Adilson Costa Rodrigues Junior

Modelo animal de lavagem peritoneal contínua
associada à peritoneostomia a vácuo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Edivaldo Massazo Utiyama

São Paulo

2015

Dedicatória

Dedico à minha querida esposa Lina Paola Miranda Ruiz Rodrigues, eterna companheira, pela motivação e apoio irrestrito durante essa fase.

Aos meus pais Adilson Costa Rodrigues e Maria Alice da Silva Rodrigues, principais responsáveis pelo que sou e meus exemplos de vida.

Aos meus irmãos Eduardo da Silva Rodrigues, Karina Paula da Silva Rodrigues e Luana Carla dos Santos por estarem ao meu lado sempre que precisei.

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, eterno sentimento de orgulho e inspiração.

Aos membros do Laboratório de Investigação Médica 12 (LIM-12), especialmente Prof. Dr. Antonio Carlos Seguro e Profa. Dra. Lúcia da Conceição Andrade pela amizade, por me ensinar os alicerces e princípios em pesquisa científica, além de exemplos como médicos e pesquisadores durante minha formação.

Aos membros do Laboratório de Investigação Médica 62 (LIM-62), Biologista Mario Matsuo Itinoshe e Técnico de Laboratório Marco de Luna, especialmente a Profa. Dra. Edna Frasson de Souza Montero pelos ensinamentos e conselhos, além da atuação decisiva.

Aos membros do Laboratório de Investigação Médica 8 (LIM-08), especialmente à Profa. Dra. Denise Oya, ao Técnico de laboratório Gilberto de Mello Nascimento e a Biologista Débora Rothstein Ramos Maia pela inestimável colaboração no desenvolvimento desse trabalho.

Aos médicos Dr. Masahiko Akamine, Dr. Pedro Ferreira, Dr. Sergio Damous e Renato Leal pelo apoio durante execução do projeto.

À enfermeira Toshiko Oya pela ajuda em todas as etapas desse trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Edivaldo Massazo Utiyama, por ser meu exemplo como médico e cirurgião, pelos conselhos, orientações e todo apoio durante essa jornada.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Sumário

Lista de figuras.....	
Lista de tabelas.....	
Resumo.....	
Summary.....	
1. Introdução.....	01
2. Objetivos.....	09
3. Métodos.....	11
3.1 Animais.....	12
3.2 Anestesia e preparo.....	12
3.3 Descrição da Técnica.....	13
3.4 Alcance do fluido de lavagem peritoneal.....	17
3.5 Clearance do fluido de lavagem peritoneal.....	19
3.6 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com SF 0,9%.....	20
3.7 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com solução de diálise peritoneal 1,5% glicose (SDPG 1,5%) período prolongado.....	21
4. Resultados.....	22
4.1 Alcance do fluido de lavagem peritoneal.....	23
4.2 Análise do <i>clearance</i>	27
4.3 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com SF 0,9%.....	30

4.4 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com solução de diálise peritoneal 1,5% glicose (SDPG 1,5%) período prolongado.....	32
5. Discussão.....	35
6. Conclusão.....	40
7. Referências Bibliográficas.....	42

Listas

Lista de Figuras

Figura 1 – Abertura parede por planos.....14

Figura 2 – A esquerda posicionamento tubo em flanco, a direita saída dos tubos por contrabertura..... 14

Figura 3 – A esquerda posicionamento tela porosa sobre alças. Direita posicionando esponja sobre a tela.....15

Figura 4 – Aplicação de tensão em aponeurose com 3 pontos mononylon 2-0..... 15

Figura 5 – Aproximação pele e subcutâneo com 3 pontos mononylon 2-0.....16

Figura 6 – Fechamento peritoneostomia com filme adesivo e aplicação de pressão negativa 125mmHg.....16

Figura 7 – Entrada de fluidos, setas azuis. Saída através da peritoneostomia seta vermelha.....17

Figura 8 – Regiões analisadas por TC: costo-frênico direito (CFD), costo-frênico esquerdo (CFE), sub-hepático (SH), entre alças (EA), fossa ilíaca direita (FID), fossa ilíaca esquerda (FIE).....18

Figura 9 – Representação gráfica da Fórmula para cálculo concentração de nanquim.....20

Figura 10 – Porco 1: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados.....23

Figura 11 - Porco 2: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados.....24

Figura 12 - Porco 3: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados.....25

Figura 13 - Porco 4: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados.....26

Figura 14 - Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 1).....27

Figura 15 - Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 2).....28

Figura 16 - Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 3).....28

Figura 17 - Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 4).....29

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Pontuação da ocupação de líquido através de imagens de TC.....27

Tabela 2 – Parâmetros hemodinâmicos com SF 0,9%.....31

Tabela 3 – Quantidade de solução fisiológica infundida e recuperada com SF 0,9%.....31

Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos com SF 0,9%..... 32

Tabela 5 – Quantidade de solução fisiológica infundida e recuperada com SDPG 1,5%.....33

Tabela 6 – Parâmetros hemodinâmicos com SDPG 1,5%.....33

Tabela 7 - Parâmetros hbioquímicos com SDPG 1,5%.....34

Resumo

Resumo

Rodrigues Jr, AC. Modelo animal de lavagem peritoneal continua associada à peritoneostomia a vácuo. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O tratamento das peritonites difusas, apesar dos avanços alcançados, continua difícil. Diversas técnicas e protocolos vêm sendo utilizados, porém esses casos seguem com altos índices de morbidade e mortalidade. O uso de peritoneostomias foi encorajado após o surgimento da terapia a vácuo, obtendo-se resultados promissores. Porém a lavagem peritoneal contínua ainda é uma modalidade considerada tecnicamente de difícil execução e de resultados controversos. Nesse experimento desenvolvemos e propomos um novo modelo de lavagem peritoneal contínua que aproveitasse a facilidade e os benefícios da peritoneostomia a vácuo.

Métodos: Projeto piloto com 2 porcos foi realizado para padronização do posicionamento dos materiais e confecção da peritoneostomia que melhor se adaptasse ao modelo de lavagem contínua. Outros 12 porcos anestesiados 12 porcos, mantidos sob ventilação mecânica, recebendo solução de Ringer lactato 5ml/kg/h e monitorização contínua. Submetidos a laparotomia mediada, posicionado dois tubos multi-perfurados 4.8mm nos flancos, confeccionado uma peritoneostomia a vácuo (Vivano® Hartmann) e aplicada pressão negativa 125mmHg. Para avaliação da integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem peritoneal contínua, 8 porcos foram divididos em 2 grupos: em 4 deles foi infundido através dos tubos multi-perfurados solução fisiológica (SF 0,9%), e nos outros 4 foi infundido solução de diálise peritoneal com dextrose 1,5% (SDPD 1,5%). Para avaliar a eficiência do sistema em alcançar todos os espaços e recessos intra-abdominais foi infundido solução de partículas de carbono em suspensão (nanquim) diluídas em SF 0,9%, e obtido imagens de tomografia computadorizada. Nos mesmos animais foi testado a eficiência do clearance de fluido utilizado na lavagem peritoneal, observando a remoção da solução de nanquim diluída através da peritoneostomia.

Resultados: Exames de imagem obtidos através de tomografia computadorizada, após infusão de fluidos, mostraram que o método é capaz de ocupar todos os espaços e recessos intra-abdominais. Apresentou também um clearance de fluido abdominal adequado com remoção progressiva de partículas de carbono em suspensão. Outro resultado importante foi a estabilidade da peritoneostomia a vácuo em conjunto com a infusão contínua de fluidos. Não houve vazamentos ou obstrução dos cateteres durante todo procedimento. Notou-se que líquido infundido foi praticamente reabsorvido. Parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos se mantiveram dentro da normalidade com a utilização de SDPD 1,5%, resultado não obtido com a utilização de SF 0,9%.

Conclusão: Este modelo de lavagem peritoneal contínua é tecnicamente executável e mantém parâmetros fisiológicos dentro da normalidade quando utilizado SDPD 1,5%.

Descritores: Modelos Animais; Suínos; Lavagem Peritoneal; Tratamento de Ferimentos com Pressão Negativa; laparotomia; Hipertensão Intra-abdominal; Peritônio

Summary

Summary

Rodrigues, AC Jr. Animal model of continuous peritoneal lavage associated with vacuum laparotomy. [thesis] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015

Background: Treatment of diffuse peritonitis remains a challenge. With the advent of vacuum therapy, the use of laparotomy to treat peritonitis has gained attraction. However maintaining a continuous peritoneal lavage is technically difficult and has controversial results. In this experiment we have developed and proposed a new model of continuous peritoneal lavage taking advantage of the features and benefits of the vacuum laparotomy.

Methods: Pilot project with two pigs was performed to standardize the positioning of materials and making of laparostomy that best suited to the model of continuous peritoneal lavage. Another 12 pigs under effects of general anesthesia and permanent hemodynamic monitoring were submitted to laparotomy. Then a multi-perforated tube was placed along each flank and exteriorized in the left and right lower quadrants of the abdomen. A vacuum dressing was placed and negative pressure was maintained with it. To evaluate the integrity in the system and physiological effects of continuous peritoneal lavage, A group of 8 pigs were divided into 2 sub-groups: The first sub-group of 4 animals received through multi-perforated tubes peritoneal dialysis solution with Dextrose 1,5% (PDSO 1,5%) and the second subgroup of 4 pigs received saline solution 0,9% (SS 0,9%). To assess the system's efficiency in reach all intra-abdominal spaces and recesses, carbon particles in suspension (China Ink) diluted in SS 0,9% was infused into the abdominal cavity in all 8 pigs, this was followed by computerized tomography (CT) images. In addition, the same pigs were used to evaluate the efficiency of the intra-abdominal fluid clearance analyzing the washing of china ink diluted in SS 0,9% that was infused into the abdominal cavity.

Results: Imaging obtained by Computerized tomography after fluid infusion showed that this method has a trend towards occupy all intra-abdominal spaces and recesses. It showed also an appropriate clearance of abdominal fluid with progressive removal of carbon particles in suspension. Dressing integrity was not compromised through out the duration of the study. There were no leaks or blockage of the catheters during the procedure. It was noted that all the liquid infused was almost reabsorbed. Hemodynamic and biochemical parameters remained within normal limits when SDPO 1,5% was used. This homeostasis was not achieved with SS 0,9%.

Conclusion: This model of continuous peritoneal lavage is technically feasible, maintain physiological parameters within the normal range when SDPO 1.5% is used.

1.Introdução

1.Introdução

Infecção difusa da cavidade abdominal é uma condição grave e potencialmente fatal. Quando não tratada, a mortalidade é de cerca de 90%¹. A cirurgia é a principal modalidade de tratamento para o manejo da infecção intra-abdominal causada por perfuração de uma víscera oca ou necrose transmural do trato gastrointestinal².

Os pilares do tratamento operatório são a eliminação ou o controle da fonte de contaminação peritoneal, remoção de material contaminado e purulento além de drenagem. Administração de antibiótico parenteral e suporte hemodinâmico e respiratório, em ambiente de terapia intensiva, são necessários completar o tratamento da sepse intra-abdominal³.

Nas últimas décadas esta abordagem combinada resultou em recuperação completa em grande parte dos pacientes com infecção intra-abdominal. No entanto, em pacientes com infecção intra-abdominal severa, com desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, como nas peritonites difusas ou em pacientes imunossuprimidos, o tratamento se torna mais complexo e difícil⁴.

Isto porque nessas situações apesar de controlado a fonte de contaminação e removido a maior parte do material contaminado, a persistência de partículas infectantes perpetuam o processo inflamatório (peritonite terciária), sendo necessário relaparotomias (demanda ou programada) na tentativa de adequado controle^{4,5,6}.

Além disso, sabe-se que a má perfusão tecidual, principalmente de vísceras ocas intra-abdominais, desempenha um papel importante na perpetuação da sepse grave/ choque séptico⁷. O aumento da permeabilidade do epitélio e endotélio intestinal resulta em liberação de mediadores inflamatórios que propagam a reação inflamatória

sistêmica⁸. O próprio edema e formação de ascite, resultado desse exudato, levam a um aumento do regime de pressão intra-abdominal, aumentando a má perfusão dos intestinos⁹, gerando um ciclo vicioso devastador.

Diante da conscientização das deficiências no tratamento, têm-se estimulado a busca de novas abordagens em todo o campo da sepse abdominal, desde o tratamento com anticitocina sistêmica, novos antibióticos e dieta imuno-moduladora¹⁰, até novas modalidades de manejo cirúrgico desse tipo de paciente.

Atualmente, as modalidades cirúrgicas de tratamento de peritonites generalizadas, após a abordagem primária, são as relaparotomias (programadas ou demanda), combinadas com modalidades de fechamento da parede abdominal^{2,5,6}. Nas relaparotomias de demanda (por necessidade), opta-se pelo fechamento da parede abdominal após remoção do foco infeccioso e limpeza da cavidade, mas em caso de peritonites terciárias é necessário nova abordagem para limpeza da cavidade abdominal. Nas relaparotomias programadas é optado por manter o abdômen aberto para a realização de novas abordagens até a resolução do quadro. Geralmente, as relaparotomias programadas são reservadas para os casos mais graves, porque as técnicas de fechamento temporário apresentam morbidades associadas, como fístulas entéricas, retração da fáscia abdominal com perda de domínio, além do difícil manejo do paciente. Ainda hoje, a opção de manter o abdome aberto para tratamento de peritonites é uma conduta difícil.

Invariavelmente, após realização de cirurgia abdominal, a aponeurose é suturada primariamente. No entanto, em alguns poucos casos, o cirurgião é forçado a deixar em aberto o abdome, situação a qual está associado a taxas de mortalidade de até 30%^{11,12}.

A técnica de abdome aberto (AA) é uma estratégia cirúrgica utilizada em pacientes com risco de vida relacionadas a sangramento intra-abdominal, a prevenção ou tratamento da hipertensão intra-abdominal e no tratamento de peritonitis difusas. É uma medida temporária para priorizar o controle do sangramento, corrigir distúrbios metabólicos e hipotermia, e facilitar um rápido acesso à cavidade durante as reoperações¹³.

Na década de quarenta do século passado, deixar o abdome aberto após uma laparotomia era considerado uma falha técnica. Porém durante os anos setenta, as infecções abdominais difusas ainda representavam um enorme desafio, com taxas de mortalidade entre 30% e 80%¹⁴. Naquela época, Hay et al e Steinberg propuseram manter o abdome aberto em infecções abdominais graves^{15,16}. Champault et al, posteriormente, recomendou a utilização reoperações programados para a limpeza da cavidade abdominal, mantendo o abdome aberto¹⁷.

Desde 1981, na Divisão de Emergência Cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi estabelecido que o abdome aberto com reoperações planejadas seria uma opção no tratamento de infecções intra-abdominais com repercussões sistêmicas, cujo foco infeccioso não pudesse ser removido em um único procedimento¹⁸.

A cirurgia de Controle de danos (CD) foi descrita pela primeira vez em 1993 por Rotondo et al, como uma alternativa à laparotomia definitiva em pacientes com quadros hemorrágicos intensos por graves lesões vasculares ou extensas lesões cavitárias múltipla produzida por trauma penetrante¹⁹.

Posteriormente, foi demonstrado que a estratégia de iniciar o controle de danos antes que ocorra deterioração importante do quadro (perda maciça de sangue, trauma grave (ISS > 25), hipotermia (<34°C), acidose (pH <7,25) e coagulopatia (TTPA > 19sec)) reduz a mortalidade²⁰.

Manter a cavidade abdominal aberta expõe o paciente a contaminação da cavidade abdominal, ao risco de perfuração de víscera oca e desenvolvimento de hérnia abdominal complexa. As técnicas de fechamento temporário abdominal (FTA) mais antigas utilizando fechamento com pinças de Backhaus (*towel clip*) e sutura contínua da pele (sutura rápida execução e cliques de toalha) reduzem em parte essas complicações, no entanto, aumenta o risco de síndrome compartimental abdominal (SCA). Após o reconhecimento da morbidade e mortalidade atribuída a ACS, foram desenvolvidos vários métodos para evitá-la²¹.

A técnica ideal para o fechamento temporário abdominal foi definida como aquela que contenha as vísceras abdominais, limite a contaminação, impeça a perda de fluido abdominal, reduza aderências, permita um fácil acesso para a cavidade abdominal, evita danos e retracção da parede abdominal e impeça o desenvolvimento de síndrome compartimental abdominal (SCA)²².

A aplicação da Bolsa de Bogotá (plástico das bolsas soro estéreis suturadas nas bordas da ferida) tornou-se o método mais popular e eficaz de fechamento abdominal temporário. Ele ainda é usado em muitos hospitais em países em desenvolvimento por causa do seu baixo custo e fácil aplicação. Foi criado por Oswaldo Borraez em 1984 e o nome "Bolsa de Bogotá" (*Bogotá Bag*) foi criado por Kenneth Mattox, durante uma visita a um hospital em Bogotá, Colômbia, em 1997^{23,24}.

Há uma década, o conceito de aplicação de pressão negativa foi introduzido por Barker et al. para promover o fechamento fascial primário²⁵. Após a introdução da técnica de peritoniotomia a vácuo, um método mais abrangente para administrar terapia de pressão negativa a uma ferida abdominal aberta foi desenvolvido, o fechamento assistido a vácuo (do inglês *vacuum assisted closure* (VAC)). Esta técnica se mostrou eficaz em drenar o excesso líquido peritoneal produzido, minimizar edema visceral, aplicar maior tensão nas bordas da parede abdominal até um mês após laparotomia inicial^{26,27}.

Dessa forma, após a introdução das peritoneostomias com pressão negativa, principalmente com o advento do VAC (vacuum assisted closure), a utilização das laparotomias programadas com uso do abdômen aberto tem sido mais indicada^{31,32,33,34,35,36,37}. Trabalhos experimentais envolvendo peritoneostomia com pressão negativa têm mostrado resultados promissores. Nieman e colaboradores mostraram que a peritoneostomia com pressão negativa na sepse abdominal em suínos tem influencia em parâmetros hemodinâmicos, inflamatórios e histológicos, e apresenta melhores resultados quando comparado com a drenagem passiva²⁸.

A lavagem peritoneal como adjuvante no tratamento de peritonites difusas ainda não tem seu papel bem estabelecido. Sua aplicabilidade vem sendo discutida desde o início do século passado³⁸. A utilização desse método vem sendo questionada por alguns motivos: a disseminação de um foco contaminante por toda cavidade, a dificuldade de remover bactérias aderidas ao mesotélio peritoneal e ao fato de remover fatores pró-inflamatórios que ajudariam na resolução da infecção intra-abdominal³⁸. Os resultados em estudos experimentais são conflitantes^{39,40,41} e os estudos em humanos são escassos e não

mostram diferenças significativas na utilização da lavagem peritoneal^{42,43,29,30}.

Uma modalidade mais extrema da lavagem peritoneal é a lavagem peritoneal contínua. Isto se baseia em que uma irrigação contínua intra-abdominal ajudaria na remoção continuada de partículas infectantes e inflamatórias colaborando na resolução da peritonite. Porém, sua utilização também é controversa pelos mesmos motivos já mencionados acima. Estudos realizados não são conclusivos e a aplicabilidade é incerta^{39,39,41,44}.

Analisando os estudos envolvendo a lavagem peritoneal contínua, não há uma preocupação em elaborar um sistema de lavagem que propicie um mecanismo de clearance correto. De forma geral, são locados cateteres intracavitários e espera-se que a irrigação, sem que haja uma remoção adequada do líquido infundido, resolva a infecção intra-abdominal. Além disso, mantem-se a cavidade abdominal fechada, o que contribui para o aumento da pressão abdominal. Poucos trabalhos fazem uso de peritoneostomia com lavagem peritoneal, porém não há estudo comparativo^{45,48}.

Outrossim, é que esses estudos são conduzidos em sua maioria com soluções salinas, sendo que trabalhos recentes têm mostrado que o uso de soluções salinas é lesivo ao mesotélio peritoneal^{46,47}, podendo contribuir negativamente na análise dessa técnica de lavagem de peritoneal.

A literatura carece de estudos mais elaborados que proponham mecanismo mais efetivo no sistema de lavagem peritoneal contínua, para que fosse mais bem avaliada e comparada com as técnicas utilizadas atualmente.

Dessa forma, o tratamento das peritonites difusas continua baseado no tratamento cirúrgico (controle do foco de contaminação seguido de relaparotomias) em associação com suporte clínico. Porém, após controle da contaminação, o papel das relaparotomias (demanda ou programadas) tem sido, desde que já controlado o foco, a lavagem da cavidade na tentativa de remover os resíduos de contaminação e mediadores inflamatórios, reduzindo o processo inflamatório local. Mas, essa abordagem tem o inconveniente de submeter o paciente a um novo procedimento operatório, com o ônus de retirar e transportar o paciente da unidade de terapia intensiva, novos procedimentos invasivos (intubação orotraqueal, novos cateteres) e expor a cavidade abdominal ao ambiente externo.

Assim, a hipótese levantada é que a lavagem peritoneal contínua ainda pode ser uma solução para o tratamento das peritonites graves, já que permitiria a lavagem peritoneal no ambiente de terapia intensiva, sem o ônus de um novo procedimento conforme mencionado acima. Porém, seria necessário a criação de um mecanismo que tornasse a lavagem peritoneal mais eficaz. Uma saída seria associar a lavagem peritoneal contínua à peritoneostomia com pressão negativa. Esse sistema poderia manter um sistema de lavagem fechado, com a possibilidade de um clearance de fluido infundido mais eficiente.

2. Objetivos

2. Objetivo:

Estabelecer um modelo animal de lavagem peritoneal contínua num sistema fechado com auxílio de peritoneostomia contida com pressão negativa

3. Métodos

3. Métodos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número 086/12, em 2012. Todos os animais foram manipulados segundo os princípios do National Institute of Health (1985) e The American Physiological Society (1995) para o cuidado, manipulação e utilização de animais de laboratório.

3.1 Animais

Foram utilizados 14 suínos fêmeas, raça Landrace, com peso entre 20 e 30 kg e idade entre 3 e 4 meses. Instituído jejum prévio de 12 horas para alimentos sólidos com acesso livre à água e realizado exame físico e laboratorial dos animais sendo excluídos os portadores de qualquer anomalia que comprometa o estudo. Foram considerados critérios de exclusão: concentração de hemoglobina plasmática menor que 9mg/dL, valores anormais de gasometria no momento basal, sinais clínicos de infecção e deterioração hemodinâmica precoce (perda sanguínea < 500 mL associada à PAM < 60 mmHg nos primeiros 10 minutos

3.2 Anestesia e Preparo dos Animais

Os animais foram sedados antes do procedimento com cetamina (5mg/Kg) e midazolam (0,25mg/Kg) intramuscular. Induzidos com propofol (5mg/Kg) endovenoso. Após intubação orotraqueal, foram mantidos anestesiados com isoflurano (1.5 vol%) e pancurônio (5µg/Kg/min) durante o experimento. Monitor de atividade neuromuscular (TOF Watch-SX; Organon Teknika, Oss, the Netherlands) foi usado para certificar completa paralisia muscular. Foram submetidos a intubação orotraqueal e ventilados mecanicamente (Hamilton Medical, Reno, USA) com os seguintes parâmetros iniciais: Volume corrente

(Vt)= 12mL/Kg, Frequência respiratória (FR)= 15 incursões/min, PaCO₂ entre 35-45cmH₂O e pressão positiva expiratória final (PEEP)= 3cmH₂O. Sob condições estéreis é locado cateter em artéria carótida esquerda para análise bioquímica e gasometria (Roche Cobras b211, Roche Diagnostics USA), além de monitorização de pressão arterial invasiva. Para infusão de anestésicos e fluídos é locado um cateter de três vias em veia jugular interna direita através de venotomia sob condições estéreis. Cateter de Swan-Ganz (7 french) em veia jugular interna direita para medição de pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão de capilar pulmonar (PAW) e débito cardíaco (CO; Agilent CMS-2001). Um cateter de Foley intra-vesical foi introduzido para quantificação de débito urinário e medição indireta de pressão intra-abdominal. Todos os animais foram submetidos ao plano padrão anestésico.

3.3 Descrição da Técnica

Dois animais foram utilizados para determinar e padronizar como seria executada e como seriam dispostos os materiais no Modelo de Lavagem Peritoneal continua associada à Peritoneostomia a vácuo. Realizados os testes, determinou-se que a técnica seria realizado como descrito a seguir.

Após estabelecido plano anestésico padrão, os animais são submetidos a uma laparotomia mediana. É realizada uma incisão de 20cm, abertura da parede abdominal por planos com auxílio do cautério até atingir a cavidade (Figura 1).

Figura 1 – Abertura parede por planos

Dois tubos de PVC (policloreto de vinil) multi-perfurados de 4,8mm são posicionados dentro da cavidade em ambos os flancos, desde as fossas ilíacas até os recessos costo-frênicos. Ambos os tubos são exteriorizados por contra abertura inferiormente a laparotomia (figura 2).

Figura 2 – A esquerda posicionamento tubo em flanco, a direita saída dos tubos por contrabertura

Em seguida as vísceras são cobertas por uma tela de material inabsorvível porosa e sobre essa tela é colocada esponja (figura 3).

Figura 3 – A esquerda posicionamento tela porosa sobre alças. Direita posicionando esponja sobre a tela

Realizado em seguida descolamento do subcutâneo radialmente por toda a ferida e, sobre a primeira esponja é realizado a aproximação das bordas do complexo músculo-aponeurótico com três pontos utilizando fios de mononylon 2-0, de modo que os espaços entre as bordas não ultrapasse dois centímetros (figura 4).

Figura 4 – Aplicação de tensão em aponeurose com 3 pontos mononylon 2-0

O descolamento do subcutâneo é feito de modo a acomodar outra esponja que repousa sobre a aponeurose previamente aproximada. As bordas da pele e tecido subcutâneo também são aproximadas com 3 pontos utilizando fios de mononylon 2-0, de modo que as bordas também não ultrapassem dois centímetros (figura 5).

Figura 5 – Aproximação pele e subcutâneo com 3 pontos mononylon 2-0

A ferida é coberta com filme adesivo e em seguida colocado uma ventosa que aplica pressão negativa através de uma abertura no filme impermeável (figura 6).

Figura 6 – Fechamento peritoneostomia com filme adesivo e aplicação de pressão negativa 125mmHg

O material utilizado para confecção da peritoneostomia é proveniente do Kit Vivano (Hartmann). Todos os animais foram submetidos a mesma padronização nos testes subsequentes. Durante as lavagens, a infusão de fluídos é realizada pelos tubos multi-perfurados 4.8mm e a aspiração realizada pela ventosa da peritoneostomia (Figura 7). Ambos os aparatos podem ser utilizados de forma simultânea

Figura 7 – Entrada de fluidos, setas azuis. Saída através da peritoneostomia seta vermelha

3.4 Alcance do fluido de lavagem peritoneal

Foi necessário determinar qual quantidade de fluido seria utilizado em cada lavagem e se o proposto volume seria suficiente para ocupar a cavidade abdominal como um todo. Para tal fim, 4 porcos após plano anestésico padrão e submetidos a técnica descrita previamente receberam uma solução composta de 17,5mL de suspensão de partículas de carbono (nanquim, Acrilex) diluídas em 1,5L de solução fisiológica 0,9% (SF 0,9%). Em seguida foram adquiridas imagens de tomografia computadorizada (TC) sem utilização de contraste

endovenoso. Para quantificação do líquido presente na cavidade, foi criado um sistema de pontuação baseado na presença ou não de líquido e a quantidade visualizada na tomografia. A cavidade abdominal do animal foi dividida em 6 regiões: custo frênico direito (CFD), custo frênico esquerdo (CFE), sub-hepático (SH), entre alças (EA), fossa ilíaca direita (FID) e fossa ilíaca esquerda (FIE) (Figura 8).

Figura 8 – Regiões analisadas por TC: custo-frênico direito (CFD), custo-frênico esquerdo (CFE), sub-hepático (SH), entre alças (EA), fossa ilíaca direita (FID), fossa ilíaca esquerda (FIE)

Foi dado um ponto para presença de líquido e dois pontos se a maior espessura encontrada na TC com presença de líquido fosse maior que 2 cm. A pontuação mínima é zero (ausência de líquido em todos os espaços) e a máxima é 12 (presença de líquido em todos os espaços com espessura maior que 1 cm na TC)

3.5 Clearance do fluido de lavagem peritoneal

Os mesmo animais utilizados para determinação do alcance do fluido de lavagem peritoneal foram utilizados para determinação da eficiência do clearance do sistema. Após retornarem da TC, os animais foram submetidos a pressão negativa 125mmHg e lavagem peritoneal com SF 0,9% a 15mL/min em ambos tubos multi-perfurados por um período de 120 minutos. A cada 15 minutos foi colhido uma amostra do lavado peritoneal (fluido aspirado através da peritoneostomia). Ao final dos 120 minutos foi removido a peritoneostomia e colhido uma amostra de líquido peritoneal dos recessos costo-frênicos direito e esquerdo, além das fossas-ilíacas direita e esquerda. Essas amostras foram submetidas a espectrofotometria para determinação de sua concentração. Para leitura foi utilizado comprimento de onda de 456nm. Com diluições pré-determinadas de solução de nanquim calculado curva absorbância *versus* concentração (Figura 9).

Figura 9 – Representação gráfica da Fórmula para cálculo concentração de nanquim

O fabricante do nanquim não fornece a concentração da suspensão de carbono, portanto as concentrações encontradas são uma proporção da solução pura.

3.6 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com SF 0,9%.

Foram submetidos ao plano anestésico e técnica cirúrgica padrão um total de quatro porcos. Foi infundido SF 0,9% com fluxo 200ml/h em ambos os tubos multi-perfurados e alternando, a cada 30 minutos, períodos com e sem pressão negativa de 125mmHg, por um período de nove horas. Foram avaliados a estabilidade da peritoneostomia em conjunto com a infusão contínua de fluidos, resistência do sistema a obstruções e vazamentos, balanço hídrico entre a quantidade de líquido infundido e recuperado, além dos efeitos fisiológicos encontrados através da análise de parâmetros hemodinâmicos (pressão areterial média, frequência cardíaca, pressão intra-abdominal, diurese, débito cardíaco, saturação arterial, saturação venosa) e bioquímicos (pH,

lactato, sódio, potássio e hematócrito). Balanço hídrico e parâmetros hemodinâmicos foram colhidos nos tempos BL (*base line*), T3, T6 e T9 (3, 6 e 9 horas de seguimento). Parâmetros bioquímicos colhidos nos tempos BL, T4 e T8.

3.7 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com solução de diálise peritoneal 1,5% glicose (SDPG 1,5%) período prolongado.

Convencionou-se para esse modelo o tempo de 36 horas de peritoneostomia, com ritmo de lavagem a cada 6 horas com volume de 1500ml por lavagem (considerando animal 25Kg, 60ml/Kg). O fluido de lavagem escolhido foi a solução de diálise peritoneal com glicose monoidratada 1,5% (Dianeal PD-2 Baxter).

Foram anestesiados quatro porcos, mantidos sob plano anestésico padrão. Submetidos a técnica padrão. Através dos 2 tubos multi-perfurados foi infundido 1,5L de SDPG 1,5% a cada 6 horas. Durante a infusão a pressão negativa foi desligada. Após 1 hora de banho (velocidade de infusão 25ml/min) foi reiniciado pressão negativa de 125mmHg que foi mantida até a lavagem subsequente. O procedimento foi repetido a cada 6 horas. Essa fase do experimento teve tempo total de 36 horas. Foram avaliados a estabilidade da peritoneostomia em conjunto com a infusão intermitente de fluidos, resistência do sistema a obstruções e vazamentos, balanço hídrico (quantidade de líquido infundido e recuperado através do sistema), parâmetros hemodinâmicos (pressão areterial média, frequência cardíaca, pressão intra-abdominal, diurese, débito cardíaco, saturação arterial, saturação venosa, pH e lactato) analisados a cada 1 hora e parâmetros bioquímicos (sódio,

potássio, uréia, creatinina, hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas) analisados a cada 6 horas.

4. Resultados

4. Resultados

4.1 Alcance do fluido de lavagem peritoneal

Atraves da análise das imagens de TC foi possível verificar a eficiencia do sistema em ocupar todos os espaços utilizando o volume de 60ml/Kg. Em todos os animais é possível verificar a presença de liquido em todos os quadrantes e entre alças (figura 10,11,12 e 13).

Figura 10 – Porco 1: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados

Figura 11 - Porco 2: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados

Figura 12 - Porco 3: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados

(Figura 13 - Porco 4: Cortes axiais. Setas vermelhas mostram presença de líquido em todos espaços avaliados)

Calculados as pontuações, todos os animais obtiveram pelo menos 9 pontos (Tabela 1).

Tabela 1 – Pontuação da ocupação de líquido através de imagens TC

	<i>CFD</i>	<i>CFE</i>	<i>SH</i>	<i>EA</i>	<i>FID</i>	<i>FIE</i>	<i>Total</i>
Porco 1	1	2	2	1	2	2	10
Porco 2	1	1	2	1	2	2	9
Porco 3	1	1	2	2	2	2	10
Porco 4	1	1	2	1	2	2	9

Regiões analisadas por TC: costo-frênico direito (CFD), costo-frênico esquerdo (CFE), sub-hepático (SH), entre alças (EA), fossa ilíaca direita (FID), fossa ilíaca esquerda (FIE)

4.2 Análise do *clearance*

A análise da concentração de nanquim nas amostra colhidas a cada 15 minutos mostra uma redução progressiva, padrão verificado nos quatro animais avaliados (figuras 14, 15, 16 e 17).

Porco 1

Concentração

Figura 14 – Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 1)

Porco 2

Concentração

Figura 15 – Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco2)

Porco 3

Concentração

Figura 16 – Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 3)

Porco 4

Concentração

Figura 17 – Representação gráfica da diluição da concentração de nanquim ao longo de 120 minutos. Ao final concentração de nanquim residual nos 4 quadrantes (porco 4)

Análise do fluido colhido (após os 120 minutos de lavagem) na fossa ilíaca esquerda (FIE120), quadrante superior direito (QSD120), quadrante superior esquerdo (QSE120) e fossa ilíaca direita (FID120) mostra uma redução na concentração de nanquim de 97,49%, 97,87%, 97,2%, 92,4% respectivamente (figura 18)

Figura 18 – Representação da redução da concentração de nanquim comparado ao T0

4.3 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com fluxo contínuo com soro

A estabilidade da peritoneostomia a vácuo em conjunto com a infusão contínua de fluidos foi mantida durante todo experimento. Não houve vazamentos ou obstrução dos cateteres. Nos momentos em que a aspiração era interrompida não houve oscilações importantes na pressão intra-abdominal. Porém notou-se que a média do volume de fluidos aspirado pela peritoneostomia foi praticamente o dobro do que foi infundido pelos cateteres. Ao final do experimento foi infundido um total de 2400mL em cada animal, porém média de fluido aspirado pela peritoneostomia foi de 5517mL. Apesar de a pressão arterial média se manter constante durante as 9 horas, houve elevação progressiva da frequência cardíaca chegando ao final com média de 149 bpm. Alterações hidroeletrólíticas também foram encontradas no decorrer do estudo, com aumento progressivo da média do pH e do potássio, chegando ao final do experimento com médias de 7,37 e 5,15 mg/dL respectivamente. As tabelas abaixo (tabela 2, 3 e 4) mostram os resultados em diferentes momentos: Base Line (BL), 3 horas (T3), 6 horas (T6), 9 horas (T9).

Tabela 2 – Parâmetros Hemodinâmicos com SF 0,9%

<i><u>Média</u></i>	<i>BL</i>	<i>T3</i>	<i>T6</i>	<i>T9</i>
PAM (mmHg)	71	76	69	69
FC (bpm)	108	148	135	149
PIA (mmHg)	6.3	3.8	5.3	3.0
Diurese (mL)	98	168	220	264
DC (L/min)	3.5	4.2	3.7	3.6
SatO2 (%)	99.2	98.7	99	98.5
SVO2 (%)	80	79.2	80.2	81.5

Tabela 3 – Quantidade de solução fisiológica infundida e recuperada com SF 0,9%

<i><u>Média</u></i>	<i>BL</i>	<i>T3</i>	<i>T6</i>	<i>T9</i>
Infundido (mL)	0	1200	2400	3200
Lavado (mL)	0	2238	4140	5517

Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos com SF 0,9%

<i>Média</i>	<i>BL</i>	<i>T6</i>	<i>T9</i>
pH	7.43	7.41	7.37
Lactato	1.55	1.25	1.75
Na ⁺	140	140	140
K ⁺	3.57	4.67	5.15
Hematocrito	26	26	24

4.4 Integridade do sistema e efeitos fisiológicos da lavagem com solução de diálise peritoneal 1,5% glicose (SDPG 1,5%) período prolongado.

Integridade da peritoneostomia não foi comprometida durante todo estudo, mesmo após infusão de 1500mL de SDPG 1,5% e suspenso a pressão negativa por 1 hora. Não houve vazamentos ou bloqueio dos cateteres durante o procedimento e não houve mudanças na pressão intra-abdominal. Diferente de quando utilizamos solução fisiológica, o volume aspirado pelo peritoneostomia foi praticamente o mesmo do que foi infundido. Não houve variações significativas dos parâmetros hemodinâmicos ou hidroeletrólíticos. As tabelas abaixo (Tabela 5, 6 e 7) mostra os resultados encontrados em diferentes momentos: Início (T0) 6 horas (T6), 12 horas (T12), 18 horas (T18), 24 horas (T24), 30 horas (T30), 36 horas (T36).

Tabela 5 – SDPG 1,5% infundido e recuperado

<i>Médias</i>	<i>T0</i>	<i>T6</i>	<i>T12</i>	<i>T18</i>	<i>T24</i>	<i>T30</i>	<i>T36</i>
Infusão (mL)	1800	3400	5800	7600	9000	10000	10000
Lavado (mL)	1600	2700	3900	5500	6900	8500	9800

Tabela 6 – Parâmetros hemodinâmicos

<i>Médias</i>	<i>T0</i>	<i>T6</i>	<i>T12</i>	<i>T18</i>	<i>T24</i>	<i>T30</i>	<i>T36</i>
PAM(mmHg)	65	62	63	61	67	63	65
FC (bpm)	82	99	88	102	102	102	98
DC (L/min)	2,9	3,1	2,7	2,8	2,5	3	3
PIA (mmHg)	7,6	6	8,6	8,3	16	14	13,3
Diurese (mL)	106	280	446	563	636	776	900
SatO2 (%)	94,6	99,8	99,3	99,5	99,5	97,1	98,6
SVO2(%)	79	80,5	78	81	79	76,5	82
pH	7,44	7,499	7,486	7,492	7,487	7,509	7,47
Lactato	1,46	0,83	1,16	1,03	0,76	0,86	0,76

Tabela 7 – Parâmetros bioquímicos

<i>Médias</i>	<i>T0</i>	<i>T6</i>	<i>T12</i>	<i>T18</i>	<i>T24</i>	<i>T30</i>	<i>T36</i>
Na ⁺	137	134	136	136	134	134	135
K ⁺	4	4,5	4	4,1	4	3,8	4,3
Hematócrito	29,1	30,4	31,1	29,3	34,4	32,1	29,8
Hemoglobina	8,7	9,6	9,6	9,8	10,1	9,7	9,5
Leucócitos	13750	12400	10200	9700	9600	9100	9600
Plaquetas	288500	370500	204000	240500	246500	211000	76000
Uréia	18,3	27,3	29,9	33,7	39,5	40,4	36,8
Creatinina	0,65	0,8	0,7	0,5	0,6	0,7	0,6

5. Discussão

5. Discussão

A aplicação de lavagem peritoneal contínua no tratamento da sepse abdominal é tecnicamente difícil e tem resultados controversos². O conceito desta técnica baseia-se na hipótese de que a irrigação contínua da cavidade abdominal aumentaria a remoção de contaminantes e mediadores inflamatórios, auxiliando na resolução do quadro infeccioso²³⁸. No entanto, os mecanismos utilizados para lavagem peritoneal contínua, até hoje, não são capazes de lavar toda a cavidade, muito menos de exercer um clearance de contaminantes e mediadores inflamatórios, pois apenas irrigam a cavidade abdominal. Isso porque na maioria dos métodos empregados a mesma via de infusão de fluido de lavagem é utilizada para aspirar o lavado, ocasionando problemas técnicos como vazamentos, obstrução precoce dos cateteres, contaminação e infecção dos resíduos não drenados. Além disso a parede abdominal é mantida fechada levando ao aumento da pressão intra-abdominal e consequentemente acarretando em alterações hemodinâmicas importantes. Provavelmente, esses problemas têm uma forte influência sobre os resultados negativos da lavagem peritoneal contínua e levaram a sua não utilização de maneira mais ampla no tratamento de peritonites difusas.

Nos últimos anos, houve alguns esforços para eliminar os problemas acima mencionados. No anos noventa, na Alemanha, Armbruster e colaboradores propuseram Ventral Incise Pouch⁴⁸, e na Bulgária, Kjoshev e colaboradores propuseram o Palisade Dorsoventral Lavage⁴⁵. Nos dois métodos existe a tentativa de utilizar vias diferentes de infusão e retirada. Porém devido a complexidade envolvida em ambos, não foram mencionados em outros estudos ou protocolos e provavelmente abandonados.

A manutenção de uma lavagem peritoneal contínua apresenta várias dificuldades técnicas, incluindo manutenção da integridade do sistema, manter a cavidade abdominal isolada do meio externo, recuperar de maneira eficiente os fluidos de lavagem infundidos e qual fluido ideal a ser utilizado.

A realização da peritoneostomia, utilizando técnicas de retenção da parede abdominal, além de evitar a retração da parede e perda de domínio⁴⁹. Essa técnica aplicada ao conceito de lavagem peritoneal contínua promove maior estabilidade do sistema. Realizando a lavagem em conjunto com a peritoneostomia também aumenta a complacência da cavidade abdominal, mantendo menores valores de pressão intra-abdominal e isolando a superfície peritoneal do meio externo. Métodos de lavagem utilizados anteriormente, mantem a cavidade fechada com sutura da aponeurose, contribuindo para aumento da pressão intrabdominal e desenvolvimento de síndrome compartimental abdominal²

A utilização de vias diferentes para infusão e remoção de fluido peritoneal também contribui para efetividade do método. Técnicas anteriores utilizam a mesma via para infusão e retirada do fluido de lavagem através de drenos, levando a obstrução precoce desses cateteres ocorrendo acúmulo de líquido e infecção². Conforme visto nos resultados, utilizando tubos multiperfurados para infusão e o fluido sendo removido pela peritoneostomia, praticamente todo o conteúdo infundido é reabsorvido, mesmo sendo utilizado grande quantidade de líquido por lavagem (60ml/Kg). Isso mostra a capacidade de clearance peritoneal que o método pode desenvolver.

Outro fator importante é o tipo de fluido utilizado. Técnicas de lavagem peritoneal contínua anteriores utilizam a solução fisiológica como fluido de lavagem, baseado na prática habitual de cirurgiões de lavar a cavidade abdominal com grandes volumes de soro fisiológico afim de remover partículas contaminantes. Porém existem estudos que sugerem que a utilização de solução fisiológica pode ser danosa ao mesotélio peritoneal^{46,47}, além de poder causar distúrbios hidroeletrolíticos importantes². Dessa forma, baseado nesses estudos e nos resultados prévios encontrados no desenvolvimento desse modelo quando utilizamos solução fisiológica (balanço negativo, acidose metabólica e hipercalemia), foi optado pela utilização da solução diálise peritoneal com 1,5% glicose. Além de ser menos lesiva ao mesotélio, tem a vantagem de auxiliar no clearance do aumento escórias e produtos inflamatórias decorrentes da sepse.

Após a introdução do peritoneostomia vácuo na década de 1990, houve um aumento na utilização do abdômen aberto para o tratamento de peritonite difusa, com resultados promissores. Mas neste período não houve avanços no uso de lavagem peritoneal contínua. Existem alguns relatos da utilização combinada de lavagem e aspiração através de um sistema a vácuo, mas em feridas superficiais ou em situações mais complicadas em que o abdome já se encontra congelado^{50,51,52}.

Este estudo demonstra um modelo lavagem peritoneal contínua associado a peritoneostomia a vácuo que soluciona os problemas encontrados em tentativas anteriores da lavagem peritoneal. Esse modelo é capaz de manter o sistema de lavagem estável por 36 horas, sem obstruções ou vazamentos. Além disso, é capaz de manter a homeostase mesmo mantendo uma pressão negativa intraperitoneal constante de 125mmHg e realizando lavagens periódicas no período

analisado. Com a utilização SDPD 1,5%, o Modelo de Lavagem Peritoneal Contínua Associada à Peritoneostomia a Vácuo pode vir a ser uma opção no tratamento de peritonites difusas

6. Conclusão

6. Conclusão

O Modelo de Lavagem Peritoneal Contínua Associado a Peritoneostomia a Vácuo é tecnicamente executável e mantém parâmetros fisiológicos dentro da normalidade quando utilizado SDPD 1,5%.

7.Referências

7. Referências

- 1- Farthmann EH, Schoeffel .U Principles and limitations of operative management of intra-abdominal infections. *World J Surg.* 1990;14:210–7
- 2- Van Goor H et al: Interventional management of abdominal sepsis: when and how. *Langenbeck's Arch Surg.* 2002;387:191-200.
- 3- McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KCH: Outcome of patients with abdominal sepsis treated in the intensive care unit. *Br J Surg.* 1995; 82:524–529,.
- 4- Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, et al: Prognosis in generalized peritonitis relation to cause and risk factors. *Arch Surg.* 1983;118:285–90
- 5- Buijk SE, Bruining HA: Future directions in the management of tertiary peritonitis *Intensive Care Med.* 2002; 28(8):1024-9
- 6- Bosscha K, van Vroonhoven TJMV, van der Werken C: Surgical management of severe secondary peritonitis. *Br J Surg.* 1999; 86:1371–7
- 7- Garrison RN, Spain DA, Wilson MA, Keelen PA, Harris PD: Microvascular changes explain the “two hit” theory of multiple organ failure. *Ann Surg.* 1998; 227: 851 – 860,
- 8- Suliburk J, Helmer K, Moore F, Mercer D: The gut in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Enzyme systems fighting multiple organ failure. *Eur Surg Res.* 2008; 40:184-9,.
- 9- Rezende Neto JB, Moore EE, Masuno T, Moore PK, Johnson JL, Sheppard FR, Cunha Melo JR, Siliman CC: The abdominal compartment syndrome as a second insult during systemic neutrophil priming provokes multiple organ injury. *Shock.* 2003; 20: 303–8.
- 10- Van Goor H: Surgical treatment of severe intra-abdominal infection *Hepatogastroenterology.* 1997; 44:975–981,
- 11- Keremati M, Srivastava A, Sakabu S, Rumbolo P, Smock M, Pollack J, et al.. The Wittmann Patch is a temporary abdominal closure device after descompressive celiotomy for abdominal compartment syndrome following burn. *Burns.* 2008; 34(4):493-7

- 12- Perez A, Hilvano S. Abdominal zippers for temporary abdominal closure in planned relaparotomies for pancreatic sepsis: experience in a developing country. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8(5):449-52
- 13- Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg.* 2006;203:390-6
- 14- Farthmann EH, Schoffel U. Principles and limitations of operative management of intraabdominal infections. *World J Surg.* 1990;14:210-7
- 15- Hay J, Duchatelle P, Elman A, Flamant Y, Maillard JN. Les ventres laissés ouverts. *Chirurgie.* 1979;105:508-10
- 16- Steinberg D. On leaving the peritoneal cavity open in acute generalized suppurative peritonitis. *Am J Surg.* 1979; 137:216-20
- 17- Champault, G., Magnier, M., Psalmon, Patel JC. L'eviscération contrôlée dans le traitement des péritonites graves. *Chirurgie.* 1979; 105(9):866-9.
- 18- Pflug AR, Damous SH, Rodrigues Jr AC, Montero EF, Birolini CA, Utiyama EM. Temporary abdominal closure with zipper mesh device for management of intra-abdominal sepsis. *Rev Col Bras Cir.* 2015; 42(1) in press.
- 19- Rotondo MF, Schwab CW, McGonigale MD. Damage control an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma.* 1993; 35(3):375–83.
- 20- Hirshberg A, Mattox KL. Planned reoperation for severe trauma. *Ann Surg.* 1995; 222(1):3–8.
- 21- Offner PJ, Souza AL, Moore EE, Biffl WL, Franciose RJ, Johnson JL, Burch JM. Avoidance of abdominal compartment syndrome in damage-control laparotomy after trauma. *Arch Surg.* 2001; 136(6):676–80.
- 22- Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of major coagulopathy with onset during laparotomy. *Ann Surg.* 1983; 197:532-5.
- 23- Borráz OA. Abdomen Abierto: La herida más desafiante. *Rev Colomb Cir.* 2008; 23:204-9.

- 24- Guimenton F, Thomson SR, Muckart DJ, Burrows R. Abdominal content containment: practicalities and outcome. *Br J Surg.* 2000; 87(1):106-9.
- 25- Barker DE, Kaufman HJ, Smith LA, Ciraulo DL, Richart CL, Burns RP. Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. *J Trauma.* 2000; 48(2):201–7.
- 26- Miller R, Thompson JT, Faler BJ, Meredith JW, Chang MC. Late fascial closure in lieu of ventral hernia: the next step in open abdomen management. *J Trauma.* 2002; 53(5):843-9.
- 27- Boele van Hensbroek P, Wind J, Dijkgraaf MG, Busch OR, Goslings JC. Temporary closure of open abdomen: a systematic review on delayed primary fascial closure in patients with a open abdomen. *World J Surg.* 2009; 33(2):199-207.
- 28- Kubiak BD, Albert SP, Gatto LA, Snyder KP, Maier KG, Vieau CJ, Roy S, Nieman GF: Peritoneal negative pressure therapy prevents multiple organ injury in a chronic porcine sepsis and ischemia/reperfusion model. *Shock.* 2010 Nov;34(5):525-34
- 29- Schwarz A, Bölke E, Peiper M, Schulte am Esch J, Steinbach G, van Griensven M, Orth K: Inflammatory peritoneal reaction after perforated appendicitis: continuous peritoneal lavage versus non lavage. *Eur J Med Res.* 2007 May 29;12(5):200-5.
- 30- M, Morelli A, Rocco M, Diana L, Prezioso G, Cardi M, Schiratti M, Martino G, Fanello G, Papini F, Farelli F, Meniconi RL, Marengo M, Dinatale G, Chirletti P: Clinical effects of laparotomy with perioperative continuous peritoneal lavage and postoperative hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2009; 16;4:45.
- 31- Stone PA, Hass SM, Flaherty SK, DeLuca JA, Lucente FC, Roberto E. Kusminsky: Vacuum-Assisted Fascial Closure for Patients With Abdominal Trauma. *J Trauma.* 2004;57:1082–1086.
- 32- Perez D, Wildi S, Demartines N, Bramkamp M, Koehler C, Clavien PA: Prospective Evaluation of Vacuum-Assisted Closure in Abdominal Compartment Syndrome and Severe Abdominal Sepsis. *J Am Coll Surg* 2007;205:586–592

- 33 - Hensbroek PB, Wind J, Dijkgraaf MG, Busch OR, Goslings JC: Temporary Closure of the Open Abdomen: A Systematic Review on Delayed Primary Fascial Closure in Patients with an Open Abdomen. *World J Surg* 2009; 33:199–207
- 34 - Stevens P. Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: a critical review of the literature. *Int Wound J* 2009; 6:259–266
- 35 - Perathoner A et al: Damage control with abdominal vacuum therapy (VAC) to manage perforated diverticulitis with advanced generalized peritonitis: a proof of concept. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25:767–774
- 36 - Quyn AJ, Johnston C, Hall D, Chambers A, Arapova N, Ogston S, Amin AI: The open abdomen and temporary abdominal closure systems – Historical evolution and systematic review. *Colorectal Dis*. 2012 Aug;14(8): 429-438
- 37 - Demetriades D. Total management of the open abdomen. *Int Wound J* 2012; 9 (Suppl. 1):17–24.
- 38- Platell C, Papadimitriou JM, Hall JC: The Influence of Lavage on Peritonitis. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):672-80. Review
- 39- Tolhurst Cleaver C, Hopkins A, Kee Kwong K, Raftery A. The effect of postoperative peritoneal lavage on survival, wound healing and adhesion formation following fecal peritonitis: an experimental study in the rat. *Br J Surg* 1974;61:601–604.
- 40- Batalik B, Mydlo J. Peroperative peritoneal lavage and intra-abdominal instillation of antibiotics in an experiment. *Rozhl Chir*1991;70:300–303.
- 41- Qadan M, Dajani D, Dickinson A, Polk HC Jr: Meta-analysis of the effect of peritoneal lavage on survival in experimental peritonitis. *Br J Surg*. 2010; 97(2):151-9.
- 42- Hunt JL. Generalized peritonitis. To irrigate or not to irrigate the abdominal cavity. *Arch Surg* 1982;117:209–212.
- 43- Vallance S, Waldron R. Antiseptic vs saline lavage in purulent and faecal peritonitis. *J Hosp Infect* 1985;6 Suppl A:87–91.

- 44- Leiboff AR, Soroff HS: The treatment of generalized peritonitis by closed postoperative peritoneal lavage. A critical review of the literature. *Arch Surg* 1987;122:1005–1010.
- 45- Julian Losanoff J, Kjossev K: Palisade Dorsoventral Lavage for Neglected Peritonitis. *Am J Surg* 1997; 173: 134-135
- 46- Breborowicz A, Oreopoulos DG: Is normal saline harmful to the peritoneum?. *Perit Dial Int*. 2005; 25 Suppl 4:S67-70.
- 47- Połubinska A, Winckiewicz M, Staniszewski R, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Time to reconsider saline as the ideal rinsing solution during abdominal surgery. *Am J Surg*. 2006; 192(3):281-5.
- 48- Dittrich K, Kriwanek S, Armbruster C. Dorso-ventral continuous irrigation using the Incise Pouch. *Langenbecks Arch Chir*. 1993;378(3):185-7.
- 49- Pliakos I, Papavramidis TS, Mihalopoulos N, Koulouris H, Kesisoglou I, Sapalidis K, Deligiannidis N, Papavramidis S. Vacuum-assisted closure in severe abdominal sepsis with or without retention sutured sequential fascial closure: a clinical trial. *Surgery*. 2010 Nov;148(5):947-53.
- 50- D'Hondt M, D'Haeninck A, Dedrye L, Penninckx F, Aerts R. Can vacuum-assisted closure and instillation therapy (VAC-Instill therapy) play a role in the treatment of the infected open abdomen? *Tech Coloproctol*. 2011 Mar;15(1):75-7.
- 51- Ugaki S, Kasahara S, Arai S, Takagaki M, Sano S. Combination of continuous irrigation and vacuum-assisted closure is effective for mediastinitis after cardiac surgery in small children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Sep;11(3):247-51.
- 52- D'Hondt M, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Systemic peritoneal cavity lavage: a new strategy for treatment of the open septic abdomen. *Acta Chir Belg*. 2007 Sep-Oct;107(5):583-7