

O papel da oxigenação hiperbárica na estrutura do fígado e baço após ligadura das veias hepáticas: estudo em ratos

The role of hyperbaric oxygenation in the liver and spleen structure after hepatic vein ligation: study in rats

Ricardo Costa-Val¹, Tarcizo Afonso Nunes², Roberto Carlos de Oliveira e Silva³

Resumo

Objetivo: Avaliação morfológica do fígado e baço de ratos submetidos à oxigenoterapia hiperbárica após a ligadura das veias hepáticas.

Método: Foram utilizados 30 animais machos adultos da espécie Holtzman, distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 15 animais cada, assim designados: grupo 1 - ligadura das veias hepáticas; grupo 2 - ligadura das veias hepáticas associada à oxigenoterapia hiperbárica. Todos os animais foram submetidos à anestesia geral por meio de solução contendo cloridrato de cetamina (40 mg/ml) e cloridrato de meperidina (10 mg/ml) na dose de 50 mg/kg/peso, laparotomia mediana e ligadura das veias hepáticas. A oxigenoterapia hiperbárica foi aplicada nos animais do grupo 2, a partir da oitava hora do pós-operatório, por 120 minutos, sendo 90 minutos sob pressão de 2,5 atmosferas e 15 minutos no início e final da terapêutica, para promover a compressão e decompressão gradativa no período de 20 dias consecutivos. No 21º dia de pós-operatório, os animais foram mortos por inalação de éter e submetidos à laparotomia e extirpação dos fígados e baços para exame histológico. Foram comparados os resultados da histologia hepática e esplênica aplicando-se o teste exato de Fisher, considerando-se a diferença significativa de $P < 0,05$.

Resultados: Os exames histológicos dos fígados e baços dos animais dos grupos 1 e 2 mostraram as seguintes alterações: presença de trombose nas veias hepática, porta e centro-lobular em cinco (33,3%) animais do grupo 1 e ausência no grupo 2; presença de necrose dos hepatócitos caracterizada como acentuada em sete animais (46,7%) e leve em oito (53,3%) animais do grupo 1, enquanto que, em todos os animais do grupo 2, esta alteração foi caracterizada como leve; presença de células de Kupffer muito proeminentes e hipertrofiadas em 14 (93,3%) animais do grupo 1 e pouco proeminentes e hipertrofiadas em todos os animais do grupo 2; congestão da polpa vermelha considerada acentuada em seis (40%) e moderada em nove (60%) animais do grupo 1 e em todos os animais do grupo 2; hemossiderose moderada ou

Abstract

Objective: Liver and spleen morphologic evaluation of rats submitted to hyperbaric oxygen therapy after hepatic vein ligation.

Method: Thirty Holtzman adult male rats were used, distributed into two groups of 15 animals: group 1 - hepatic vein ligation; group 2 - hepatic vein ligation associated with hyperbaric oxygen therapy. All animals received general anesthesia by a solution composed of ketamine chloride (40 mg/ml) and meperidine chloride (10 mg/ml) in a dose of 50 mg/kg/weight, and were submitted to median laparotomy and hepatic vein ligation. Group 2 animals were submitted to hyperbaric oxygen therapy, 8 hours after the operation, 90 minutes at 2.5 atmosphere pressure and 15 minutes at the onset and end of the therapy, in a total of 120 minutes, in order to promote the gradual compression and decompression in 20 consecutive days. On the 21st preoperative day, the animals were sacrificed by ether inhalation and submitted to laparotomy and stripping of liver and spleen for histological study. The results of the histological study of livers and spleens were compared using Fisher's exact test. Statistically significant difference was considered when $P < 0.05$.

Results: The histological studies made in the livers and spleens of animals from both groups showed the following alterations: presence of thrombosis of hepatic, portal and central lobular veins in five (33.3%) group 1 animals and absence in group 2 animals; very extensive necrosis of liver cells in seven (46.7%) group 1 animals, and light in eight (53.3%), whereas for all group 2 animals such alteration was considered light; Kupffer cells developed and hypertrophied in 14 (93.3%) group 1 animals and slightly developed and hypertrophied in all group 2 animals; high congestion of the spleen purple in six (40%) and moderate in nine (60%) group 1 animals, whereas all group 2 animals had moderate congestion; moderate or severe hemosiderosis in 14 (93.3%) group 1 animals and mild hemosiderosis in all group 2 animals. The statistical

1. Professor, Universidade Vale do Rio Verde (UNINCOR), Belo Horizonte, MG. Doutor em Cirurgia, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Membro titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare.
2. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG. Coordenador, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, UFMG, Belo Horizonte, MG.
3. Doutor em Cirurgia, Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Professor substituto, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Artigo submetido em 13.12.05, aceito em 10.02.06.

J Vasc Br 2006;5(1):3-10.

Copyright © 2006 by Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare.

acentuada em 14 (93,3%) animais do grupo 1 e leve em todos os animais do grupo 2. As análises estatísticas realizadas entre os dois grupos mostraram diferenças significativas em todas as variáveis estudadas ($P < 0,05$).

Conclusões: A oxigenoterapia hiperbárica em ratos submetidos à ligadura das veias hepáticas atenuou os efeitos deletérios e precoces sobre o fígado e o baço, analisada pela histologia destes órgãos.

Palavras-chave: Oxigenoterapia hiperbárica, ratos, histologia do fígado e baço.

analyses performed between both groups showed significant differences ($P < 0.05$) for all variables.

Conclusions: The hyperbaric oxygen therapy applied in rats submitted to hepatic vein ligation mitigated its early deleterious effects on the liver and spleen, which was confirmed by the histological study.

Key words: Hyperbaric oxygen, rats, histological study of liver and spleen.

A síndrome de hipertensão porta, caracterizada por hepatoesplenomegalia, circulação colateral hepatofuga e ascite, é uma doença freqüente e comum na prática médica, mas possui variada etiologia nas diferentes regiões do mundo, até mesmo dentro de um mesmo país. Suas principais complicações são a hemorragia digestiva alta e a insuficiência hepática. Seus fatores etiológicos mais comuns são a cirrose e a esquistossomose. Apesar de mais raras, as obstruções venosas podem ser graves, sobretudo quando ocorrem nas veias hepáticas¹⁻⁴.

Já a síndrome de Budd-Chiari decorre da obstrução primária ou secundária da drenagem venosa do fígado e também possui várias etiologias. Suas manifestações clínicas podem ocorrer de maneira aguda ou crônica, mas as alterações nas provas das funções hepáticas são mais evidentes nos eventos agudos. Seu diagnóstico definitivo geralmente é feito por métodos de imagem associados à histologia do fígado. No tratamento desta síndrome, podem ser empregados agentes farmacológicos, derivações cirúrgicas porta-sistêmicas (intra-hepáticas transjugulares, porta-cava e mesentérico-cava) e/ou dispositivos endovasculares, mas o transplante hepático ortotópico costuma ser o tratamento definitivo nos casos mais graves ou de difícil controle por outras medidas. Apesar disso, esse procedimento é complexo e não pode ser empregado em todos os pacientes, devido ao quadro clínico, bem como pela falta de órgãos e serviços especializados, o que, geralmente, resulta em longo tempo de espera. Devido a isso, muitos pacientes com insuficiência hepática não sobrevivem até o momento do transplante⁵⁻⁸.

É relevante, portanto, pesquisar novos métodos terapêuticos capazes de amenizar ou combater os efeitos da obstrução das veias hepáticas sobre o fígado, oferecendo aos doentes a possibilidade de melhoria das condições clínicas enquanto aguardam o tratamento definitivo.

A oxigenoterapia hiperbárica tem se mostrado capaz de melhorar a evolução de animais e seres humanos com diversas afecções, nas quais existe, em suas fisiopatologias, a tríade: hipóxia, isquemia e reperfusão⁹⁻¹⁴. Sabe-se que a congestão venosa grave pode induzir isquemia celular, principalmente quando ocorre de forma súbita^{15,16}. Sua aplicabilidade e indicação da oxigenoterapia hiperbárica estão asseguradas cientificamente para várias doenças, mas existe vasto campo da área médica no qual sua eficácia é desconhecida, sendo necessários adicionais estudos experimentais e clínicos¹⁷⁻²⁰.

Seguindo essa linha de raciocínio, realizou-se esta pesquisa, cuja hipótese inicial era a de avaliar os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica em ratos submetidos à congestão hepática por meio da ligadura das veias hepáticas.

Material e método

Este estudo seguiu os princípios éticos na experimentação animal descritos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Para a realização do experimento, foram empregados 30 ratos machos Holtzman, animais que possuem características biológicas semelhantes aos ratos Wistar. Os ratos permaneceram em gaiolas apropriadas, expostos à luz em ciclos regulares de 12 horas, e receberam ração industrial (Nuvilab CR₁[®], Laboratório Nuvital) e água *ad libidum* em todas as fases do estudo.

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente e por sorteio, em dois grupos:

Grupo 1 – ligadura das veias hepáticas: 15 animais submetidos à congestão hepática induzida por meio da ligadura das veias hepáticas;

Grupo 2 – ligadura das veias hepáticas associada à oxigenoterapia hiperbárica: 15 animais submetidos à congestão hepática induzida por meio da ligadura das veias hepáticas e à oxigenoterapia hiperbárica.

Procedimento cirúrgico

Os ratos foram submetidos a anestesia geral mediante injeção no músculo glúteo superficial direito da solução de 8 ml de cloridrato de cetamina (40 mg/ml) e 2 ml de cloridrato de meperidina (10 mg/ml), na dose de 50 mg/kg/peso, referente ao cloridrato de cetamina. Realizou-se a tonsura dos pêlos do tórax e abdômen e a anti-sepsia com solução alcoólica de polivinilpirrolidona-iodo a 1,0%.

A operação iniciou-se pela laparotomia mediana, que se estendeu a partir do terço inferior do apêndice xifóide até o púbis, seguida de exploração da cavidade abdominal, dissecação delicada do ligamento redondo do fígado e identificação das veias hepáticas. Todas as veias hepáticas foram dissecadas e ligadas, em conjunto, com fio de seda trançada e siliconizada 4-0, seguindo a mesma padronização da técnica operatória em todos os animais operados. A seguir, foram feitas a revisão da hemostasia e a síntese da cavidade abdominal em duas camadas de sutura contínua com fio de *nylon* 3-0.

Pós-operatório

Após os procedimentos cirúrgicos, os animais foram alojados em gaiolas individuais até a recuperação anestésica, sendo agrupados, posteriormente, em gaiolas coletivas e examinados em intervalos regulares de aproximadamente quatro horas nas primeiras 48 horas e de oito horas após os 2 primeiros dias, até o término do experimento, sendo excluídos do estudo todos os animais que morreram nas primeiras quatro horas ou que não apresentaram boa recuperação cirúrgico-anestésica nas primeiras oito horas de pós-operatório.

Oxigenoterapia hiperbárica

Empregou-se câmara hiperbárica tipo monopaciente (modelo BLKS 303 MK, Moscou), aprovada para uso no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A oxigenoterapia hiperbárica nos animais do grupo 2 foi aplicada em uma sessão diária durante 20 dias consecutivos, em intervalos regulares de 24 horas, que se iniciou na oitava hora após o término das operações nos animais deste grupo. Foi administrado oxigênio a 100%, com

duração total de 120 minutos cada sessão, sendo 90 minutos sob pressão de 2,5 atmosferas e os 15 minutos iniciais e finais para compressão e descompressão gradativas, respectivamente.

Morte dos animais e retirada dos órgãos

Os fígados e baços dos animais dos dois grupos foram extirpados e fixados em formol a 10% para estudo microscópico, sendo este procedimento realizado logo após a constatação do óbito, a fim de se evitar as alterações degenerativas dos órgãos nos animais que morreram e que não foram excluídos, conforme citado anteriormente. Já os animais que permaneceram vivos foram submetidos à eutanásia por inalação de éter, para a extirpação do fígado e baço de acordo com a padronização estabelecida:

Grupo 1 – 21º dia de pós-operatório;

Grupo 2 – 21º dia de pós-operatório, após as 20 sessões de oxigenoterapia hiperbárica.

Histologia

Fígados e baços foram processados em blocos de parafina, submetidos a cortes histológicos longitudinais em micrótomo calibrado para 5 micra e corados com hematoxilina e eosina, para estudo à microscopia de luz.

Variáveis estudadas

Foram pesquisadas alterações histológicas dos fígados e baços entre os animais dos dois grupos, e estas foram comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher, considerando-se um nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

Resultados

Histologia hepática dos animais dos grupos 1 e 2

A trombose nas veias hepática, porta e centrolobular foi diagnosticada em cinco (33,3%) dos 15 animais do grupo 1 e em nenhum dos animais do grupo 2. Esse resultado foi significativo ($P < 0,05$) (Tabelas 1 e 2 e Figura 1).

Observou-se necrose dos hepatócitos de grau acentuado em sete (46,7%) e leve em oito (53,3%) dos 15 animais do grupo 1. Em todos os animais do grupo 2, essa alteração histopatológica foi considerada leve, reve-

lando diferença significativa entre os dois grupos ($P < 0,05$) (Tabela 3).

Já a presença de células de Kupffer muito proeminentes e hipertrofiadas foi observada em 14 (93,3%) dos animais do grupo 1. Em todos do grupo 2, o diagnóstico foi de células de Kupffer pouco proeminentes e hipertrofiadas. Esse resultado mostrou diferença significativa entre os dois grupos ($P < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 1 - Comparação dos animais dos grupos 1 e 2 quanto à presença de trombose nas veias hepáticas, porta e centro-lobular

Trombose nas veias hepática, porta e centro-lobular	Grupo 1		Grupo 2	
	n	%	n	%
Ausente	10	66,7	15	100,0
Presente	5	33,3	0	0,0
Total	15	100,0	15	100,0

$P \leq 0,042$ (P se refere ao teste exato de Fisher).

Tabela 2 - Comparação dos animais dos grupos 1 e 2 quanto à presença de necrose de hepatócitos

Necrose de hepatócitos	Grupo 1		Grupo 2	
	n	%	n	%
Leve	8	55,3	15	100,0
Acentuada	7	46,7	0	0,0
Total	15	100,0	15	100,0

$P = 0,006$ (P se refere ao teste exato de Fisher).

Tabela 3 - Comparação dos animais dos grupos 1 e 2 quanto à presença de células de Kupffer proeminentes e hipertrofiadas

Células de Kupffer proeminentes e hipertrofiadas	Grupo 1		Grupo 2	
	n	%	n	%
Pouco	1	6,7	15	100,0
Muito	14	93,3	0	0,0
Total	15	100,0	15	100,0

$P < 0,001$ (P se refere ao teste exato de Fisher).

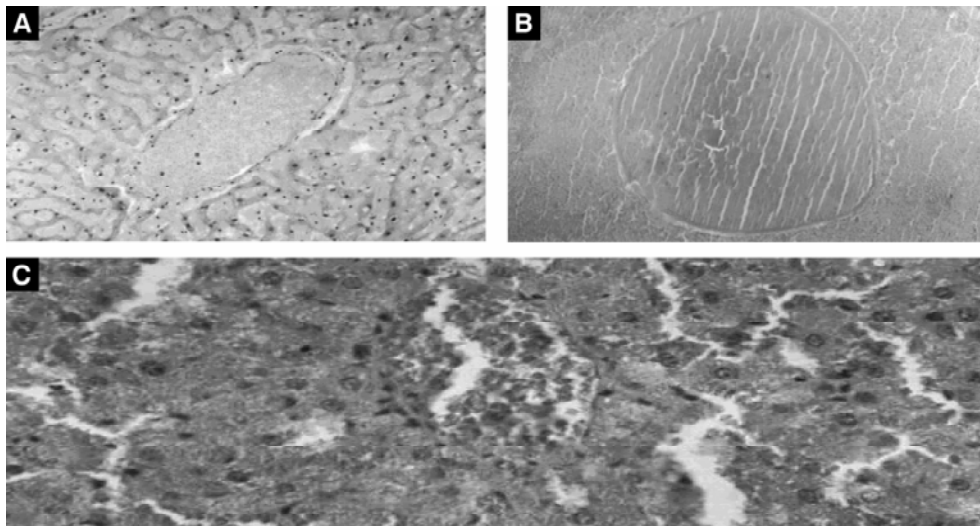


Figura 1 - Estudo histológico, por microscopia ótica, dos fígados de animais do grupo 1 (A e B) e grupo 2 (C), nos quais se diagnosticaram: trombose da veia hepática (A); trombose centro-lobular com necrose associada (B); estase centro-lobular associada à dilatação sinusoidal, além de congestão importante (C). Coloração pela hematoxilina-eosina. Aumentos de 200X (A e B) e 400X (C)

Histologia esplênica dos animais pertencentes aos grupos 1 e 2

No grupo 1, foi evidenciada congestão acentuada da polpa vermelha em seis (40,0%) animais, e, em todos do grupo 2, a congestão da polpa vermelha foi considerada moderada, mostrando diferença significativa entre os dois grupos ($P < 0,05$) (Tabela 5 e Figura 2).

Dos 15 animais do grupo 1, 14 (93,3%) apresentaram hemossiderose moderada ou acentuada; no grupo 2, essa alteração foi diagnosticada como leve, sendo a diferença significativa ($P < 0,05$) (Figura 2).

Discussão

A oxigenoterapia hiperbárica tem sido objeto de estudos, principalmente em nível experimental, por questões éticas, e suas propriedades biológicas, bem como mecanismos de atuação, começam a ser melhores compreendidos, apesar de existirem ainda grandes lacunas a serem preenchidas. Apesar de termos usado câmara hiperbárica do tipo monopaciente neste trabalho, existem variações da mesma exclusivas para pesquisas em animais²¹. Entretanto, os achados histológicos observados neste experimento demonstram que o modelo

Tabela 4 - Comparação dos animais dos grupos 1 e 2 quanto à presença de congestão da polpa vermelha

Congestão da polpa vermelha	Grupo 1		Grupo 2	
	n	%	n	%
Moderada	9	60,0	15	100,0
Acentuada	6	40,0	0	0,0
Total	15	100,0	15	100,0

$P = 0,017$ (P se refere ao teste exato de Fisher).

Tabela 5 - Comparação dos animais dos grupos 1 e 2 quanto à hemossiderose

Hemossiderose	Grupo 1		Grupo 2	
	n	%	n	%
Leve	1	6,7	15	100,0
Moderada/accentuada	14	93,3	0	0,0
Total	15	100,0	15	100,0

$P < 0,001$ (P se refere ao teste exato de Fisher).

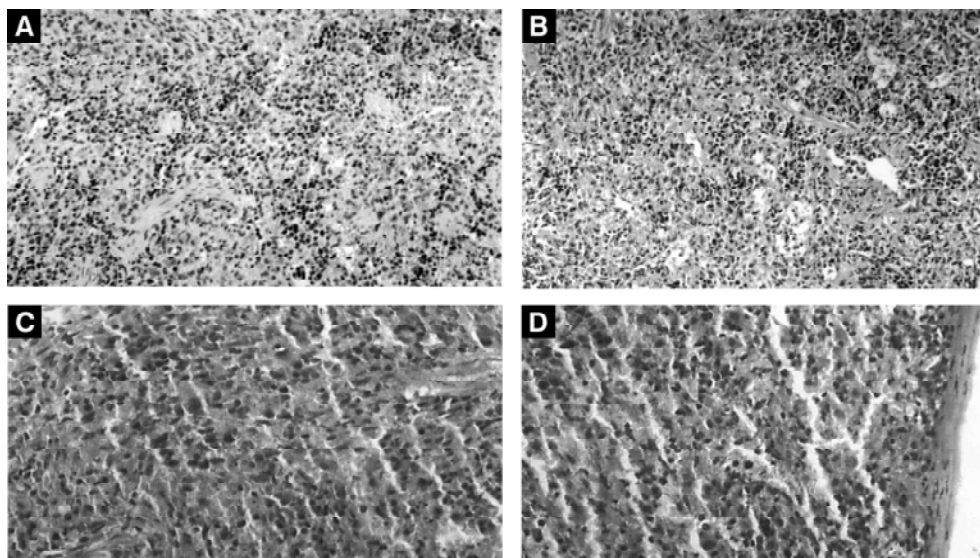


Figura 2 - Estudo histológico, por microscopia ótica, dos baços de animais do grupo 1 (A e B) e grupo 2 (C e D), nos quais se diagnosticaram estase esplênica associada à hemossiderinose moderada (A); estase sinusoidal de grau moderado da polpa vermelha (B); congestão importante da polpa vermelha (C); na região subcapsular esplênica, a presença de congestão moderada da polpa vermelha (D). Coloração pela hematoxilina-eosina. Aumentos de 200X (A e B) e 400X (C e D)

de estudo utilizado cumpriu a proposta de criar-se um estado hipertensivo venoso no sistema hepático e, portanto, compatível com a hipótese inicial.

As alterações histológicas e os resultados observados no grupo 2 são também compatíveis com dados da literatura, inclusive de pesquisas nacionais, realizadas em ratos, que mostraram a diminuição da agregação plaquetária e leucocitária e do edema secundário aos fenômenos de reperfusão e da hiporreatividade de macrófagos e das células de Kupffer hepáticas, fenômenos estes já descritos como consequências biológicas relacionadas à oxigenoterapia hiperbárica e à inibição do óxido nítrico. A atenuação das alterações histopatológicas encontradas no grupo 2 parecem relacionar-se à capacidade da oxigenoterapia hiperbárica de reduzir a resposta inflamatória sistêmica após condições clínicas graves e agir de maneira atenuante, o que também já foi descrito na literatura como uma propriedade da oxigenação hiperbárica²²⁻²⁷.

Estudos demonstraram ainda que o tratamento hiperbárico, imediatamente após eventos isquêmicos, diminui os fenômenos deletérios secundários à síndrome de reperfusão de forma sistêmica e não apenas local⁹⁻¹¹. De acordo com dados da literatura, com apenas uma hora após o emprego da oxigenoterapia hiperbárica em ratos, foi detectada redução da agregação leucocitária no endotélio venoso, as paredes venosas da musculatura esquelética apresentaram-se livres e bem definidas histologicamente dos fenômenos de reperfusão, além de ter ocorrido inibição da isquemia causada pela vasoconstrição microarteriolar, secundária aos eventos de reperfusão^{12,13}. Portanto, o tempo de início da oxigenoterapia hiperbárica é importante, uma vez que a hiperóxia altera as vias bioquímicas responsáveis pela produção de radicais livres em favor de produtos menos tóxicos aos tecidos, além de reduzir a ativação endotelial, o que diminui a atração dos neutrófilos¹¹. Esta variável foi levada em consideração neste estudo, por isso iniciamos a administração do oxigênio hiperbárico já nas primeiras horas de pós-operatório. O tempo de oito horas foi definido com o intuito de se esperar a recuperação pós-operatória dos animais, minimizando, assim, possíveis fatores de confusão. Outro mecanismo pelo qual a oxigenoterapia hiperbárica atua sobre os neutrófilos se dá por meio da seqüestração preferencial dos neutrófilos primários em órgãos mais sensíveis à hiperóxia, tais como os pulmões, o que inibe a liberação dessas células na corrente sanguínea⁹⁻¹¹.

Já a estase venosa grave altera o metabolismo celular e os mecanismos de coagulação, sendo as células vermelhas e brancas da microcirculação local um dos principais agentes celulares diretamente responsáveis pela produção de radicais livres²³. A oferta de O₂ em altas doses torna-se benéfica nesta situação, pois é capaz de diminuir a produção da enzima superóxido dismutase, originada durante eventos isquêmicos e que está envolvida na produção de outros radicais livres e tóxicos para a biologia celular²²⁻²⁴. É importante salientar também que, por meio de estudos experimentais, concluiu-se que os inibidores do óxido nítrico atenuaram a hipotensão e a hiporreatividade vascular, inclusive em afecções circulatórias, além de reduzirem a lesão hepática avaliada por dosagens bioquímicas^{25,26,28}. Nos fenômenos de isquemia e reperfusão, os genes celulares favorecem a condição inflamatória que induz a ativação e a agregação leucocitária e sua migração transcápsular, gerando, com isso, um desequilíbrio do ciclo do óxido nítrico, o que acarreta aumento dos superóxidos. Uma das consequências finais desse processo é o desequilíbrio da resposta vasomotora e o aumento da agregação plaquetária, dos fenômenos trombóticos e da necrose muscular. Grande parte destes achados foram prevenidos após a administração da L-arginina, substância sabidamente capaz de interferir na produção do óxido nítrico¹⁴.

Sabe-se que o óxido nítrico é uma substância sintetizada a partir de um átomo de nitrogênio terminal guanidino da L-arginina por um processo distinto de classes de enzimas, classificadas como constitutivas (endotelial e neuronal) e que induzem a formação de outra enzima denominada óxido nítrico sintetase. Estas enzimas constitutivas sintetizam e liberam o óxido nítrico dentro de segundos, em resposta a qualquer evento que cause a entrada extracelular súbita de cálcio ou, ainda, a partir da elevação do cálcio intracelular. Já as enzimas induzidas necessitam de algum tempo para se expressarem e, a partir desse momento, produzem óxido nítrico até que ocorra a morte celular ou até que o substrato e os co-fatores para sua produção sejam degradados^{29,30}. As expressões de genes responsáveis pela síntese do óxido nítrico foram encontradas em hepatócitos e nas células de Kupffer de ratos com hepatopatias induzidas, o que sugere importante papel desse elemento nas afecções hepáticas. Mas, apesar da crescente evidência correlacionando o óxido nítrico com várias afecções, inclusive as hepatopatias, sua constatação torna-se difícil devido à sua meia vida, que é de poucos segundos²⁸.

Outros autores observaram que a hiperóxia, base fundamental da oxigenoterapia hiperbárica, é um dos agentes capazes de provocar a inibição da produção do óxido nítrico²⁸. Existem diversas doenças correlacionadas às alterações na capacidade dos vasos sanguíneos em produzir o óxido nítrico, denominadas disfunções endoteliais. Embora ainda não compreendidas completamente, essas disfunções endoteliais estão relacionadas a distúrbios da hemostasia e dos fenômenos trombóticos, secundários aos diversos tipos de lesões celulares²⁵. Mazariegos et al. descreveram a utilização da oxigenoterapia hiperbárica em seres humanos, particularmente em crianças, com quadro clínico grave de isquemia hepática, secundária à trombose da artéria hepática, ocorrida após o transplante hepático ortotópico. A análise do grupo de crianças submetidas à oxigenação hiperbárica e que foram comparadas com um grupo de crianças não submetidas a esta modalidade terapêutica – denominado grupo-controle – evidenciou diferença significativa em relação à diminuição de eventos hepáticos graves, como necrose, colangite e abscessos. Houve ainda diferença significativa no tempo do retransplante hepático nas crianças submetidas à oxigenoterapia hiperbárica. Este estudo possui grande importância, pois existe uma escassez de trabalhos citados nas fontes de dados, em língua inglesa, a respeito da oxigenoterapia hiperbárica perante afecções hepáticas³¹. O trabalho aqui citado cumpriu com seu objetivo inicial, que foi avaliar um possível benefício da oxigenoterapia hiperbárica nas afecções hepáticas. Além de possibilitar uma possível linha de pesquisa, acreditamos que o maior entendimento da oxigenoterapia hiperbárica e do próprio óxido nítrico, descrito como um dos maiores achados da medicina no século XX, possibilitará que novas estratégias terapêuticas despontem no horizonte.

Conclusão

Neste estudo, pôde-se concluir que a oxigenoterapia hiperbárica em ratos submetidos à ligadura das veias hepáticas atenuou os efeitos deletérios e precoces sobre o fígado e o baço dos animais, observados pela análise histológica.

Referências

1. Sherlock S. O sistema venoso porta e hipertensão porta. In: Doenças do fígado e do sistema biliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 109-58.

2. Johansen KH. Portal hypertension. In: Cronenwett JL, Rutherford RB. Decision making in vascular surgery. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 306-10.
3. Bhasin DK, Malhi NJS. Variceal bleeding and portal hypertension: much to learn, much to explore. *Endoscopy*. 2002;34:119-28.
4. Nunes TA, Miranda GHG. Quando indicar o tratamento cirúrgico da hemorragia digestiva alta? In: Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, Diniz MTC, Nunes TA. Tópicos em gastroenterologia. 13ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003. p. 279-92.
5. Valla DC. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). *Semin Liver Dis*. 2002;22:5-14.
6. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol*. 2003;38:364-71.
7. Xu PQ, Dang XW. Treatment of membranous Budd-Chiari syndrome: analysis of 480 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:73-6.
8. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350:578-85.
9. Nylander G, Lewis D, Nordstom H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1985;76:596-603.
10. Edwards RJ, Im MJ, Hoopes JE. Effects of hyperbaric oxygen preservation on rat limb replantation: a preliminary report. *Ann Plast Surg*. 1991;27:31-5.
11. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91:1110-23.
12. Zamboni WA. The microcirculation and ischemia-reperfusion: basic mechanisms of hyperbaric oxygen. In: Kindall EP, Whelan HT. *Hyperbaric medicine practice*. Flagstaff: Best Publishing; 1999. p. 779-95.
13. Chen MF, Chen HM, Ueng SW, Shyr MH. Hyperbaric oxygen pretreatment attenuates reperfusion injury. *Liver*. 1998;18:110-6.
14. Chaudry IH, Wang P, Jarrar D. Ischemia and reperfusion injury. In: Rich NM, Mattox KL, Hirshberg A. *Vascular trauma*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2004. p. 73-84.
15. Orloff MJ, Daily PO, Girard B. Treatment of Budd-Chiari syndrome due to inferior vena cava occlusion by combined portal and vena caval decompression. *Am J Surg*. 1992;163:137-42.
16. Ponce Gonzales JF, Dominguez Adame Lanuza E, Martin Zurita I, Morales Mendez S. Portal hypertensive colopathy: histologic appearance of the colonic mucosa. *Hepatogastroenterology*. 1998;45:40-3.
17. Grim PS, Gottlieb LJG, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *JAMA*. 1990;263:2216-20.
18. Costa-Val R, Silva RCO, Nunes TA, Souza TKDP. O papel da oxigenoterapia hiperbárica na doença vascular periférica. *J Vasc Br*. 2003;2:177-82.
19. Lima EB, Bernardes CHA, Martins ACG, Marcondes CM. O papel da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da gangrena gasosa clostridiana e da fasciite necrotizante. *J Vasc Br*. 2003;2:220-4.
20. Maffei FHA. Oxigenoterapia hiperbárica [editorial]. *J Vasc Br*. 2003;2:169.

21. Lyra Pereira ML, Teles AP, Pereira Neto J. Câmara hiperbárica de acrílico para animais de pequeno porte. *Acta Cir Bras.* 2001;16:267-70.
22. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Narayanan K, Kuhns DB, Basford RE, et al. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia: evidence for tissue intolerance of marginal perfusion. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81:233-9.
23. Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93:829-33.
24. Hammarlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: Kindall EP, Whelan HT. *Hyperbaric medicine practice.* Flagstaff: Best Publishing; 1999. p. 37-69.
25. Makhoul RG, Fields CF, Cassano AD. Nitric oxide and the vascular surgeon. *J Vasc Surg.* 1999;30:569-72.
26. Howe LM, Boothe DM, Slater MR, Boothe HW, Wilkie S. Nitric oxide generation in a rat model of acute portal hypertension. *Am J Vasc Res.* 2000;61(10):1173-7.
27. Pereira MLL, Scheidt TC, Simoes MJ, Mosquette R, Gomes PO. Oxigenoterapia hiperbárica em lesões actínicas de colo de ratos: aspectos morfológicos e morfométricos. *Acta Cir Bras.* 2004;19:658-63.
28. Hartleb M, Michielsen PP, Dziurkowska-Marek A. The role of nitric oxide in portal hypertensive systemic and portal vascular pathology. *Acta Gastroenterol Belg.* 1997;60:222-32.
29. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest.* 1991;21:361-74.
30. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
31. Mazariegos GV, O'Toole K, Miele LA, Dvorchik I, Meza M, Briassoulis G, et al. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transplant Surg.* 1999;5:429-36.

Correspondência:

Ricardo Costa-Val

Rua Pium-í, 957/202, Bairro Sion

CEP 30310-080 – Belo Horizonte, MG

Tel.: (31) 9972.6066

E-mail: costaval@mk.com.br