos. No entanto, observou-se uma diferença significativa ($P < 0,05$) entre o peso corporal dos fetos em

estudo no grupo G e os irmãos; o que permite concluir que a gastrosquise, não a agressão cirúrgica, foi o fator responsável pelo baixo peso de nascimento desses animais.

6.2.7 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS NO INTESTINO DELGADO

O prognóstico do recém-nascido com gastrosquise é determinado basicamente pelas condições dos intestinos ao nascimento^(34,58,92). A maioria apresenta apenas um leve espessamento das alças intestinais e costuma evoluir muito bem após o reparo cirúrgico. No entanto, um pequeno grupo de neonatos com gastrosquise apresenta um quadro mais severo, evidenciado por um grande espessamento, dilatação, encurtamento e revestimento das alças intestinais por uma espessa capa fibrosa, composta de colágeno e fibrina, denominada "peel". Após o reparo, geralmente observa-se hipoperistalse e uma pobre capacidade absorptiva que podem requerer um curso prolongado de nutrição parenteral, com seus riscos^(62,120). As informações existentes na literatura sobre a patogênese desta má função intestinal são escassas e freqüentemente conflitantes. Os estudos histológicos do intestino de fetos e recém-nascidos são raros, porque geralmente não existe tecido disponível para isto, e, quando há, normalmente provém de lesão intestinal severa (necrose), produto de ressecção.

Com o objetivo de responder a estas questões, Sherman e col.⁽⁹⁸⁾ e Halle e col.⁽¹⁰⁵⁾, na década de 70, desenvolveram modelos experimentais para o estudo da gastrosquise, em fetos de coelho e ovelha, respectivamente. Sherman reproduziu, em seu modelo, uma condição similar à humana, com edema e encurtamento do mesentério. Em um de seus grupos, Sherman apenas injetou líquido amniótico na cavidade peritoneal dos fetos e, por não ter constatado alterações intestinais, concluiu que *o líquido amniótico, por si só, não era a causa do dano intestinal observado na gastrosquise*. A ausência do "peel" nos experimentos com coelhos, tem sido atribuída ao pouco tempo de exposição das alças ao líquido amniótico (4 a 6 dias em média). Com o objetivo de

aumentar o tempo de exposição, Aoki e col.⁽¹⁰⁰⁾ idealizaram um grupo no qual os fetos eram operados com 21 dias de gestação. A taxa de sobrevivência ao experimento foi de apenas 15% e o "peel" não foi evidenciado em nenhum caso. Em seu experimento, Aoki também demonstrou a diminuição do volume abdominal fetal nos láparos do grupo-gastroquise. Phillips e col.⁽⁹⁶⁾, operando fetos de coelho com 25 dias de gestação obtiveram basicamente os mesmos resultados, no que diz respeito às alterações morfológicas (encurtamento, espessamento, aumento na densidade e peso do intestino) mas com uma taxa de sobrevivência bem melhor (78%), provavelmente secundária à idade fetal por ocasião da cirurgia e à modificação na técnica anestésica, substituindo o barbitúrico (utilizado por Aoki), por uma associação de halotano, acepromazina e quetamina. Haller e col.⁽¹⁰⁵⁾ produziram defeitos abdominais em fetos de ovelha, entre 80 e 100 dias de gestação, sacrificando-os com 120 dias. Criaram defeitos de diferentes tamanhos e observaram a falta de proporcionalidade entre o tamanho dos mesmos e a quantidade de intestino eviscerado. Entretanto, na maioria dos animais o intestino tornou-se edemaciado, espessado, com encurtamento do meso e coberto pelo "peel". Ao exame histológico, observaram atrofia das vilosidades intestinais, diminuição das células ganglionares mioentéricas, diminuição na atividade da acetilcolinesterase e adenosinotribose, usando colorações especiais. A severidade destes achados foi proporcional ao tempo de exposição das alças ao líquido amniótico. Concluíram que *a causa das alterações no intestino seria a exposição ao líquido amniótico e que os distúrbios na motilidade resultariam de lesão das células ganglionares mioentéricas.*

O embrião de galinha, ao contrário do humano, possui uma cavidade alantóica, onde são armazenados os produtos do metabolismo, excretados pelos aparelhos digestivo e urinário, de modo que não existe urina no líquido amniótico desse embrião. Esta peculiaridade levou alguns autores^(97,103,104,106,107,108,109,126,127,151) a desenvolverem modelos experimentais procurando confirmar se eram, ou não, os componentes da urina, no líquido amniótico, os responsáveis pelas alterações no tubo digestivo eviscerado. No 5º, 6º dia de vida, a cavidade alantóica ainda é muito pequena, o que permite a abertura do abdômen do embrião sem lesá-la. As alças intestinais, nesse caso, ficam

banhadas apenas pelo líquido amniótico. A partir do 7º, 8º dia, já não é mais possível o acesso ao abdômen do embrião sem abrir a cavidade alantóica. Assim sendo, embriões operados nessa idade têm suas alças expostas a uma mistura de líquido amniótico e alantóico. Tibboel e col.^(97,106,107,108,109,127,151), utilizando este modelo, reproduziram gastrosquise, como observado no homem, apenas nos casos em que as alças haviam entrado em contato com o líquido alantóico. Utilizando colorações especiais para acetilcolinesterase e catecolamina, não observaram diferenças no padrão de inervação entre os casos de gastrosquise e os normais.

Albert e col.^(101,102) também desenvolveram um modelo experimental, para estudar a influência do líquido amniótico na gênese das alterações intestinais. Em seu experimento, fetos de coelho foram operados com 23 dias e divididos em 3 grupos. No primeiro, o defeito abdominal era criado e o feto recolocado no útero materno; no segundo, após a laparotomia, o feto era fixado por pontos na parede uterina, de modo que as alças expostas ficassem para o lado de fora do útero e o terceiro era composto por irmãos da mesma ninhada não operados. Os resultados revelaram uma diferença estatisticamente significativa, para o comprimento do intestino delgado, entre os 3 grupos ($P < 0,001$) e para o diâmetro intestinal entre o primeiro e o terceiro grupo ($P = 0,02$). Não foram observadas diferenças no peso corporal fetal, peso intestinal ou espessura do intestino delgado entre os 3 grupos. O "peel" não foi observado em nenhum caso. Conclue que, *na gastrosquise, a presença do líquido amniótico é mais lesiva ao intestino.*

Tibboel e col.^(106,108) compararam os achados histológicos de 26 embriões e fetos humanos com gastrosquise, resultado de abortos espontâneos ou partos prematuros, dois recém-nascidos vítimas de outras malformações e material de 21 casos de gastrosquise operados, com o de embriões de galinha em diferentes estágios de desenvolvimento. Seus resultados demonstraram que o surgimento do "peel" está relacionado ao início da função renal e a subsequente eliminação de produtos do metabolismo. No embrião de galinha, isto ocorre no 15º dia de vida, quando há uma queda na osmolaridade, por diminuição na concentração de sódio; aumento na concentração de potássio, creatinina e uréia no líquido amniótico. O "peel" está bem evidente no 19º dia, portanto

2 dias antes da eclosão (21 dias). Lopes de Torre e col.^(103,104,126), em experimentos semelhantes, além de confirmarem os achados de Tibboel e col., evidenciaram também a existência de diálise entre o líquido amniótico e o peritônio, o que induzia a modificações na composição eletrolítica desses animais. Nasceram levemente desidratados, com hipercalcemia e uma discreta diminuição nos níveis séricos de sódio e cloro. Os valores da uréia e proteínas séricas não foram alterados, contrariando a hipótese de que os elevados níveis de albumina no líquido amniótico do embrião de galinha, traduziria alguma forma de depleção protéica. Na espécie humana, a origem do líquido amniótico, na primeira metade da gravidez, está na transudação de fluido do plasma materno através das membranas que cobrem a placenta e o cordão umbilical, de modo que a sua composição é quase a mesma do plasma. Na segunda metade da gestação, há uma mistura progressiva da urina fetal, que é hipotônica em relação ao plasma, mas contém concentrações mais altas de creatinina, uréia e ácido úrico^(155,156). Em consequência, há uma queda progressiva na osmolaridade do líquido amniótico. O volume de líquido amniótico na 12ª semana é a aproximadamente 60 ml (35 a 103ml). A partir desse momento, a urina fetal passa a ser o principal componente da sua formação. A produção de urina aumenta de 3 a 4ml/h na 25ª semana para 24 a 28ml/h na 39ª semana^(157,158). O pico no volume de líquido amniótico ocorre por volta da 37ª semana de vida intra-uterina (≈ 1000ml). A partir da 38ª semana, o volume diminui progressivamente, chegando à, aproximadamente, 250ml na 43ª semana.

No material humano analisado por Tibboel e col.^(106,108,109), o "peel " jamais foi observado em fetos com menos de 30 semanas de gestação. Entretanto, sua presença foi detectada em todos os casos com mais de 33 semanas. Segundo Tibboel, assim como no caso do embrião de galinha, a sua presença estaria relacionada com as alterações observadas na composição do líquido amniótico, no final da gestação.

Quanto a presença de alterações isquêmicas, nada foi observado nos fetos estudados, mas sempre nos casos pós-natais que evoluíram com hipoperistalse. Isto, levou Tibboel a sugerir que *a constrição dos intestinos ao nível do defeito, no final da gestação, seria a responsável pelo dano isquêmico e que esta seria a causa da hipoperistalse observada nestes pacientes.* Em um

estudo similar, Amoury e col.⁽⁹⁹⁾ caracterizaram o "peel " como um acúmulo de colágeno e fibrina. Também observaram que o mesmo era "dissolvido " após a correção cirúrgica. Além disso, a falta de alterações isquêmicas (exceto nos espécimes com atresia) ou anormalidades na aparência e distribuição das células ganglionares, levaram-nos a concluir que *o distúrbio de motilidade pós-natal observado nesses pacientes pode ser atribuído exclusivamente ao "peel "*.

Com o objetivo de analisar independentemente, os efeitos do líquido amniótico e da constrição ao nível do defeito, Langer e col.⁽⁵⁸⁾ desenvolveram um modelo experimental, com fetos de ovelha, no qual realizaram uma ressecção em elipse da parede abdominal, com sutura parcial e colocação de um anel de silicone. Os objetivos foram: criar uma microcavidade que evitasse o retorno das alças para o abdômen e obter, pela prótese, um defeito grande e estável que não comprimisse as alças intestinais. Os fetos foram divididos em quatro grupos: 1- laparotomia com a colocação de 2 pequenos fragmentos de silicone na cavidade abdominal; 2- microcavidade mais a prótese de silicone para a saída das alças intestinais ; 3 - laparotomia , colocação de 2 fragmentos de silicone e uma ligadura frouxa com cadarço , na base do mesentério ; e 4- microcavidade , prótese de silicone, para a saída das alças e uma ligadura frouxa na base do mesentério. Os seus resultados revelaram um aumento estatisticamente significativo no peso dos intestinos expostos ao líquido amniótico, grupos 2 e 4. No entanto, os autores não mencionam se houve diferença significativa entre o grupo 2 (sem ligadura) e o grupo 4 (com ligadura). O "peel" só foi evidenciado nas alças expostas ao líquido amniótico. Atrofia vilositária, espessamento da parede intestinal, edema, ectasia linfática e venosa foram observadas apenas nos grupos com constrição (1 e 3). A morfologia das células ganglionares foi normal em todos os grupos. Da mesma forma, não foram observadas alterações sugestivas de lesão isquêmica, nas alças intestinais. O estudo da motilidade revelou uma diminuição na capacidade de contração máxima nas alças expostas ao líquido amniótico, diminuição esta, mais intensa quando havia constrição (grupo 4). Concluem que, *apesar de não terem comprovado sinergismo (ANOVA P = 0,48), tais evidências apontam para um efeito aditivo, independente, da exposição ao líquido amniótico e da constrição*

ao nível do defeito sobre a motilidade intestinal, após o nascimento.

Em um segundo experimento, Langer e col.⁽⁹²⁾, utilizando o mesmo modelo, investigaram o tempo necessário para o estabelecimento das alterações intestinais, o seu aspecto histológico, a sua reversibilidade, as alterações na atividade enzimática da borda em escova e a contratilidade muscular "in vitro". Para tanto, criaram os defeitos mais precocemente, aos 80 dias, sacrificando os animais aos 100 dias, 120 dias e a termo (145 dias); idealizaram um grupo no qual o defeito era corrigido com 120 dias de gestação, pela remoção da ligadura na base do meso e cobertura das alças evisceradas com uma tela de silicone. Observaram que o "peel" ocorreu em todos os casos. As alterações histológicas decorrentes de obstrução e a diminuição na contratilidade muscular foram proporcionais ao tempo de exposição e apenas parcialmente revertidas no grupo tratado. A explicação para tal fato, segundo os autores, seria que, num primeiro momento, a diminuição na contratilidade resultaria do contato com o líquido amniótico, posteriormente, a obstrução crônica ao nível do defeito causaria um efeito adicional, parcialmente reversível. A função enzimática, avaliada pela atividade da maltase e oligopeptidase, foi inversamente proporcional ao tempo de exposição das alças. Com base nesses resultados os autores afirmam que o alívio da obstrução e a proteção do contato com o líquido amniótico, no final da gestação, poderiam impedir, em parte, as alterações observadas nos intestinos eviscerados em casos de gastrosquise.

No presente modelo em estudo, assim como naqueles idealizados por Albert e col.^(101,102), Tibboel e col.^(106,107,108,109) e Langer e col.^(58,92), o objetivo foi o de identificar a importância do líquido amniótico e da constrição ao nível do defeito, na gênese das alterações morfológicas no intestino eviscerado. Para tanto, procurou-se identificar as conseqüências da realização de defeitos amplos - tentando abolir o fator constrição - e da eliminação do líquido amniótico por ocasião da cirurgia fetal. Imaginava-se um contato mínimo com o líquido amniótico, baseados no fato de que no coelho o seu volume diminui rapidamente após o 26º dia de gestação, e é muito pequeno por ocasião do nascimento^(44, 159). Assim sendo, as alterações, se ocorressem, deveriam ser mínimas, uma vez que reduziu-se a influência dos dois principais agentes etiológicos.

Os resultados do presente experimento, no entanto, revelaram diferenças estatisticamente

significativas para os valores médios do comprimento, espessura e densidade intestinal entre os dois grupos estudados. O intestino delgado ficou mais curto, mais espesso e mais denso nos láparos do grupo-gastrosquise. Com base na análise desses resultados, foram formuladas algumas hipóteses:

- Ainda que se tenha desprezado o líquido amniótico por ocasião da cirurgia e existam relatos sobre uma diminuição importante na sua produção, nos últimos dias da gestação^(44, 159), é possível que modificações na sua composição, no final da gestação - mesmo em pequeno volume - possam ter produzido as alterações observadas;
- É provável, que a evisceração parcial do fígado possa ter comprimido as alças ao nível do defeito, uma vez que em todos os casos - observada evisceração hepática -, ocorreram alterações morfológicas, especialmente nos dois, em que as alterações produzidas foram as mais graves observadas no experimento - casos 1 e 7 (**tabela 11**). { Caso 1 - enterite severa, com encurtamento e espessamento importantes, atrofia vilositária, congestão vascular e ulcerações de mucosa, **figura 28**. Caso 7 - necrose parieto vilosa do intestino delgado com necrose parcial do segmento hepático eviscerado, **figuras 29, 39 e 40** } ;
- A incisão abdominal, ainda que extensa, sem ressecção de parede, pode ter resultado em um defeito "estrito" pela ação da musculatura abdominal. Especialmente, porque os achados mais frequentes à histologia, edema e congestão vascular com mínima reação inflamatória (**figura 27**), são indicativos de compressão sobre as alças ao nível do defeito.

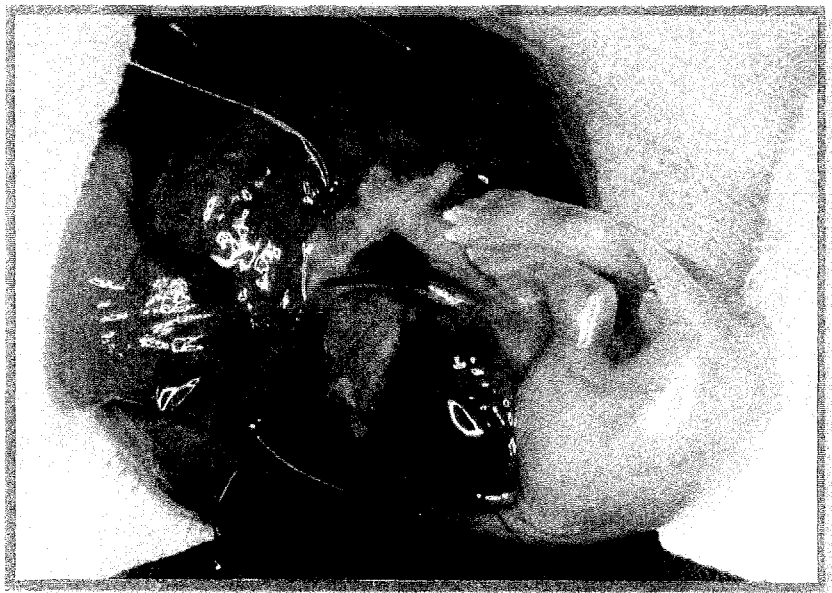


Figura 39. Exteriorização parcial do fígado - transoperatório

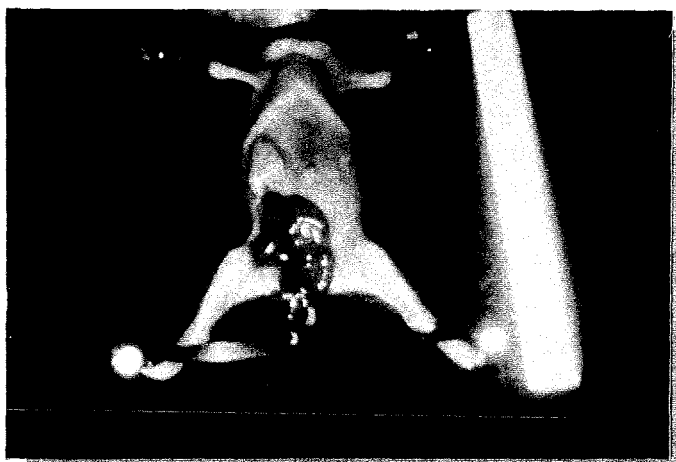


Figura 40. Exteriorização parcial do fígado - com necrose - pós-operatório.

A inexistência de diferença entre os valores médios de peso do intestino delgado, nos dois grupos, está de acordo com os achados da literatura^(101,102) e, talvez, se deva à ausência do "peel" ou lesões mais severas, raras nos estudos com coelhos. Nos experimentos com ovelhas, Langer e col.^(58,92) observaram um aumento significativo no peso do intestino eviscerado. O "peel" foi observado em todos os seus casos nos quais o intestino entrou em contato com o líquido amniótico. Nos estudos com embrião de galinha^(97,103,104,106,107,108,109,126), não são feitas referências quanto ao peso, comprimento, espessura e densidade do tubo digestivo eviscerado.

Outro aspecto que merece ser comentado é a ausência do "peel" nos experimentos com coelho. Tal observação é atribuída, pelos autores^(96,98,100,101,102), ao curto período de exposição das alças ao líquido amniótico (5 a 9 dias). No entanto, o aparecimento do "peel" é uma constante nos experimentos com embrião de galinha, nos quais o tempo de exposição também é pequeno, pois ainda que o defeito seja produzido no 7º, 8º dia, as alterações só começam a aparecer no 15º dia com o início da função renal, e estão bem estabelecidas no 19º dia, portanto, 2 dias antes da eclosão.

Embora existam relatos sobre as variações no volume do líquido amniótico da coelha, durante a gestação, não se encontram na literatura dados sobre a sua composição nos diferentes estágios de desenvolvimento, o que poderia, eventualmente, explicar a ausência do "peel" nesta espécie.

Não foi possível encontrar, com base nos dados em estudo, uma explicação para o caso de serosite moderada, com depósito de fibrina ("peel") sobre as alças evisceradas, em feto do **grupo-controle, figura 35**. A causa mais provável seria a de uma infecção fetal, no entanto, não se observaram bactérias na peça, e as culturas de líquido amniótico e placenta foram negativas.

Quando se procurou verificar a existência de correlações entre as variáveis em estudo (**tabela 9**), a única associação estatisticamente significativa, $P < 0,05$, ocorreu entre o peso e o comprimento do intestino nos fetos do grupo-controle. Existem situações em que a associação entre as variáveis está bem definida, por exemplo, quanto menor o peso corporal materno e maior o número de lúparos por ninhada, menor será o peso corporal dos fetos^(116,132,154). Entretanto, para a maioria das correlações estudadas, não existem dados na literatura. O que se observou no presente estudo, foi que algumas correlações fortes não foram estatisticamente significativas, em função do pequeno número de casos do nosso experimento (**tabela 9**), de modo que estudos adicionais, serão necessários para comprovar a respectiva existência.

Ainda que Langer e col.^(58,92) tenham demonstrado, elegantemente, uma relação tipo causa-efeito (regressão), entre a compressão (obstrução) e a contratilidade da musculatura intestinal "in vitro", não existem referências, nos estudos experimentais de gastrosquise, sobre regressão entre o tamanho da incisão e o peso, comprimento e espessura do intestino delgado. Como no presente experimento as incisões tiveram tamanhos diferentes, e, ao contrário do que se esperava ocorreram alterações na morfologia intestinal, procurou-se investigar a existência de alguma relação tipo causa-efeito. No entanto, a identificação de viéses importantes como por exemplo, a exteriorização parcial do fígado, não permitiram tirar conclusões sobre o respectivo assunto.

A análise histológica do intestino delgado, na presente pesquisa, revelou pontos coincidentes com os de outros autores. Na maioria dos casos, as alterações histológicas foram mínimas, com uma

distribuição normal das células ganglionares^(58,92,97,99, 106,107,108,109). Edema com estase venosa e atrofia vilositária foram observados nos casos com obstrução mais evidente ao nível da parede abdominal^(58,92). Não foi observada a presença do "peel " no intestino eviscerado^(96,100,101,102). Como se esperava, não se observou uma diferença estatisticamente significativa quanto à normalidade ou anormalidade histológica do intestino, entre os dois grupos. No entanto, chamou atenção o fato de 50% dos casos no grupo-controle terem sido classificados como anormais. Uma possível interpretação para esta ocorrência, com base na experiência de outros autores^(96,98,100,117,118), seria a contaminação fetal, durante a intervenção cirúrgica ou infecção materna, especialmente pasteurelose, que seria transmitida ao feto. Entretanto, mesmo no caso em que se encontrou depósito de fibrina sobre as alças ("peel ") - um achado característico da pasteurelose subaguda^(118,133,135) - , as culturas e análise bacterioscópica foram negativas. Convém ressaltar que tais discrepâncias podem ter ocorrido, pelo menos em parte, pela eliminação do líquido amniótico , por hipóxia e pela classificação utilizada para análise histológica. A falta de uniformização dos critérios para análise histológica, na literatura, dificulta qualquer tentativa de comparação dos resultados. Sherman e col.⁽⁹⁸⁾, por exemplo, procuraram estabelecer critérios para a classificação de seus casos. Já, Albert e col.⁽¹⁰¹⁾, apenas relatam que o aspecto histológico dos intestinos em todos os seus casos foi "normal", sem definir o espectro de normalidade, em seu experimento. Da mesma forma, em nenhum dos experimentos com embrião de galinha^(97, 106,107,108,109,151), existe qualquer referência quanto aos parâmetros de normalidade. Ainda que existam escassas descrições sobre a estrutura histológica da parede intestinal dos fetos de coelho⁽¹¹⁵⁾, não se encontram nos experimentos em gastrosquise, relatos sobre as possíveis consequências, para o desenvolvimento do trato gastrointestinal, da cirurgia fetal ou complicações como hipóxia, hipotermia, estresse, hipotensão, hipercapnia ou hipocapnia dentre outras. Como no presente experimento, ao contrário do que ocorreu na maioria daqueles realizados com fetos de coelho, o grupo-controle também sofreu uma agressão cirúrgica, estando, portanto, sujeito às mesmas complicações, passou-se a questionar se poderia a hipóxia fetal induzir às alterações observadas. Embora não tenham sido encontradas respostas específicas para esta questão, considera-se importante salientar alguns aspectos: - Já está bem determinado que ansiedade materna,

plano anestésico inadequado, dor, hipotermia, hipotensão, hipocapnia, hipercapnia e manipulação uterina, dentre outros, podem induzir a liberação de aminas simpaticomiméticas com vasoconstrição uterina e do cordão, diminuindo o aporte de oxigênio ao feto (hipóxia fetal) ^(137,160,161,162,163); - estudos experimentais ^(5,35,107,127,164,165) têm demonstrado que a interrupção temporária do fluxo sanguíneo esplâncnico pode resultar em atresia, estenose ou distúrbios na motilidade do intestino delgado; - a isquemia, além de aumentar a permeabilidade vascular, gerando edema, aumenta também a produção de radicais livres - superóxido, hidroxila e o peróxido de hidrogênio -, os quais induzem à fragmentação das membranas com perda da integridade celular ^(166,167,168,169). Tibboel e col. ⁽¹⁰⁸⁾ demonstraram, pela análise de espécimes de intestino, de fetos e recém-nascidos humanos com gastrosquise, que a *isquemia* era o fator responsável pelas alterações observadas na parede intestinal, que resultavam em hipoperistalse e distúrbios absortivos, após o nascimento.

Além da isquemia, a eliminação do líquido amniótico, por ocasião da cirurgia, também poderia comprometer o desenvolvimento normal do tubo digestivo. Pesquisas ^(122,131,142,170) têm demonstrado que a deglutição de líquido amniótico é essencial não apenas para o desenvolvimento intestinal - pela ação trófica de peptídeos, gastrina e fator de crescimento epidérmico dentre outros -, mas para o crescimento do feto como um todo, fornecendo de 10% a 14% das necessidades nutricionais do feto ⁽¹³¹⁾.

Com base no exposto, a alta incidência de casos anormais no grupo-controle, poderia ter resultado de problemas na leitura das lâminas, em função dos critérios adotados, isquemia esplâncnica ou da falta de estímulo trófico pela eliminação do líquido amniótico. A confirmação, no entanto, dependerá de estudos adicionais.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com base nas observações do presente experimento, julga-se poder tirar as seguintes conclusões:

- ❑ O modelo desenvolvido mostrou-se reprodutível e satisfatório para a análise das alterações morfológicas no intestino delgado de fetos de coelho;
- ❑ As taxas de sobrevivência materno-fetal foram satisfatórias com poucas complicações anestésicas e cirúrgicas;
- ❑ A gastrosquise diminuiu o peso corporal fetal;
- ❑ Tração excessiva do cordão umbilical e versão fetal, resultaram em morte fetal intra-uterina;
- ❑ A incisão abdominal e a localização da uterorrafia, foram eficazes para identificação dos fetos em estudo;
- ❑ A eliminação do líquido amniótico e a realização de incisões abdominais amplas não impediram o desenvolvimento de alterações morfológicas no intestino fetal eviscerado;
- ❑ A gastrosquise produziu encurtamento, espessamento e aumento da densidade do intestino delgado fetal;
- ❑ À microscopia ótica, foram identificadas alterações em todos os casos do grupo-gastrosquise e 50% dos casos do grupo controle.
- ❑ Não foi evidenciada uma diferença, estatisticamente significativa, na histologia do intestino delgado, entre os grupos gastrosquise e controle, classificados como normais ou anormais;
- ❑ A classificação histológica adotada, a isquemia e a eliminação do líquido amniótico poderiam ter produzido as alterações observadas no grupo-controle;

- ❑ Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre as variáveis em estudo no grupo-gastrosquise (peso, espessura e comprimento do intestino delgado);
- ❑ Não foi observada regressão entre o tamanho da incisão e as variáveis peso, espessura e comprimento do intestino delgado, nos fetos com gastrosquise;
- ❑ A exteriorização parcial do fígado, a anatomia do defeito criado - em fenda - , a produção do líquido amniótico e alterações na sua composição após a cirurgia, poderiam ter produzido as alterações observadas no intestino delgado dos fetos do grupo-gastrosquise.

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. The fetus as a patient : historical perspective . In : Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The unborn patient*. New York. Grune & Stratton; 1 - 10, 1984.
2. Harrison MR, Adzick NZ. The fetus as a patient, surgical considerations. *Ann Surg* ; 213 : 279 -291, 1991.
3. Harrison MR. Unborn: historical perspective of the fetus as a patient. *The Pharos*; 45: 19 -23, 1982.
4. Jost A. Sur la differenciation sexuelle de l' embryon de lapin. I : remarques au sujet de certaines operations chirurgicales sur l'embryon. II. experiences de parabiose. *C R Soc Biol* ; 140: 461 - 473, 1946.
5. Barnard CN. The genesis of intestinal atresia. *Surg Forum*; 7: 393 - 396, 1956.
6. Lilley AW. Intrauterine transfusion of the foetus in haemolytic disease. *BR Med J* ; 2: 1107 - 1115, 1963.
7. Harrison MR. Selection for treatment : which defects are correctable . In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The unborn patient*. 2^a ed. Philadelphia. WB Saunders; 156 -159, 1991.
8. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* ; 306: 591 -593, 1982.
9. Puri P, Gorman F. Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia : implication for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg*; 19: 29 -33, 1984.
10. Pringle KC, Turner JW, Schofield JC, Soper RT. Creation and repair of diaphragmatic hernia in fetal lamb : lung development e morphology. *J Pediatr Surg*; 19 : 131 -140, 1984.
11. Blackburn W, Cooley NR. The umbilical Cord. In : Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. *Human malformations and related anomalies* . New York. Oxford University Press; 1081 - 1141, 1993.
12. Rohr MS, McDonald JC. Abdominal wall, umbilicus, peritoneum, mesenteries, omentum and retroperitoneum. In Sabiston DC. *Textbook of surgery* . 13^a ed. Tokyo. Igaku-Shoin LTD / Saunders International Edition; 774 - 789, 1986.
13. Raffensperger JG. Omphalocele and gastroschisis. In: Raffensperger JG. *Swenson's Pediatric Surgery*. 5^a ed. Connecticut. Appleton & Lange; 783 - 792, 1990.
14. Moore KL. O sistema digestivo. In: Keith L. Moore. *Embriologia Clinica*. 4^aed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan S.A; 174 -196, 1990.
15. Gray SW, Skandalakis JE. The anterior body wall. In: Gray SW, Skandalakis JE. *Embriology for surgeons*. Philadelphia. W.B. Saunders Company; 387 - 441, 1972.
16. Irving IM, Rickham PP. Umbilical Abnormalities In: Rickham PP, Lister J, Irving IM. *Neonatal surgery* . 2^a ed. London. Butterworths & Co. ; 309- 333, 1978.
17. Schuster SR. Omphalocele and Gastroschisis. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravith MM, O' neil JA, Rowe M. *Pediatric surgery*. 4^a ed. Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc. ; 740 - 763, 1986.

18. Tunell WP. Omphalocele and gastroschisis. In: Ashcraft KW Holder TM. *Pediatric Surgery*. 2ª ed. Philadelphia. W.B.Saunders Company; 546-556, 1993.
19. Torfs C, Curry C, Roeper P. Gastroschisis. *J Pediatr*; 116 : 1 - 6, 1990.
20. De Vries PA. Pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg*; 15: 245 - 251, 1980.
21. Benson CD, Penberthy GC, Hill EJ. Hernia in the umbilical cord and omphalocele (amniocele) in newborn. *Arch Surg*; 58: 833 -836, 1949.
22. Moore TC, Stokes GE. Gastroschisis. *Surgery* ; 33: 112 - 120, 1953.
23. Moore TC. Gastroschisis with antenatal evisceration of intestines and urinary bladder. *Ann Surg* ; 158: 263 -269, 1963.
24. Bernstein P. Gastroschisis. A rare teratological condition in newborn. *Arch pediatr*; 503 -503, 1940.
25. Berman EJ. Gastroschisis with comments on embryological development and surgical treatment. *Arch Surg*; 788-792, 1957.
26. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child*; 38: 142 - 149, 1963.
27. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 10 : 235 - 241, 1975.
28. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS, Filly RA, deLorimier AA, Callen PW. The missing link in the pathogenesis of gastroschisis . *J Pediatr Surg* ; 20 : 406 - 409, 1985.
29. Müntener M. Zur genese der omphlozele und gastroschisis paraumbilikaler bauchwanddefect. *Z Kinderchir* ; 8: 380 - 391, 1970.
30. Langman J. Intestino médio, cavidades celômicas e mesentérios, desenvolvimento normal, malformações congênitas. In: Langman J. *Embriologia médica - Desenvolvimento humano normal e anormal* . 3ª ed. São Paulo. Atheneu editora; 252 - 275, 1977.
31. Gray SW, Skandalakis JE. The small intestines. In Gray SW, Skandalakis JE. *Embriology for Surgeons* . Philadelphia. W. B. Saunders Company; 129 -186, 1972.
32. Hoyme HE, Higginbotton MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*; 98 : 228 - 231, 1981.
33. Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis: abdominal wall disrruption secondary to early gestacional interruption of the omphalomesenteric artery. *Semin Perinatol*; 7: 294 -298, 1983.
34. Langer JC , Harrison MR. the fetus with an abdominal wall defect. In : Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The unborn Patient*. 2ª ed. Philadelphia . W.B. Saunders Company; 453 - 459, 1991.
35. Van Allen MI. Anomalias estruturais resultantes de constrições vasculares. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*; 39 : 243 -264, 1992.
36. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* ; 45: 361 -367 , 1992.

37. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. Demographic reproductive medical and environmental factors in relation to gastroschisis. *Teratology* ; 45: 353 - 360, 1992.
38. Aselton PA, Jick H, Milunsky A Hunter JR, Stergachis A. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol*; 65: 451 - 455, 1985.
39. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK, Msall ME, Allanson JE. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* ; 85: 743 - 747, 1990.
40. Gierup J , Lundquist K. Gastroschisis. A pilot study of its incidence and the possible influence of teratogenic factors. *Z Kinderchir* ; 28: 39 - 42, 1979.
41. Warkany J, Takacs E. Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am J Pathol* ; 35: 315 - 326, 1959.
42. Warkany J Takacs E. Congenital malformations in rats from streptomycin. *Arch Pathol* ; 79: 65 - 67, 1965.
43. Gillman J , Gilbert C, Gillman T. A preliminary report on hydrocephalus, spina bifida and other congenital anomalies in the rat produced by trypan blue. *S Afr J Med Sci*; 13 : 47 - 51, 1948.
44. Hartman HA. The fetus in experimental teratology. In : Neisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL. *The biology of the laboratory rabbit* . New York. Academic Press, Inc. ; 91 - 153, 1974.
45. Lindham S. Omphalocele and gastroschisis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* ; 70: 55 -60, 1981.
46. Baird PA, Mac Donald EC. An epidemiologic study of congenital malformations of the anterior abdominal wall in more than half million consecutive live births. *Am J Hum Genet* ; 33 : 470 -478, 1981.
47. Martinez - Frias ML, Salvador J, Prieto L, Zaplana J. Epidemiological study of gastroschisis and omphalocele in Spain. *Teratology* ; 29 : 377 - 382, 1984.
48. Kallen B, Lindham S. A women's birth cohort effect on malformation rates. *Int J Epidemiol*; 11: 398 - 401, 1982.
49. Roeper PJ, Harris J, Lee G, Neutra R. Secular rates and correlates for gastroschisis in California (1968 - 1977) *Teratology* ; 35: 203 -210, 1987.
50. Calzonary E, Volpato S, Bianchi F, Cianciulli D, Tenconi R, Clement M Calebro A, Lungarotti S, Mastroiacovo PP, Botto L, Spagnolo A, Milan M. Omphalocele and gastroschisis: a collaborative study of five Italian congenital malformation registries. *Teratology* ; 47 : 47- 55, 1993.
51. Bond SJ, Harrisons MR, Filly RA, Callen PW, Anderson RA, Golbus MS. Severity of intestinal damage in gastroschisis: correlation with prenatal sonographic findings. *J Pediatr Surg* ; 23: 520 -525, 1988.
52. Nakayama DK. Management of fetus with an abdominal wall defect. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The Unborn Patient* . New York. Grunne & Stratton, Inc. ; 217 -234, 1984.
53. Lenke RR, Hatch EI. Fetal gastroschisis: a preliminary report advocating the use of cesarean section *Obstet Gynecol*; 67 : 395 - 398, 1986.
54. Bethel CAI, Searshore JH, Touloukian RJ. Cesarean section does not improve outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 24 : 1 - 4, 1989.

55. Carpenter MW, Curci MR. Perinatal management of ventral wall defects. *Obstet Gynecol*; 64: 646 - 651, 1984.
56. Kirck PE, Wah RM. Obstetric management of the fetus with omphalocele or gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol* 146: 512 - 518, 1983.
57. Lenke RR, Persutte WH, Nemes J. Ultrasonographic assessment of intestinal damage in fetuses with gastroschisis: is it of clinical value? *Am J Obstet Gynecol* ; 163 : 995 -998, 1990.
58. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, Cromblehome TM, Longaker MT, Duncan BW, Bradley SM, Finkbeiner WE, Verrier ED, Harrison MR. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function and contractility. *J Pediatr Surg*; 25 : 1122 - 1126, 1990.
59. Lorenzo M, Yazbeck S, Ducharme JC. Gastroschisis : a 15 year experience. *J Pediatr Surg* ; 22 : 710 -712, 1987.
60. Caiano DA, Brokaw B, Ginn-Pease ME. An individualized approach to the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 25 : 297 - 300, 1990.
61. Muraji T, Tsugawa C, Nishijime E, Tanano H, Matsumoto Y, Kimura K. Gastroschisis : a 17 year experience. *J Pediatr Surg* ; 24 : 343 -345, 1989.
62. Stringel G, Filler RM. Prognostic factors in omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 14 : 515 - 519, 1979.
63. Fonkalsrud EN. Selective repair of neonatal gastroschisis based on degree of visceroperitoneal disproportion. *Ann Surg* ; 191 : 139 - 144, 1980.
64. Mayer T, Black R, Matlac ME, Johnson DG. Gastroschisis and omphalocele an eight year review. *Ann Surg* ; 192 : 783 - 787, 1980.
65. Klein MD, Kosloske AM, Hertzler JH. Congenital defects of the abdominal wall. A review of the experience of the New Mexico. *JAMA* ; 245 : 1643- 1646, 1981.
66. Canty TG, Collins DL. Primary fascial closure in infants with gastroschisis and omphalocele : a superior approach. *J Pediatr Surg* ; 18 : 707 - 712, 1983.
67. Swartz KR, Harrison MW, Campbell TJ, Campbell JR. Selective management of gastroschisis. *Ann Surg* ; 203: 214 -218, 1986.
68. Schwartz MZ, Tyson KR, Milliom K, Lobe TE. Staged reduction using a silastic sac is the treatment of choice for large congenital abdominal wall defects. *J Pediatr Surg* ; 18: 713 - 719, 1983.
69. Buchanan RW, Cain WL. A case of complete omphalocele. *Ann Surg* ; 143 : 552 - 557, 1956.
70. Kleinhaus S, Kaufer N, Boley SJ. Partial hepatectomy in omphalocele repair. *Surgery* ; 64: 484 - 487, 1968.
71. Denes J, Lebes J, Luckacs FV. Gastroschisis. *Surgery* ; 63: 701 - 708, 1968.
72. Safer DJ. Rectus muscle transection for visceral replacement in gastroschisis. *Surgery* ; 63: 988 -992, 1968.
73. Savage JP, Davey RB. The treatment of gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 6: 148 - 154, 1971.
74. Croom RD, Thomas CG. Repair of gastroschisis. *Surg Gynecol Obstet* ; 132: 689 -693, 1971.

75. Ein SH, Shandling B. A new non operative treatment of large omphaloceles with a polymer membrane. *J Pediatr Surg*; 13: 255 -257, 1978.
76. Allen RJ, Wrenn EL, Silon AS, Asac IN. Treatment of omphalocele and gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 4: 3 - 10, 1969.
77. Boles ET. Staged repair of huge ventral hernias. *J Pediatr Surg*; 6: 618 -622, 1971.
78. Gierup J, Olsen K, Sundkirst K. Aspects of the treatment on omphalocele and gastroschisis. *Z Kinderchir*; 35: 3 - 6, 1982.
79. Hallabaugh RS, Boles ET. The management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 8: 263 - 267, 1973.
80. Shermeta PW, Haller JA. A new preformed transparent silo to the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 10: 973 - 977, 1975.
81. Shin WKT. Surgical treatment of gastroschisis. *Arch Surg* ; 102: 524 - 527, 1971.
82. Othersen HB, Smith CD. Pneumatic reduction bag for treatment of gastroschisis and omphalocele. *Ann Surg* ; 203 : 512 -515, 1986.
83. Ein SH, Superina R, Bagwell C, Wiseman N. Ischemic bowel after primary closure for gastroschisis. *J Pediatr Surg* ; 23 : 728 -730, 1988.
84. Yaster M, Scherer TLR, Stone MM, Maxwell LG, Schlein CL, Wetzel RC, Buck JR, Nichols DG, Colombani PM, Dudgeon DL, Haller JA. Prediction of successful primary closure of congenital abdominal wall defects using intraoperative measurements. *J Pediatr Surg* ; 24 : 1217 - 1220, 1989.
85. Zivkovic SM. Repair of gastroschisis using umbilical cord as a patch. *J Pediatr Surg*; 26 : 1179 -1180, 1991.
86. Sawin R, Glick P, Schaller R, Hatch E, Hall D, Hicks L. Gastroschisis wringer clamp: a safe, simplified method for delayed primary closure. *J Pediatr Surg*; 27 : 1346 - 1348, 1992.
87. Swift RI, Singh MP, Ziderman DA, Silverman M, Elder MA, Elder MG. A new regime in the management of gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 27 : 61 - 63, 1992.
88. Novotny DA Klein RL, Boeckman CR. Gastroschisis: an 18-year review. *J Pediatr Surg*; 28 : 650 - 652, 1993.
89. Kimura K Soper RT. Use of pledgets in the repair of abdominal wall defects. *J Pediatr Surg*; 27 : 64 - 66, 1992.
90. Ugbam G. Plastic infusion bag, an alternative to dacron reinforced (silastic) pouch in the management of ruptured omphalocele. *West Afr J Med*; 8 : 111- 115, 1989.
91. Moore TC, Nur K. An international survey of gastroschisis and omphalocele (490 cases). *Pediatr Surg Int*; 2: 27 - 32, 1987.
92. Langer JC, Longaker MT, Crombleholme, Bond SJ, Finkbeiner WE, Rudolph CA, Verreir ED, Harrison MR. Etiology of intestinal damage in gastroschisis I. Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. *J Pediatr Surg*; 24 : 992 -997, 1989.

93. Luck SR, Sherman JO, Raffensperger JG, Goldstein IR. Gastroschisis in 106 consecutive newborn infants. *Surgery*; 98 : 677 - 683, 1985.
94. Izant RJ, Brown F. Current embryology and treatment of gastroschisis and omphalocele. *Arch Surg*; 93: 49 - 53, 1966.
95. Oh KS, Dorst JP, Domingues R, Girdany BR. Abnormal intestinal motility in gastroschisis. *Pediatr Radiol*; 127 : 457 - 560, 1978.
96. Phillips DJ, Kelly RE, Fonkalsrud EW, Mirzayan A, Kim CS. An improved model of experimental gastroschisis in fetal rabbits. *J Pediatr Surg*; 26 : 784 -787, 1991.
97. Klück P, Tibboel D, Van Der Kamp AWM, Molenaar JC. The effect of fetal urine on the development of bowel in gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 18 : 47 - 50, 1983.
98. Sherman NJ, Asch MJ, Isaacs H, Rozenkrantz JG. Experimental gastroschisis in the fetal rabbit. *J Pediatr Surg*; 8 : 165 - 169, 1973.
99. Amoury RA, Beatty EC, Wood WG, Holder TM, Aschcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP. Histology of the intestine in human gastroschisis - relationship to intestinal malfunction : dissolution of the "peel "and its ultrastructural characteristics. *J Pediatr Surg*; 23 : 950 -956, 1988.
100. Aoki Y, Ohshio T, Komi n. An experimental study on gastroschisis using fetal surgery. *J Pediatr Surg* ; 15: 252 - 256, 1980.
101. Albert A, Vitoria Julia M, Morales L, Parri FJ. Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: experimental study. *J Pediatr Surg*; 28 : 656 - 659, 1993.
102. Albert A, Vitoria Julia M, Morales L, Rovira J, Sancho A, Bombi JA. Papel del liquido amniotico en la gastrosquisis. Estudio experimental. *Cir Pediatr* ; 5 : 12 - 16, 1992.
103. Lopez de Torre B, Tovar JA, Uriarte S, Aldazabal P. Transperitoneal exchanges of water and solutes in the fetus with gastroschisis. Experimental study in the chick embryo. *Eur J Pediatr Surg*; 1 : 346 -352, 1991.
104. Lopez de Torre B, Aldazabal P Uriarte S, Sanvicente MT, Ruiz I, Tovar JA. Produccion experimental de laparosquisis en el embrion de pollo . *Cir Pediatr* ; 4 : 108 - 111, 1991.
105. Haller JA, Kehrer BH, Shaker II, Shermeta DW, Wyllie RG. Studies of the pathophysiology of gastroschisis in fetal sheep. *J Pediatr Surg* ; 9 : 627 - 632, 1974.
106. Tibboel D, Keers CV, Klück P, Gaillard JLJ, Koppenberg J, Molenaar JC. The natural history of gastroschisis during fetal life: development of the fibrous coating on bowel loops. *Teratology*; 33: 267 - 272, 1986.
107. Tibboel D, Molenaar JC, Van Nie CJ. New perspectives in the fetal surgery: the chick embryo. *J Pediatr Surg* 14 : 438 - 440, 1979.
108. Tibboel D, Klück P, Van Der Kamp AWM, Keers CV, Molenaar JC. The development of the characteristic anomalies found in gastroschisis - Experimental and clinical data. *Z Kinderchir* ; 40 : 355 - 360, 1985.

109. Tibboel D, Raine P, McNee M, Azmy A, Klück P, Young D, Molenaar. Developmental aspects of gastroschisis. *J Pediatr Surg*; 21 : 865 - 869, 1986.
110. Touloukian RJ, Spackman TJ. Gastrointestinal function and radiographic appearance following gastroschisis repair. *J Pediatr Surg*; 6 : 427 - 434, 1971.
111. Moore TC. Gastroschisis and omphalocele: clinical differences. *Surgery*; 82: 561 - 568, 1977.
112. Drongowski RA, Smith RK, Coran AG, Klein MD. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis : a hypothesis. *Fetal Diag Ther*; 6 : 14 - 27, 1991.
113. Gouldbaum G, Daling J, Milham S. Risk factors for gastroschisis. *Teratology*; 42 : 397 - 403, 1990.
114. Chun K, Andrews G, White JJ. Gastroschisis in successive siblings: further evidence of an acquired etiology. *J Pediatr Surg*; 28 : 838 - 839, 1993.
115. Kozma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R. Anatomy physiology and biochemistry of The rabbit. In: Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL. *The biology of the laboratory rabbit*. New York. Academic Press, Inc ; 72 - 80, 1974.
116. Tham P, Johnson K, Murphy B, Fritz T, Gohs F, Sia L. Predicting age from body weight of New Zealand White rabbit fetuses. *Lab Anim Sci* ; 37 : 795 - 797, 1987.
117. Flatt RE. Bacterial diseases. In : Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL. *The biology of the laboratory rabbit* ; New York. Academic press, Inc ; 193 - 236, 1974.
118. Vieira MI. Pasteurelose. In : Vieira MI. *Doenças dos coelhos, manual prático* . São Paulo. Livraria Nobel S.A; 156 - 168, 1987.
119. O'Neill JA, Grosfeld JL. Intestinal malfunction after antenatal exposure of viscera. *Am J Surg* ; 127: 129 - 132, 1974.
120. Rubin SZ, Martin DJ, Ein SH. A critical look at delayed intestinal motility in gastroschisis. *Can J Surg* ; 21 : 414 - 416, 1978.
121. Noordijk JA, Bloemasma JF. Gastroschisis : no myth. *J Pediatr Surg* ; 13: 47 - 49, 1978.
122. Mulvihill SJ, Stone MM, Fonkalsrud WE, Debas HT. Trophic effect of amniotic fluid on fetal gastrointestinal development. *J Surg Research* ; 40 : 291 -296, 1986.
123. Mercer S, Mercer B, Dalton MEG, Soucy P. Gastroschisis : ultrasonographic diagnosis, perinatal embryology, surgical and obstetric treatment and outcomes. *Can J Surg* ; 31 : 24 - 26, 1988.
124. Bovicelli L, Rizzo N, Orsini LF, Pili G. Prenatal diagnosis and management of fetal gastrointestinal abnormalities. *Semin Perinatol* ; 7 : 109 - 117, 1983.
125. Grundy H, Anderson RL, Filly RA, Callen P, Goldberg JD, Slotnick RN, Golbus MS. Gastroschisis: prenatal diagnosis and management. *Fetal Ther* ; 2 : 144 - 147, 1987.
126. Lopes de Torre B, Tovar JA, Uriarte S, Aldazabal P. Dialisis peritoneal en le embrion de pollo con laparoscopia. *Chir Pediatr* ; 5 : 191 - 196, 1992.

127. Molenaar JC, Meijera JHC, Tibboel D. The chick embryo model of fetal malformation. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The unborn Patient*. 2ª ed. Philadelphia. W.B.Saunders Company ; 537 - 547, 1991.
128. Lumb WV, Jones EW. Methods and equipment for administration of inhalation anesthetics. In: Lumb WV, Jones EW. *Veterinary anesthesia*. Philadelphia. Lea & Febiger ; 245 - 284, 1973.
129. Massone F. Técnicas anestésicas de laboratório. In : Massone F. *Anestesiologia veterinária - farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro. Editora Guanabara S.A. ; 102 - 107, 1988.
130. Borkowki GL, Danneman PJ, Russell GB, Lang CM, An evaluation of three intravenous anesthetic regimens in New Zealand rabbits. *Lab Anim Sci* ; 40: 270 -276, 1990.
131. Schaffer A. Anesthesia and sedation. In: Gay WI. *Methods of animal experimentation*. New York. Academic Press, Inc. ; 43 - 101, 1965.
132. Adams CE. The rabbit. In : Hume CW. *The UFAW Handbook on the care and management of laboratory animals*. London. Churchill Livingstone ; 167 - 186, 1972.
133. Russel RJ, Schilling PW. Temas seleccionados sobre medicina de animales de laboratorio. El conejo. *Centro panamericano de fiebre aftosa. série de monografias científicas y técnicas. Organización panamericana de la salud. Oficina sanitaria panamericana. Oficina regional de la organización de la salud*. Rio de Janeiro; 1 - 79, 1973.
134. Hobbs BA, Rolhall TG, Sprengel TL, Anthony KL. Comparison of several combinations for anesthesia in rabbits. *Am J Vet Res* ; 52 : 669 - 674, 1991.
135. Harkness JE, Wagner JE. Clinical procedures. In : Harkness JE, Wagner JE. *The biology and medicine of rabbits and rodents*. Philadelphia. Lea & Febiger ; 41 - 123, 1977.
136. Gardner AF. The development of general anesthesia in the albino rabbit for surgical procedures. *Lab Anim Sci*; 14 : 214 - 217, 1964.
137. Rosen M. Anesthesia and monitoring for fetal intervention. In : Harrison MR, Golbus MS, Filly RA. *The unborn patient*. 2ª ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company ; 172 - 181, 1991.
138. Deutsch S. The pharmacodynamics of Halothane. In : Soma LR. *Textbook of veterinary anesthesia*. Baltimore. Williams & Wilkins Company; 68 - 74, 1971.
139. Fialho SAG. Fármacos que promovem anestesia geral e local. In : Fialho SAG. *Anestesiologia veterinária*. 2ª ed. São Paulo. Livraria Nobel S.A. ; 53 - 66, 1984.
140. Thomasson BH, Ravitch MM. Fetal surgery in the rabbit. *Surgery*; 66: 1092 - 1102, 1969.
141. Mulvihill SJ, Stone MM, Debas HT., Fonkalsrud EW. The role of amniotic fluid in fetal nutrition. *J Pediatr Surg*; 20 : 668 - 672, 1985.
142. Rose JC, McDonald AA, Heynemann MA. Developmental aspects of the pituitary-adrenal axis response to hemorrhagic stress in lamb fetuses in utero. *J Clin Invest* ; 61 : 424 - 428, 1978.

143. Harrison MR, Anderson J, Rosen MA, Ross NA, Hendrickx AG. Fetal surgery in the primate. I Anesthetic surgical and tocolitic management to maximize fetal - neonatal survival. *J Pediatr Surg* ; 17 :115 - 122, 1982.
144. Wright M. Pharmacologic effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *JAVMA* ; 180: 1462 - 1471, 1982.
145. Mulder JB. Anesthesia in the rabbit using a combination of ketamine and promazine. *Lab Anim Sci* ; 28 : 321 - 322, 1978.
146. White GL, Holmes DD. A comparison of ketamine and the combination ketamine-xylazine for effective surgical anesthesia in rabbit. *Lab Anim Sci* ; 26 : 804 -806, 1976.
147. Massone F. Medicação pré-anestésica. In : Massone F. *Anestesiologia veterinária- farmacologia e técnicas* . Rio de Janeiro. Editora Guanabara S.A. ; 19 - 33, 1988.
148. Harrison MR, Villa RL. Trans-amniotic fetal feeding. I - Development of an animal model : continuous amniotic infusion in rabbits. *J Pediatr Surg* ; 17 : 376 - 380, 1982.
149. Adzick NS, Harrison MR. Surgical techniques in the fetal rabbit. In : Nathanielsz PW. *Monographs in fetal physiology (vol.6) : Animal Models in fetal medicine (V)* . New York. Parturition, Ithaca, NY Perinatology Press; 67 - 103, 1986.
150. Lipman NS, Marini RP, Erdman SE. A comparison of ketamine/xylazine and ketamine/xylazine/acepromazine anesthesia in the rabbit. *Lab Anim Sci* ; 40 : 395 - 398, 1990.
151. Klück P, Tibboel D, Van Der Kamp AWM, Molenaar JC. The autonomous innervation of the bowel in gastroschisis. A histochemical study. *Ann Pediatr Surg* ; 1: 117 - 120, 1984.
152. Hagen KW. Colony husbandry In: Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL. *The biology of the laboratory rabbit* . New York. Academic Press; 23 - 47, 1974.
153. Harkness JE, Wagner JE. biology and husbandry. In: Harkness JE, Wagner JE. *The biology and Medicine of Rabbits and Rodents* . Philadelphia. Lea & Febiger; 7 - 40, 1977.
154. Adams CE. Studies on prenatal mortality in the rabbit (*orictolagus cuniculus*). The amount and distribution of loss before and after implantation. *J Endocr* ; 19 : 325 - 344, 1960.
155. Eskes TKAB. Amniotic fluid. *Excerpta médica* ; 62 : 35 - 36, 1978.
156. Page EW. A placenta, o feto; doenças trofoblásticas. In : Benson RC. *Diagnóstico e tratamento em obstetria e ginecologia* . 2ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan ; 523 - 549, 1980.
157. Callen PW, Filly RA. Amniotic fluid evaluation In : Harrison MR, Globus MS, Filly RA. *The unborn Patient*. 2ªed. Philadelphia. W.B.Saunders Company; 139 - 150, 1991.
158. Wallenburg HCS. The amniotic fluid. *J Perinat Med* ; 5: 193 -205, 1977.
159. Lell WA. The relation of the volume of the amniotic fluid of the weight of the fetus at different stages of pregnancy in the rabbit. *Anat Rec*; 51 : 193 - 205, 1977.

160. Levingson G, Shnider SM, De Lorimier. Effects of maternal hyperventilation on uterine blood flow and fetal oxygenation and acid-base status. *Anesthesiology* ; 40 : 340 - 343 , 1974.
161. Motoyama EK, Rivard G, Acheson F. The effect of changes in maternal pH and pCO₂ on the pO₂ of fetal lambs. *Anesthesiology* ; 28 : 891 - 896 , 1967.
162. Palahniuk RJ, Shnider SM. Maternal and fetal cardiovascular and acid -base changes during halothane and isoflurane in the pregnant ewe. *Anesthesiology* ; 41 : 462 - 471 , 1974.
163. Shnider SM, Wright RG, Levingson G. Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. *Anesthesiology* ; 50 : 30 - 38 , 1979.
164. Tibboel D, Van Nie CJ, Molenaar JC. The effects of temporary general hypoxia and local ischemia on the development of the intestines : an experimental study. *J Pediatr Surg* ; 15: 57 - 62, 1980.
165. Pickard LR, Santoro S, Wyllie RG, Haller JA. Histochemical studies of experimental fetal intestinal obstruction. *J Pediatr Surg* ; 16: 256 - 260, 1981.
166. Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic- ischemic encephalopathy. *Pediatrics* ; 85 : 961 - 968, 1990.
167. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* ; 312: 159 - 163, 1985.
168. Dalsing MC, Sieber P, Grosfeld JL, Hasewinkel J, Hull M, Weber TR. Ischemic bowel : the protective effect of free radical anion scavengers. *J Pediatr Surg* ; 18 : 360 - 4, 1983.
169. Holman RG, Maier RV. Oxidant-induced endothelial leak correlates with decreased cellular energy levels. *Am Rev Respir Dis* ; 141 : 134 - 140, 1990.
170. Phillips JD, Diamond JM, Fonkalsrud EW. Fetal rabbit intestinal absorption : implications for transaminotoc fetal feeding. *J Pediatr Surg* ; 25 : 909 - 913, 1990.

9. APÊNDICE

ANEXO - 1

TÁBUA DE DADOS

Foto.....
Video.....

IDENTIFICAÇÃO

Data..... Gaiola N°..... Caso..... Grupo..... Idade Mat.....
Peso Mat..... Paridade..... DPP.....

LAPAROTOMIA - CIRURGIA FETAL

Início..... Término.....
Total.....

Incisão Materna.....Cm Inspeção da cav. Obs.....

Complicações:

Quebra de técnica.....
Sangramento.....
Dificuldade de exposição uterina.....
Lesão de órgãos mat.....
PCR - óbito.....
Outras.....

HISTEROTOMIA.....mm Bolsamm

CIRURGIA FETAL Grupo G Incisãomm Grupo C Incisão.....mm

Complicações:

Lesão fetal na histerotomia.....
Lesão fetal na confecção da bolsa.....
Exposição cefálica.....
Lesão do cordão.....
Hipotermia.....
Sangramento.....
Lesão de vísceras fetais.....
Outras.....

Grupo G: Órgãos expostos na laparotomia : delgado - grosso - estômago - fígado - bexiga

Outros.....

PÓS -OPERATÓRIO: Imediato 1°PO 2°PO 3°PO 4°PO 5°PO 6°PO

Sinais vitais:.....
Ingesta
Atividade
Diurese
Evacuações
Sangr Vag.
Curativo

Obs. No caso de alterações e/ ou complicações especificar tipo de horário.

CESARIANA

Data..... Feto |G| - |C| Vivo - Morto Tamanho da ninhada.....

Gastrosquise |Presente| - |Ausente| Órgãos evisc.....

Aspecto dos órgãos : "Peel"..... Estenoses..... Atresias..... Perfurações.....

aspecto macroscópico das alças.....

Outros:.....

PESO FETO ESTUDO.....g Irmãos:.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g

Malformações feto em estudo |sim| - |não| quais?..... Irmãos ?.....

COMPRIMENTO DO DELGADO.....Cm PESO DO DELGADO.....g

ESPESSURA DO DELGADO..... μ m DENSIDADE DO DELGADO.....mg/cm

CULTURAIS : Líquido amniótico |+| - |-| Placentoma |+| - |-|

Bactérias :.....

HISTOLOGIA: |normal| - |anormal|

OBSERVAÇÕES:.....

.....

.....

ANEXO - 2

FICHA DE ANESTESIA

DATA:

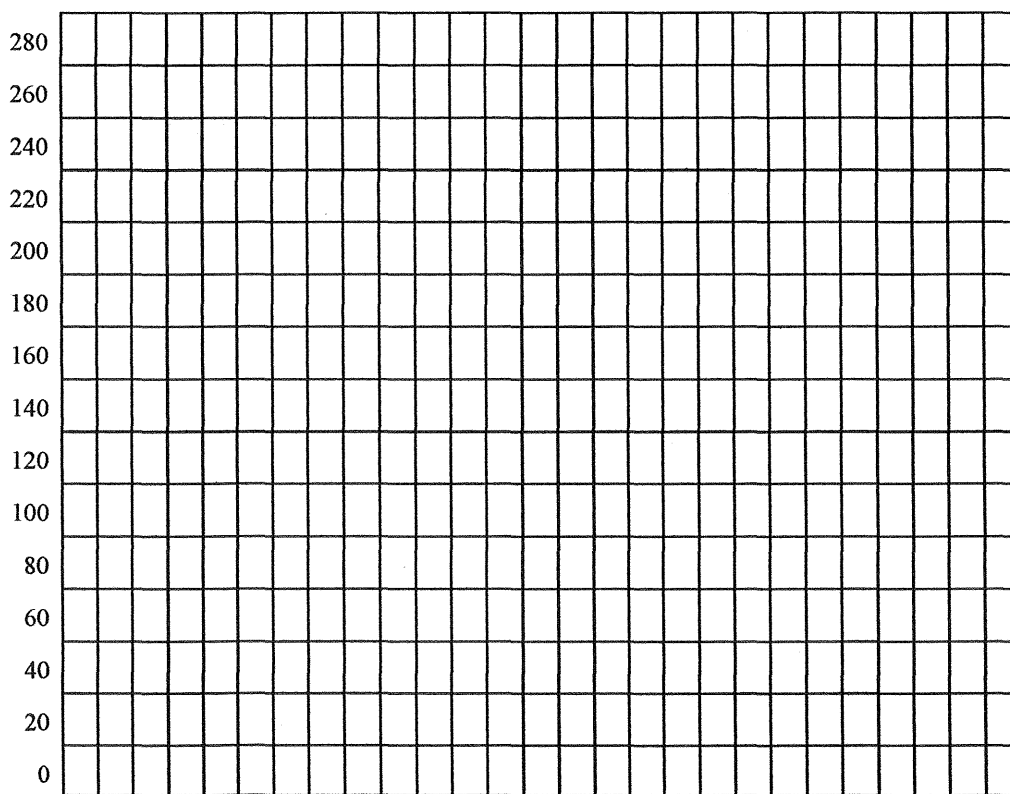
Animal nº :
 Cirurgia proposta:
 Observações:

Peso:
 Hora:

Gaiola nº:

Pré-medicação :
 Monitorização :

Conc. mínima :
 Halotano:
 Conc. máxima :



Códigos: início e término da anestesia (x), cirurgia (y), Fc (\angle), Fr (\emptyset), Reflexos - n (normal), \uparrow (aumentado), \downarrow (diminuído), A (ausente) - reflexo corneano (c), Palpebral (p), interdígital (i), Preensão auricular (pa).

Cirurgião:

Agentes:

Anestesista:

Técnica:

Cirurgia realizada:

Posição:

Tempo : anest..... Cir..... Fluidos: adm..... perdas.....

Condições ao sair do CC.....

ANEXO - 3

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Gaiola N° :..... Idade:..... Peso:..... Paridade:.....

Exame Clínico: Data.....

Idade:..... Peso:..... FC..... FR..... Temp.R.....

Comentários e recomendações

.....

.....

.....

.....

Dieta:.....

.....

..... Vacinas: tipo:..... data.....

.....

Parasitologia:.....

Eritrócitos..... Hematócrito..... Hemoglobina.....

Leucócitos.....

Examinador:.....

COITO Macho N° :..... Gaiola N°:.....

Data do coito - 1°)..... 1° exame | G | D | NG | DPP

2° exame | G | D | NG |

Data do coito - 2°)..... 1° exame | G | D | NG | DPP.....

2° exame | G | D | NG |

Obs. G - grávida, D - duvidoso, NG - não grávida

Data da transferência:.....

ANEXO - 4

ANATOMO PATOLÓGICO

Critérios adotados para avaliação histológica ,modificados de Sherman e col.⁽⁹⁸⁾.

Coloração - Hematoxilina-eosina.

- A) Serosite A0 - Normal - sem edema ou infiltrado inflamatório
 A1 - Leve - edema e infiltrado inflamatório - grau I
 A2 - Moderada - edema e infiltrado inflamatório - grau II + proliferação endotelial
 A3 - Severa - Edema e infiltrado inflamatório - grau III + Proliferação mesotelial
- B) Enterite B0 - Normal - Sem edema ou infiltrado inflamatório
 B1 - Leve - Edema e infiltrado inflamatório - grau I + discreta ectasia venosa e linfática, sem atrofia vilositária
 B2 - Moderada - Edema e infiltrado inflamatório - grau II + congestão venosa com ectasia linfática e discreta atrofia vilositária
 B3 - Severa - Edema e infiltrado inflamatório - grau III + Congestão intensa com extravasamento de hemácias para o interstício e atrofia vilositária severa
- C) Necrose Parietal C1 - Presente
 C2 - Ausente
- D) Distribuição das células ganglionares D1 - Normal
 D2 - Diminuídas
 D3 - Ausentes

EDEMA
 Grau I - Discreto edema das vilosidades, do córion da mucosa ou do mesentério
 Grau II - Moderado edema das vilosidades, do córion da mucosa ou do mesentério
 Grau III - Intenso edema do córion da mucosa e do mesentério com alargamento e achatamento vilositário

INFILTRADO INFLAMATÓRIO
 Grau I - até 5 leucócitos por 40X
 Grau II - de 5 a 25 leucócitos por 40X
 Grau III - mais de 50 leucócitos por 40X, com exudato seroso e hiperemia intensa

" PEEL " Depósito de colágeno e/ou fibrina sobre a serosa que pode conter ou não infiltrado inflamatório com proliferação mesotelial.