

Lauro Bogodar Kuczynski

**EFEITOS DA LIGADURA, LIVRE DRENAGEM DE
SECREÇÕES PARA O PERITÔNIO E OCLUSÃO
DO DUCTO PANCREÁTICO COM PROLAMINA
SOBRE OS COMPONENTES EXÓCRINO E
ENDÓCRINO DO PÂNCREAS DE COELHOS
ESTUDO CLÍNICO, LABORATORIAL E HISTOPATOLÓGICO**

*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Cirurgia - Área de Concentração em "Bases
Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental" da
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para
obtenção do título de Doutor*

Orientador: Prof. Adjunto César Tadeu Spadella

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

2003

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Lauro Bogodar Kuczynski

Efeitos da ligadura, livre drenagem de secreções para o peritônio e oclusão do ducto pancreático com prolamina sobre os componentes exócrino e endócrino do pâncreas de coelhos: Estudo clínico, laboratorial e histopatológico

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Cirurgia – Área de Concentração em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental, para obtenção do título de Doutor

Orientador: Prof. Adjunto César Tadeu Spadella

Botucatu - SP
2003

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ELZA NUMATA

Kuczynski, Lauro Bogodar.

Efeitos da ligadura, livre drenagem de secreções para o peritônio e oclusão do ducto pancreático com prolamina sobre os componentes exócrino e endócrino do pâncreas de coelhos : estudo clínico, laboratorial e histopatológico / Lauro Bogodar Kuczynski. – 2003.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2003.

Orientador: César Tadeu Spadella

Assunto CAPES: 40102068

1. Pâncreas - Cirurgia - Estudos experimentais

CDD 617. 557

Palavras-chave: Pâncreas; Ligadura ductal; Oclusão; Polímero sintético; Prolamina; Drenagem ductal livre; Peritônio

"Nutra sua mente com pensamentos
grandiosos, pois você jamais irá além
daquilo que você pensa".

Benjamin Disraeli

Aos meus avós paternos e maternos
e ao meu pai Bogodar
(in memoriam)

À minha mãe Paulina **e aos** meus irmãos
Igor, Bogodar, Kátia Maria **e** Ana Paula

Aos meus filhos Uliana, Adriano
e Juliano

A todos os meus pacientes

Homenagens

HOMENAGEM I

Ao Professor William Saad Hossne,
pioneiro da Cirurgia Experimental em nosso meio, pessoa com
quem a gente sempre aprende dentro e fora das salas de aula.

HOMENAGEM II

Ao Professor Francisco Humberto de Abreu
Maffei, um verdadeiro comandante, pessoa compreensiva
e dotada da virtude da simplicidade.

HOMENAGEM III

Ao Professor César Tadeu Spadella,
Meu orientador, real conhecedor de todas as facetas
da pesquisa experimental, cuja paciência e dedicação
me ajudaram a levar a termo este trabalho.

Agradecimientos

AGRADECIMENTOS

À **Divina Providência** que sempre esteve presente nas situações críticas e de perigo.

Ao **Padre Domingos Starepravo**, Provincial da Ordem de São Basílio Magno, sob iluminação divina eficaz nos momentos aflitivos.

Ao meu colega de profissão e amigo **Dr. Romualdo Gonçalves Piovezana**, pelo seu inegável apoio. Também a todos os **funcionários** da Clínica sob sua direção, onde trabalho.

Ao **Dr. Sérgio Rocca**, colega, médico em Curitiba – PR, por seus adequados conselhos.

Ao **Prof. Dr. Christoph Gebhardt**, Chefe do Departamento de Cirurgia do Hospital de Nürnberg – República Federal da Alemanha, amigo, sempre pronto a orientar, tanto nos procedimentos cirúrgicos, como na parte científica.

Ao **Prof. Dr. Elson Félix Mendes**, da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica, do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, mentor intelectual das bases experimentais deste trabalho, pela orientação inicial da sua fase piloto.

À **Profa. Dra. Maria de Lourdes M. Vicentini Paulino**, do Departamento de Fisiologia, do Instituto de Biociências da Unesp de Botucatu, pela valiosa colaboração nos estudos anatômicos iniciais que possibilitaram a identificação do ducto pancreático do coelho.

Ao **Prof. Dr. Joaquim José Gama Rodrigues**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da USP, Chefe da Cirurgia de Estômago e Intestino, por suas valiosas orientações.

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Bacchi**, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela inestimável orientação e acompanhamento do estudo histopatológico.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Padovanni**, pela execução e orientação das análises estatísticas.

À bióloga **Sônia Maria Capeletti** e às funcionárias **Maria Clara Ferreira Chaguri, Irene Spago, Maria Helena Spadot de Lima, Danilo Borsatto, Danilo Chaguri, Luiz Carlos Edevalter Bardella, Egídio Benedito Borsatto** e **José Carlos Trindade** (*in memoriam*) do Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelo rigoroso cumprimento do cronograma experimental, organização de protocolos e execução das coletas de materiais para as análises realizadas neste trabalho, bem como pelo relevante serviço no seguimento dos animais e nos procedimentos experimentais, e pela eficiência e versatilidade nas circunstâncias inusitadas.

Aos **funcionários do Laboratório de Radioimunoensaio da Disciplina de Endocrinologia** da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial à **Sra. Cláudia Lúcia Hecker Vasques** e **Elizabeth Ricci Colaço**, pelas dosagens de insulina plasmática.

Aos **funcionários do Laboratório de Pesquisa Experimental do Departamento de Pediatria** da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, especialmente à **Sra. Neusa Maria Ferreira**, pela execução das dosagens bioquímicas, assistida por **Paulo Sérgio Dionízio, Cristina Maria Fortes Rezende, Maria Regina Moretto de Oliveira e Alvina Franco Ramos**.

À **Sra. Simone Barroso Corvino Camargo**, funcionária da Pós-Graduação da Cirurgia, pela prestimosa ajuda, sempre que solicitada.

À **Sra. Mari Ribeiro Jorge**, oficial administrativa do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, por sua colaboração.

Às **Srtas. Érika Carolina Rossetto e Camila Adriana Rossetto**, secretárias, pelo eficiente e prestativo trabalho de digitação do texto.

À **Srta. Elza Numata**, funcionária da Seção de Aquisição e Tratamento da Informação da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus da Unesp de Botucatu, pelo auxílio na confecção da ficha catalográfica e referências bibliográficas.

Ao **Sr. Carlos Eduardo Borgatto**, funcionário do Departamento de Cirurgia – Setor de Informática, sempre atencioso.

À Regina Célia Spadin, Vera Lúcia Aparecida Mengue, Nathanael Pinheiro Salles, Lílian Cristina Nadal Bianchi Nunes, Tânia Alice de Andrade, Vânia do Amaral Solear, Valdelice Ramos e Rivaldo Antônio Piacitelli, funcionários da Secção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela inesgotável solicitude em orientar, assim como pela forte e saudável amizade surgida.

Ao Sr. Nicolau Salkoski, pelo auxílio na digitação, e na organização dos dados brutos deste trabalho, em tabelas e gráficos.

À Dra. Marici Sugisawa Sato, do Laboratório de Análises Clínicas Dr. Massao Sugisawa, em Curitiba – PR, pela cordial aquiescência em executar grande parte das dosagens de amilase.

À Sua Excia. Bispo D. Efrem B. Krevey e às Irmãs Servas de Maria Imaculada por sua gentil acolhida na Casa de Repouso para Idosos N. Sra do Amparo, na Colônia Marcelino – São José dos Pinhais - PR, onde, sob adequado recolhimento, pude escrever esta tese.

Índice

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
OBJETIVOS.....	09
REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1. As primeiras descobertas e experiências acerca da anatomia, histologia e importância do pâncreas.....	12
2. O pâncreas como sede de doenças.....	14
3. A ação deletéria da secreção exócrina do pâncreas e o seu controle pela ligadura do ducto de Wirsung.....	16
4. A drenagem ductal livre para o peritônio.....	18
5. A oclusão do ducto pancreático com polímeros sintéticos.....	19
MATERIAL E MÉTODOS.....	23
1. Animais utilizados.....	24
2. Grupos experimentais.....	24
3. Delineamento experimental.....	25
3.1. Adaptação dos animais e sorteio dos grupos e subgrupos.....	25
4. Parâmetros analisados.....	26
4.1. Clínicos.....	26
4.2. Laboratoriais.....	27
4.3. Histopatológicos.....	27
5. Momentos de avaliação e sacrifício.....	27
6. Metodologia utilizada para a obtenção de parâmetros clínicos e laboratoriais.....	28
7. Técnicas utilizadas.....	29
7.1. Pré-operatório.....	29
7.2. Anestesia.....	29
7.3. Procedimentos cirúrgicos realizados.....	30
7.3.1. Técnica cirúrgica no grupo normal manipulado (N).....	32
7.3.2. Técnica cirúrgica no grupo aberto, com drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio (A).....	32
7.3.3. Técnica cirúrgica no grupo ligado (L).....	32
7.3.4. Técnica cirúrgica no grupo submetido à injeção de polímero sintético (I).....	33
7.4. Pós-operatório.....	35

8. Métodos utilizados nas dosagens laboratoriais.....	35
8.1. Dosagens de amilase sérica.....	35
8.2. Dosagens de glicose sanguínea e urinária.....	36
8.3. Dosagens de insulina plasmática.....	36
9. Sacrifício dos animais.....	36
10. Exame macroscópico e histopatológico.....	37
10.1. Exame macroscópico.....	37
10.2. Exame histopatológico.....	37
11. Análise estatística.....	38
RESULTADOS.....	40
1. Quanto aos métodos e técnicas cirúrgicas empregadas.....	41
1.1. Métodos.....	41
1.1.1. Anestesia.....	41
1.1.2. Coleta de dados clínicos em gaiolas individuais.....	42
1.1.3. Coleta de sangue por punção venosa e intracardiaca.....	42
1.2. Técnicas cirúrgicas empregadas.....	43
1.2.1. Identificação do ducto pancreático principal no coelho.....	43
1.2.2. Cateterização do ducto pancreático do coelho.....	43
1.2.3. Preparo e injeção de polímero sintético no ducto pancreático do coelho.....	44
1.2.4. Dificuldades na obtenção de um modelo experimental de drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio do coelho.....	45
2. Evolução clínica.....	46
2.1. Grupo normal manipulado (N).....	46
2.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A).....	46
2.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L).....	47
2.4. Grupo submetido à obliteração ductal com polímero sintético (I).....	47
3. Exames laboratoriais.....	52
3.1. Grupo normal manipulado (N).....	52
3.1.1. Amilase sanguínea.....	52
3.1.2. Glicose sanguínea, glicose urinária e insulina plasmática.....	52
3.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A).....	53
3.2.1. Amilase sanguínea.....	53
3.2.2. Glicose sanguínea, glicose urinária e insulina plasmática.....	53
3.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L).....	54

3.3.1. Amilase sangüínea.....	54
3.3.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática.....	54
3.4. Grupo submetido à obliteração ductal com polímero sintético (I).....	54
3.4.1. Amilase sangüínea.....	54
3.4.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática.....	55
4. Estudo anatomopatológico macroscópico.....	60
4.1. Grupo normal manipulado (N).....	60
4.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A).....	60
4.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L).....	62
4.4. Grupo com obliteração ductal com polímero sintético (I).....	63
5. Estudo histopatológico.....	66
5.1. Grupo normal manipulado (N).....	66
5.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A).....	66
5.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L).....	70
5.4. Grupo com obliteração ductal com polímero sintético (I).....	73
DISCUSSÃO.....	76
1. Quanto aos animais utilizados.....	77
2. Quanto aos métodos e técnicas utilizadas.....	78
2.1. Anestesia.....	78
2.2. Coleta e avaliação de dados clínicos e metabólicos em coelhos.....	78
2.3. Técnicas cirúrgicas empregadas.....	79
2.3.1. A realização do grupo simulado.....	79
2.3.2. A drenagem ductal livre na cavidade peritoneal.....	81
2.3.3. A ligadura do ducto pancreático.....	84
2.3.4. A obliteração do ducto pancreático com prolamina e outros polímeros.....	86
2.3.5. A experiência com o uso de polímeros sintéticos no tratamento das doenças pancreáticas.....	91
2.3.6. A experiência com o uso de polímeros sintéticos na prevenção de fistulas pancreáticas.....	93
2.3.7. A experiência com o uso de polímeros sintéticos na abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos.....	95
3. Quanto à evolução clínica.....	104
4. Quanto aos exames laboratoriais.....	107
4.1. A amilase sangüínea.....	109
4.2. A glicose sanguínea e urinária, e os níveis de insulina plasmática.....	111
4.2.1. O grupo aberto.....	112

4.2.2. A ligadura do ducto pancreático.....	115
4.2.3. A obliteração ductal com polímero sintético.....	116
5. Quanto ao estudo anatomopatológico.....	122
5.1. Quanto aos achados anatomopatológicos dos grupos aberto e ligado.....	124
5.2. Quanto aos achados anatomopatológicos do grupo ocluído com polímero sintético.....	126
CONCLUSÕES.....	130
RESUMO.....	133
SUMMARY.....	136
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	139
APÊNDICE.....	164

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Punção de uma das veias auriculares do coelho para anestesia.	30
Figura 2	Detalhes da abertura da cavidade abdominal do coelho. A – secção da pele na linha média; B – exposição das vísceras abdominais.	31
Figura 3	Detalhes do fechamento da laparotomia no coelho. A – síntese do peritônio e plano músculo-aponeurótico; B – síntese da pele.	31
Figura 4	Identificação do pâncreas no mesentério duodenal (A) e da desembocadura do ducto pancreático no duodeno (B).	33
Figura 5	Detalhes da cateterização do ducto pancreático e da fixação da sonda no interior do ducto. Observe a extremidade distal do cateter deixada 1cm para fora do ducto.	34
Figura 6	Detalhe da secção distal do ducto pancreático entre duas ligaduras.	34
Figura 7	Detalhes da obliteração ductal com polímero sintético. A – início da injeção do polímero; B – término da injeção do polímero. Observe as manchas brancas intra-ductais.	35
Figura 8	Médias e desvios-padrão do peso corporal, em gramas, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	49
Figura 9	Médias e desvios-padrão da ingestão hídrica, em ml/24h, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	50
Figura 10	Medianas e variações interquartílicas da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	51
Figura 11	Médias reconvertidas e desvios-padrão da amilase sangüínea, em UA/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	56
Figura 12	Médias e desvios-padrão da glicemia, em mg/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	57
Figura 13	Médias reconvertidas e desvios-padrão da glicose urinária, em mg/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	58
Figura 14	Médias e desvios-padrão da insulina plasmática, em microunidades por mililitro, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.	59

Figura 15	Grupo aberto: detalhe de uma cânula totalmente envolvida por fibrose, em um animal sacrificado com 90 dias (A); dilatação ductal a montante da fibrose no pâncreas de um animal sacrificado com 180 dias (B).	61
Figura 16	Grupo ligado: detalhes da dilatação ductal gravíssima observada em pâncreas de coelhos sacrificados com 180 dias.	63
Figura 17	Grupo injetado: detalhe do pâncreas de um animal sacrificado com 180 dias sem qualquer vestígio do polímero sintético.	65
Figura 18	Estrutura histológica do pâncreas de um animal normal manipulado, sacrificado com 90 dias de seguimento. Observe as glândulas e as ilhotas pancreáticas preservadas (HE 100x).	66
Figura 19	Grupo aberto (28 dias): Acentuada pancreatite crônica, com fibrose peri-ductal e dilatação – HE 100X.	69
Figura 20	Grupo aberto (6 meses): Intensa dilatação ductal com fibrose peri-ductal e lipomatose. Observe a completa destruição do parênquima exócrino, com grupos de ilhotas preservadas (setas) – HE 100X.	69
Figura 21	Grupo ligado (7 dias): Pancreatite aguda focal, com exuberante reação inflamatória granulomatosa de corpo estranho, em torno do fio de sutura. – HE 100X.	72
Figura 22	Grupo ligado (6 meses): Dilatação ductal intensa com fibrose peri-ductal. Observe a completa destruição do parênquima exócrino e endócrino da glândula – HE 100X.	72
Figura 23	Grupo ligado (28 dias): Dilatação ductal com fibrose peri-ductal, com inflamação acinar crônica e lipomatose – HE 100X.	73
Figura 24	Grupo injetado (7 dias): Pancreatite crônica intensa com acúmulo de material necro-proteináceo e hemático no interior do ducto pancreático – HE 100X.	75
Figura 25	Grupo injetado (28 dias): Dilatação ductal com fibrose peri-ductal e acúmulo de material necro-proteináceo na luz do ducto. O acometimento é restrito ao ducto pancreático – HE 100X.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação do peso, em gramas, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	49
Tabela 2	Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da ingestão hídrica, em mililitros/24h, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	50
Tabela 3	Medianas, semi-amplitudes interquartílicas e valores mínimos e máximos da ingestão alimentar, em gramas/12h, segundo grupos e momentos de sacrifício e os resultados dos testes estatísticos.	51
Tabela 4	Médias reconvertidas, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da amilase sérica, em Unidades Amilolíticas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	56
Tabela 5	Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da glicemia, em miligramas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	57
Tabela 6	Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da glicose urinária, em miligramas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	58
Tabela 7	Médias reconvertidas, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da insulina plasmática, em microunidades por mililitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.	59
Tabela 8	Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático aberto e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	61
Tabela 9	Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático ligado e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	63
Tabela 10	Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático obliterado por polímero sintético e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	65
Tabela 11	Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático aberto e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	68
Tabela 12	Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático ligado e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	71

Tabela 13	Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático obliterado por polímero sintético e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.	74
Tabela 14	Incidência de fístula pancreática em cirurgias do pâncreas utilizando polímeros, segundo autores.	95
Tabela 15	Avaliação da função endócrina de enxertos pancreáticos com oclusão do ducto pancreático com polímero sintético, segundo os seus autores.	119
Tabela I	Grupo normal manipulado (N): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.	166
Tabela II	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.	167
Tabela III	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.	168
Tabela IV	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da amilase sangüínea, em unidades amilolíticas/dL, nos vários momentos estudados.	169
Tabela V	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	170
Tabela VI	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	171
Tabela VII	Grupo normal manipulado (N): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.	172
Tabela VIII	Grupo aberto (A): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.	173
Tabela IX	Grupo aberto (A): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.	174
Tabela X	Grupo aberto (A): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.	175
Tabela XI	Grupo aberto (A): valores individuais da amilase sangüínea, em Unidades Amilolíticas/dL, nos vários momentos estudados.	176
Tabela XII	Grupo aberto (A): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	177
Tabela XIII	Grupo aberto (A): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	178
Tabela XIV	Grupo aberto (A): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.	179

Tabela XV	Grupo ligado (L): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.	180
Tabela XVI	Grupo ligado (L): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.	181
Tabela XVII	Grupo ligado (L): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.	182
Tabela XVIII	Grupo ligado (L): valores individuais da amilase sangüínea, em Unidades Amilolíticas/dl, nos vários momentos estudados.	183
Tabela XIX	Grupo ligado (L): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	184
Tabela XX	Grupo ligado (L): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	185
Tabela XXI	Grupo ligado (L): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.	186
Tabela XXII	Grupo injetado (I): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.	187
Tabela XXIII	Grupo injetado (I): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.	188
Tabela XXIV	Grupo injetado (I): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.	189
Tabela XXV	Grupo injetado (I): valores individuais da amilase sangüínea, em Unidades Amilolíticas/dl, nos vários momentos estudados.	190
Tabela XXVI	Grupo injetado (I): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	191
Tabela XXVII	Grupo injetado (I): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.	192
Tabela XXVIII	Grupo injetado (I): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.	193

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

a.C. – antes de Cristo

d.C. – depois de Cristo

et al. – e colaboradores

M₀, M₁, M₂, M₃, M₄, M₅ – respectivamente os períodos de avaliação ou sacrifício executados no início do experimento e, depois, com 7, 14, 28, 90 e 180 dias de seguimento.

h – relativo à(s) hora(s)

Fig(s). – figura(s)

mg – miligramas

g – gramas

kg – quilogramas

% – relativo à porcentagem

ml – mililitros

dL – decilitros

l – litros

nm – nanômetros

H.E. – Hematoxilina & Eosina

mm – milímetros

cm – centímetros

N, A, L, I – respectivamente, as referências aos grupos experimentais com o ducto pancreático normal (manipulado), aberto, ligado e injetado com polímero sintético.

UA – Unidades Amilolíticas

μU – microunidades

(-), (+), (++) , (+++) , (++++) – relativo à ausência (-) ou à intensidade do achado, respectivamente, leve, moderada, grave, gravíssima.

>, <, >, < – respectivamente, maior, menor, maior ou igual, menor ou igual.

P.O. – relativo ao pós-operatório

PSR – transplante pancreático realizado simultaneamente com o rim

PI – transplante pancreático isolado

IPTR – relativo ao Registro Internacional de Transplante Pancreático

ACS – relativo ao Colégio Americano de Cirurgiões

NIH – relativo ao Instituto Nacional de Saúde dos USA

PABA - relativo ao ácido paraminobenzóico

GTT - relativo ao Teste de Tolerância a Glicose

Introdução

INTRODUÇÃO

Em que pesem os avanços científicos e o aperfeiçoamento da técnica operatória, o tratamento cirúrgico das patologias do pâncreas, particularmente as ressecções e as derivações pancreáticas, ainda acompanham-se de altas taxas de morbidade e mortalidade (GALL et al., 1981; ANDRÉN-SANDBERG & IHSE, 1983; AMMANN et al., 1984; HOWARD, 1987; HOWARD, 1997).

A mortalidade associada às ressecções pancreáticas, seguidas ou não de anastomoses, atinge índices que chegam até 20% (WARREN, 1969; ROHNER & SPILIOPOULOS, 1970; HOLLENDER, 1977), sendo a fistula pancreática responsável por uma taxa de morbidade que oscila entre 5 e 15% das pancreatectomias (GEBHARDT & STOLTE, 1978; HOWARD, 1997).

As derivações pancreatojejunais exclusivas, sem ressecção pancreática, também acompanham-se de elevados índices de morbidade que variam entre 7 e 30% (SAUVANET & BELGHITI, 1999), sendo novamente a fistula pancreática, com ou sem infecção secundária, a complicação mais freqüente, presente em 8 a 17% das derivações (PETRONIO et al., 1977; HOLLENDER, 1977).

A morbidade relacionada aos efeitos danosos da secreção exócrina do pâncreas também está presente nas derivações pancreatojejunais, e nas derivações para o trato urinário de pacientes submetidos ao transplante pancreatoduodenal heterotópico, com finalidade terapêutica do Diabetes Mellitus tipo 1.

Cerca de 20% dos pacientes submetidos à drenagem exócrina de enxertos pancreáticos para a bexiga urinária, necessitam de conversão cirúrgica para o intestino, em razão de complicações decorrentes da ação do suco pancreático sobre o epitélio vesical (SUTHERLAND et al., 2001). Dentre as complicações mais freqüentes

destacam-se a fistula duodeno-vesical, a infecção recorrente do trato urinário, a hematúria persistente, a pancreatite por refluxo urinário vesico-pancreático, além de uretrite, estenose de uretra e possíveis alterações displásicas da mucosa vesical.

Pelo exposto, não há na prática gastroenterológica uma técnica segura e eficaz para abordar a drenagem exócrina do pâncreas, sem incorrer em complicações indesejáveis para o paciente.

Assim, a proposição de novas abordagens cirúrgicas para o pâncreas, ou a aplicação de técnicas consagradas, mas colocadas em desuso pelos cirurgiões, em razão de conclusões prematuras ou insuficientemente estudadas, merecem ser melhor avaliadas.

Neste particular, enquadram-se as cirurgias pancreáticas com ligadura do ducto pancreático principal, as oclusões ductais com polímero sintético e a drenagem livre de secreções pancreáticas para a cavidade peritoneal.

Estes procedimentos, antecessores da cirurgia pancreática moderna, cuja prática inicial data do século XIX, através dos ensaios experimentais de CLAUDE BERNARD (1856), PAWLOW (1878) e THIROLOIX (1892), ao nosso ver, oferecem benefícios para o paciente que, no mínimo, recomendariam novas investigações.

Dentre estes benefícios poder-se-ia incluir: simplicidade e praticidade no emprego, menor tempo cirúrgico, menor risco para o paciente, baixos custos hospitalares e, eventualmente, menores índices de complicações.

A ligadura do ducto pancreático principal, utilizada com finalidade terapêutica, foi realizada pela primeira vez, em 1946, por RIENHOFF, em um paciente com pancreatite crônica. Porém, a observação de freqüentes episódios de recidiva da dor e inflamação

da glândula, associados às complicações técnicas do método, como: fibrose, calcificações, recanalização do ducto e a ocorrência de fístulas pancreáticas, vieram a desaconselhar a prática.

Todavia, em uma análise mais detalhada desse procedimento, observa-se que os índices de morbidade associados às ligaduras ductais não diferem dos observados nas cirurgias pancreáticas, com ou sem anastomoses, da era moderna (HOWARD, 1997). Por outro lado, as taxas de mortalidade tardia, observadas com esse método, são relativamente bem menores quando comparadas às ressecções pancreáticas e às derivações (GEBHARDT, 1987).

Ao lado disso, sabe-se, hoje, que o possível fracasso da ligadura ductal na prevenção da dor e dos novos episódios de inflamação da glândula, não pode ser imputado, única e exclusivamente, a esse método, haja vista que, independentemente do tratamento utilizado, a pancreatite crônica é uma doença progressiva e de mau prognóstico.

Por outro lado, a atrofia do componente exócrino do pâncreas que se segue à ligadura do ducto pancreático, considerada o mecanismo precípua para evitar novos surtos de inflamação da glândula, e a recidiva da dor nas pancreatites crônicas, poderia levar ao comprometimento do componente endócrino do pâncreas e afetar a secreção de insulina. Esta hipótese, se verdadeira, poderia condenar, todavia, a ligadura ductal como um método eficaz para tratar a secreção exócrina de enxertos pancreáticos em pacientes diabéticos.

Porém, essa dúvida jamais foi suficientemente esclarecida na literatura, haja vista as controvérsias e a ausência de estudos clínicos e experimentais bem controlados que demonstrem, a longo

prazo, os reais efeitos da ligadura ductal sobre as ilhotas de Langerhans.

A possibilidade de ocorrência de diabetes em pacientes submetidos à ligadura ductal pancreática, considerada um paradoxo no caso dos transplantes, afetou, contudo, a longevidade do método na prática cirúrgica, derivando as atenções dos pesquisadores para novas modalidades de tratamento da secreção exócrina dos enxertos pancreáticos.

Foi então que LITTLE, em 1977, apresentou um polímero artificial, capaz de obliterar temporariamente o ducto pancreático principal e os mais finos canalículos do pâncreas, supostamente capaz de solucionar os problemas técnicos associados às ligaduras ductais, sem causar diabetes.

Assim, motivados por esta proposta inovadora e pelo “boom” dos transplantes pancreáticos, após o surgimento da Ciclosporina A, em 1972, vários cirurgiões passaram a utilizar a injeção de polímeros sintéticos no ducto pancreático principal, no afã de solucionar os problemas advindos da secreção exócrina, tanto na abordagem terapêutica das doenças cirúrgicas do pâncreas (GEBHARDT, 1983; GALL et al., 1989; GALL et al., 1990), como no tratamento exócrino dos enxertos pancreáticos (DUBERNARD et al., 1978; KYRIAKIDES et al., 1979; PAPACHRISTOU et al., 1979).

A principal substância utilizada para a obliteração temporária do ducto pancreático principal é a prolamina, uma solução alcoólica de aminoácidos que se solidifica em meio úmido, e se desintegra naturalmente, sendo absorvida, em média, após 11 dias; tempo suficiente para ocorrer a atrofia do componente exócrino do pâncreas (GEBHARDT & STOLTE, 1978; HORNIG et al., 1987).

GEBHARDT (1983), testando a eficácia da prolamina em 155 pacientes com pancreatite crônica, submetidos à duodenopancreatectomia ou ressecções parciais do pâncreas, reduziu o índice de fístulas pancreáticas para 1%, sem piora da função endócrina do pâncreas ou recidiva dos surtos de pancreatite. O autor, no entanto, relatou um índice de mortalidade tardia nesses pacientes de 12,3%, imputado muito mais à doença de base e suas complicações, do que propriamente às complicações associadas ao uso da prolamina.

As observações de GEBHARDT foram corroboradas pelos relatos de SCHNEIDER, 1987b, que realizou estudos das funções endócrina e exócrina de pacientes com pancreatite crônica e oclusão do ducto pancreático com prolamina, tendo observado atrofia extensa do parênquima exócrino associado à insuficiência enzimática do pâncreas, com estabilização da função endócrina após 18 meses da oclusão ductal.

No entanto, GALL et al., 1990, observaram que a fibrose intersticial que se segue à obliteração ductal por polímero sintético, acaba por resultar em uma fibrose peri e intra-insular das ilhotas de Langerhans que, a longo prazo, dificulta a difusão hormonal entre as células endócrinas e os capilares, levando uma resposta retardada na secreção de insulina pelo pâncreas.

IHSE, 1987, também demonstrou experimentalmente, em ratos, com ductos ligados ou obstruídos por polímero sintético, diminuição acentuada tanto da secreção exócrina como da endócrina do pâncreas, colocando em dúvida a validade dos métodos, como alternativas seguras para o tratamento da secreção exócrina do pâncreas.

As mesmas dúvidas e controvérsias ocorreram com a aplicação da prolamina na oclusão do ducto pancreático de

enxertos realizados em pacientes diabéticos do tipo 1, especialmente em transplantes segmentares do pâncreas (DUBERNARD et al., 1978). Todavia, a experiência com os enxertos pancreáticos com o ducto ocluído (SUTHERLAND et al., 1981; 1981a; HOHNKE et al., 1988) foi substituída pela drenagem exócrina para a bexiga urinária (SOLLINGER et al., 1984) não possibilitando um número suficiente de pacientes com “follow-up” tardios para esclarecer o real papel da oclusão ductal com polímero sintético sobre os componentes exócrino e, principalmente, endócrino do pâncreas; campo aberto, portanto, à novas investigações.

Predestinadamente, a necessidade de se controlar a produção exócrina dos enxertos pancreáticos, função dispensável para os receptores diabéticos, sem afetar os benefícios alcançados com o transplante pancreático no controle da glicemia, motivou a realização de curiosas pesquisas em todo o mundo.

Assim, partindo da presunção de que o pâncreas produz a maior parte de suas enzimas na forma inativa, e que a ativação das mesmas, depende de fatores hormonais e locais, ligados às secreções digestivas e ao pH no meio duodenal, aventou-se a possibilidade de deixar o ducto pancreático aberto na cavidade abdominal, drenando as secreções do pâncreas, diretamente no peritônio, para serem absorvidas.

Esta técnica, aparentemente inusitada, mostrou-se eficaz no homem (SUTHERLAND et al., 1979) e em experimentos com cães (SUTHERLAND et al., 1980), com baixo índice de complicações, ligadas, nas eventualidades em que ocorreram, à peritonite química e infecção. Estes bons resultados experimentais estimularam novas aplicações do método em pacientes diabéticos submetidos ao transplante segmentar de pâncreas, entre os anos de 1978 e 1980; porém, as experiências não prosperaram porque metade dos

pacientes desenvolveu peritonite química e teve os seus enxertos removidos. Curiosamente, na outra metade, os pacientes evoluíram bem cirurgicamente, presumivelmente porque as enzimas permaneceram inativas indefinidamente (SUTHERLAND et al., 1981);

Esta diversidade de respostas com a utilização do método, no entanto, suscita questões acerca do real comportamento da secreção exócrina do pâncreas quando em contato com o peritônio de animais e do próprio homem e, também, acerca dos mecanismos que levam à estimulação enzimática em alguns pacientes, mas não em outros.

Pelo pressuposto, não há até hoje um consenso na literatura, a respeito dos métodos alternativos de tratamento da secreção exócrina do pâncreas, quer seja através da ligadura ductal, livre drenagem ou obliteração do ducto pancreático por polímero sintético, a despeito dos eventuais benefícios advindos dessas abordagens cirúrgicas.

Por essas razões, a presente investigação experimental foi planejada para responder, através de um estudo controlado, a longo prazo, o verdadeiro papel dessas três técnicas, sobre os componentes exócrino e endócrino do pâncreas, tendo como controles clínico, laboratorial e histopatológico, animais sadios de mesma idade e igual período de seguimento, apenas manipulados cirurgicamente.

Objetivos

OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos da ligadura, livre drenagem para o peritônio e obliteração do ducto pancreático com polímero sintético sobre:

- 1) A evolução clínica de coelhos, incluindo a avaliação do estado geral dos animais, atividade, apetite, evolução da curva ponderal e valores da ingestão hídrica e alimentar;
- 2) Os níveis de amilase sangüínea, glicose sangüínea, glicose urinária e valores da insulina plasmática;
- 3) Os achados macro e microscópicos do pâncreas, incluindo a análise do parênquima pancreático, das glândulas exócrinas, do sistema ductal e das ilhotas de Langerhans.

Revisão da Literatura

REVISÃO DA LITERATURA

No presente capítulo, optamos por uma revisão crítica dos principais trabalhos científicos que tiveram implicações com a pesquisa realizada, ou que foram importantes para o entendimento da evolução histórica da abordagem cirúrgica do pâncreas, no que tange à drenagem exócrina e suas implicações.

1. As primeiras descobertas e experiências acerca da anatomia, histologia e importância do pâncreas

Até o século XVII pouco se conhecia sobre a anatomia e a fisiologia do pâncreas. De GALENO (129 - 201 d.C.) a VESALIUS (1514 - 1564) ele era visto apenas como uma "*almofada*" de proteção para os grandes vasos do retroperitônio ou, simplesmente, como um órgão de suporte para o estômago. RIOLANO (1580 - 1657) tinha a noção de que o pâncreas absorvia a linfa e a encaminhava para o baço, enquanto BAUHIN (1560-1624) suspeitava que lá "*residia a melancolia*" por abrigar, como um reservatório, "*o suco escuro do baço*". WHARTON (1614 - 1673), por sua vez, supunha que o pâncreas seria um "*depósito para os fluidos nervosos do corpo*".

Esses primeiros relatos sobre o pâncreas, reservada a sua importância histórica, pouco contribuíram para o esclarecimento de sua estrutura anatômica e funcional, como também para a compreensão dos distúrbios patológicos a ele associados.

Embora HOFMANN, em 1641, tivesse notado a existência de um ducto no pâncreas do peru, somente no ano seguinte foi que WIRSUNG (1642) deu maior importância ao fato, tendo feito a primeira descrição anatômica pormenorizada do ducto pancreático e do sistema ductal do pâncreas do cão. Na oportunidade, este pesquisador confeccionou um molde dos ductos pancreáticos em

cobre, e elaborou uma ilustração que fora enviada ao seu professor, RIOLANO, para que o mesmo a interpretasse. Ironicamente, WIRSUNG foi assassinado em uma noite, em Pádua, antes que RIOLANO pudesse admitir alguma mudança em seus conceitos sobre o pâncreas. Por esta razão, a descoberta de WIRSUNG ficou no esquecimento por 22 anos, até ser reverenciada como um marco dos estudos anatômicos sobre o pâncreas.

Em 1664, DE GRAAF, um jovem médico belga, identificou o ducto pancreático, e realizou as primeiras experiências sobre a função exócrina do pâncreas, ao canular e desviar o suco pancreático do cão, através da parede abdominal. DE GRAAF constatou que o suco pancreático era capaz de digerir alimentos, através de uma atividade fermentativa. Infelizmente, suas experiências não progrediram, pois morreu prematuramente.

Em 1683, BRÜNNER executou as primeiras ressecções do pâncreas, em cães, tendo concluído que o pâncreas não era um órgão vital, haja vista que seus animais tornavam-se doentes mas rapidamente recuperavam-se. Porém, BRÜNNER desconhecia a anatomia do pâncreas do cão, e ressecara apenas o lobo dorsal da glândula, deixando o lobo ventral. Suas falsas deduções, todavia, relegando o pâncreas a um órgão sem muita importância, atrasaram as pesquisas sobre o órgão por quase 150 anos.

No início do século XIX, as ilhotas pancreáticas foram notadas pela primeira vez em peixes, por BROCKMAN, tendo sido inicialmente referenciadas como que *"enclausuradas no interior do tecido exócrino do pâncreas"*. Porém, coube a PAUL LANGERHANS, em 1869, a descrição completa dessas células em pâncreas de mamíferos, tendo a elas atribuído a seguinte descrição: *"Seu conteúdo é inteiramente homogêneo, brilhante e livre de quaisquer grânulos; o núcleo é pálido e de tamanho médio (...). Estas células estão*

localizadas umas ao lado das outras, com uma distribuição característica no parênquima da glândula (...). Isto é, estão agrupadas juntas em pequenos agrupamentos circulares, distribuídos em intervalos regulares no corpo da glândula (...)". A descoberta, por sugestão do cientista francês EDOUARD LAGUESSE (1893), rendeu-lhe a homenagem de ver batizado o conjunto de células, assim descrito, de "*ilhotas de Langerhans*".

2. O pâncreas como sede de doenças

Apesar do relativo conhecimento da anatomia e da estrutura histológica do pâncreas até esta época, somente algumas observações científicas aventavam a possibilidade de relação do pâncreas com as doenças pancreáticas. Em 1856, CLAUDE BERNARD observou que a injeção de gordura no ducto pancreático causava uma inflamação da glândula, seguida de necrose e hemorragia. Suas observações também estimularam pesquisas sobre o componente endócrino do pâncreas (POPPER, 1868; BOUCHARDAT, 1875; LANCEREAUX, 1877) quando se levantou pela primeira vez a hipótese de relação causal entre doença do pâncreas e diabetes; fato confirmado definitivamente mais tarde por VON MERING & MINKOWSKI, em 1889.

Esses dois pesquisadores, que trabalharam em Estrasburgo no período de 1880 a 1895, realizaram com sucesso a total extirpação do pâncreas do cão, tendo produzido uma doença acompanhada de grande ingestão de água e perdas excessivas de urina, a qual denominaram de diabetes pancreático.

VON MERING & MINKOWSKI não só colaboraram para o esclarecimento definitivo de que o pâncreas estava diretamente implicado no surgimento do diabetes, uma doença descrita desde os antigos papiros egípcios (EGYPTIAN PAPIRUS EBERS – 1500 a. C.), como

também se notabilizaram pela transcendência ao seu tempo, ao demonstrar que o auto-transplante do processo uncinado vascularizado, para o subcutâneo do cão, prevenia temporariamente a morte por diabetes, após a remoção cirúrgica do pâncreas remanescente (MINKOWSKI, 1892, 1893).

Da leitura do Semanário das Clínicas de Berlim, de fevereiro de 1892, depreende-se que MINKOWSKI foi a primeira pessoa a tentar a cura do diabetes através do transplante de pâncreas. Em seu manuscrito escreveu: *"Nossos primeiros estudos sobre a ausência de diabetes, após a simples ligadura do ducto excretor do pâncreas, como também com a extirpação parcial do mesmo, já haviam nos convencido de que o diabetes não poderia estar relacionado a nenhum trauma adjacente ou qualquer influência nervosa, nem pelo distúrbio na secreção de sucos pancreáticos, nem pela retenção de qualquer substância excretada pelo pâncreas. Mas ainda, poderia estar somente relacionada à falha de uma função particular do pâncreas, uma função que fosse absolutamente necessária para o uso normal de açúcar no corpo (...) Recentemente, levei adiante várias experiências com o objetivo de justificar esta opinião de maneira convincente. De fato consegui transplantar partes do pâncreas para um local fora da cavidade abdominal em vários cães e assim prevenir o desenvolvimento do diabetes após a remoção da parte da glândula remanescente na cavidade abdominal (...) Somente após a subsequente remoção desta parte do pâncreas que estava instalada sob a pele do abdômen foi que a excreção de açúcar alcançou sua intensidade plena".*

Paradoxalmente, porém, embora MINKOWSKI e outros estudiosos que viveram no final do século XIX e início do século XX (LAGUESSE, 1893; OPIE, 1901;SSOBOLEW, 1902; ALLAN, 1903) suspeitassem de que as células endócrinas do pâncreas deveriam produzir uma substância

capaz de reduzir as taxas de açúcar no sangue, eles desconheciam a existência da insulina, que só viria a ser descoberta por BANTING & BEST, em 1921.

3. A ação deletéria da secreção exócrina do pâncreas e o seu controle pela ligadura do Wirsung

O período que precedeu a aplicação clínica da insulina, e o uso de extratos mais purificados dessa substância (BANTING et al., 1922) foi de fundamental importância para o reconhecimento da ação deletéria da secreção exócrina do pâncreas na morbidade associada às ressecções pancreáticas, e na sobrevivência de transplantes de fragmentos de tecido pancreático, no que se refere à presença de fístulas e infecções (THIROLOIX, 1892; SCHULTZE, 1900; SSOBOLEW, 1902).

Embora antiga, a preocupação com os efeitos danosos da secreção pancreática persistem até hoje, tanto na abordagem clínica e cirúrgica das patologias pancreáticas, como na realização dos transplantes vascularizados do pâncreas da era moderna.

Por conseguinte, as tentativas de neutralizar o poder nocivo do suco pancreático, ou de demonstrar a importância da função endócrina do pâncreas na manutenção da normoglicemia, através de ligadura, oclusão ou injeção de substâncias no interior do ducto pancreático principal, datam de aproximadamente 150 anos.

Em 1856, como mencionamos, CLAUDE BERNARD injetou gordura no ducto pancreático de cães que desenvolveram pancreatite aguda; experiência repetida por THIROLOIX, em 1892, com óleo, e por MINKOWSKI no mesmo ano, utilizando cera, tendo estes dois últimos pesquisadores observado uma atrofia da parte exócrina do pâncreas.

A exclusão da parte exócrina do pâncreas, através da ligadura do ducto pancreático, também foi sugerida por PAWLOW, em 1878, como um método seguro para o fechamento do canal pancreático, e que através da qual poder-se-ia obter uma atrofia das glândulas exócrinas do pâncreas, tornando impossível uma inflamação pancreática futura.

Embora acompanhada de freqüentes complicações, tais como: recanalizações, fistulas e infecções, a ligadura do ducto pancreático ainda foi muito utilizada até o final da década de 30, especialmente em auto/heteroenxertos de segmentos do pâncreas, objetivando o tratamento do diabetes experimental do cão e de outros animais (LUISADA, 1927; BRANCATI, 1929; SELVAGGI, 1936). Porém, a partir desta época, as ligaduras do ducto pancreático passaram a ser desaconselhadas, em razão da possibilidade de comprometimento do componente endócrino do pâncreas, a longo prazo, pela atrofia e fibrose da glândula.

Tal possibilidade, contudo, permanece interrogada na literatura médica até hoje, haja vista os relatos favoráveis (RIENHOFF, 1946; HULQUIST & THORELL, 1963; MACK et al., 1968; ORLOFF et al., 1975; BREKKE et al., 1980, 1981) e contrários à utilização da ligadura ductal (EDSTROM & FALKMER, 1968; RAUSIS et al., 1970), como uma forma de tratar a drenagem exócrina do pâncreas. Por esta razão, uma série de métodos foi proposta a partir de então, no intuito de encontrar uma técnica capaz de resolver, ao mesmo tempo, a morbidade relacionada às ressecções pancreáticas, e aos novos surtos de inflamação da glândula, principalmente nas pancreatites crônicas, e ainda, não afetar a sobrevivência e a função endócrina de enxertos pancreáticos ou de remanescentes pancreáticos.

Dentre essas proposições, testadas tanto no campo clínico, como experimental, estão incluídas: a drenagem exócrina para o exterior,

através de uma duodenostomia cutânea (LILLEHEI et al., 1970), as derivações pancreatojejunais (DICKERMAN et al., 1975), a drenagem livre do ducto pancreático para a cavidade peritoneal (SUTHERLAND et al., 1979), a obliteração ductal com polímeros sintéticos (LITTLE, 1977; DUBERNARD et al., 1978; GEBHARDT, 1983; GALL et al., 1989; 1990), as derivações para o trato urinário (GLIEDMAN et al., 1973; SOLLINGER et al., 1984; SUTHERLAND et al., 1985), a administração da somatostatina e octreotide (FRIESS et al., 1996; CAVALINI & FRULLONI, 2001; LI-LING & IRVING, 2001), além de outras técnicas de interesse específico para os enxertos pancreáticos, como: irradiação direta (MERKEL et al., 1968), a administração de glucagon e esteróides (KYRIAKIDES et al., 1979) e o uso de substâncias com efeito anti-enzimático (CASTELLANOS et al., 1975).

4. A drenagem ductal livre para o peritônio

A drenagem livre do ducto pancreático para a cavidade peritoneal, de particular interesse no presente trabalho, foi primeiro proposta pelo grupo de Minneapolis, USA, para solucionar a morbidade relacionada à drenagem exócrina de enxertos pancreáticos segmentares. Após experiência bem-sucedida em um caso clínico (SUTHERLAND et al., 1979) estes pesquisadores realizaram um experimento em cães, comparando a evolução clínica e os aspectos técnicos ligados à injeção de prolamina no ducto pancreático principal de animais submetidos ao transplante segmentar do pâncreas, tendo como controles animais transplantados, cujos ductos foram deixados com drenagem livre no peritônio (SUTHERLAND et al., 1980).

Os resultados uniformemente bem-sucedidos, e os baixos índices de complicações obtidos com ambas as técnicas, motivaram esses pesquisadores a utilizar também a drenagem ductal livre em novos

casos clínicos (SUTHERLAND et al., 1980). Esta proposta era baseada na capacidade do peritônio de absorver secreções pancreáticas, primariamente inativas, sem a ocorrência de peritonite química.

Infelizmente, porém, os bons resultados obtidos no primeiro caso e em animais, com a drenagem ductal livre, não foram integralmente reproduzidos nos casos seguintes, haja vista a ocorrência de peritonite química em 50% dos pacientes transplantados. Por esta razão a técnica foi abandonada, sem responder, no entanto, por que a drenagem ductal livre se comporta diferentemente em homens e animais, e por que nos primeiros, a peritonite inexistia em metade dos pacientes.

5. A oclusão do ducto pancreático com polímeros sintéticos

Desde a proposta inicial de LITTLE, 1977, as substâncias sintéticas, de polimerização rápida também passaram a ser bastante utilizadas na obliteração do ducto pancreático, com os seguintes objetivos: 1) induzir atrofia do pâncreas exócrino, e tratar as crises de reagudização das pancreatites crônicas (CAVUOTI et al., 1988); 2) resolver o problema da drenagem exócrina dos enxertos pancreáticos (ILLNER et al., 1988); 3) proteger anastomoses em pancreatojejunosomias em Y de Roux (GALL et al., 1989); e 4) diminuir o índice de fístulas pancreáticas nas resseções parciais do pâncreas (KONISHI et al., 1995; SAUVANET & BELGHITI, 1999).

GEBHARDT & STOLTE, 1978; STOLTE et al., 1980 foram uns dos primeiros a testar, em animais, a obliteração do ducto pancreático com polímero sintético, com o objetivo de desenvolver um novo método capaz de tratar a dor e as crises recidivantes de pancreatite, em pacientes com pancreatite crônica. Uma das razões para a proposta desses autores é que, naquela época, a pancreatectomia total era comumente usada para tratar as formas graves de

pancreatite crônica. Todavia, as conseqüências endócrino-metabólicas das ressecções totais do pâncreas eram de tamanha proporção que poucos pacientes sobreviviam por longos períodos de tempo; assim mesmo, às custas de inúmeras hospitalizações e precária qualidade de vida.

GEBHARDT preocupava-se, também, em propor um método que excluísse a parte exócrina do pâncreas mas que, ao mesmo tempo, fosse capaz de preservar funcionalmente as ilhotas de Langerhans. Esta, porém, é a questão não muito clara na literatura até hoje, a despeito dos resultados bem-sucedidos deste e de outros pesquisadores em homens e animais (GEBHARDT, 1987; SCHNEIDER et al., 1985).

Na prática clínica a oclusão ductal pancreática com polímero sintético pode ser realizada, isoladamente, por meio da injeção transpapilar do Wirsung, tanto cirúrgica, como endoscopicamente, como combinada com a ressecção parcial do pâncreas. O prospecto de "cura" do paciente com pancreatite crônica, sem necessitar de cirurgia, e com a simples oclusão endoscópica do Wirsung, pareceu ser, àquela época, a opção mais fascinante.

Infelizmente, o próprio GEBHARDT e outros (ROSCH et al., 1979; SCHNEIDER et al., 1985) observaram que a experiência, a longo prazo, tanto com a oclusão endoscópica, como com a cirúrgica, sem ressecção pancreática, são limitadas a uma pequena porcentagem de pacientes, e ainda acompanhadas de inúmeras complicações, tais como: estenose do ducto biliar comum, formação de cálculos no ducto pancreático, formação de cistos pancreáticos, úlceras duodenais, e manutenção do quadro doloroso por extensa destruição e freqüente degeneração cística da cabeça do pâncreas.

Por outro lado, baseados na constatação de que praticamente todos os pacientes com pancreatite crônica, submetidos a duodenopancreatectomia parcial (cirurgia de Whipple) evoluem para insuficiência exócrina do pâncreas, independentemente da cirurgia, em média 60 meses após o procedimento, SCHNEIDER et al., 1988, mostraram, num estudo prospectivo com 23 pacientes, que a associação entre a cirurgia de Whipple e a oclusão intraoperatória do ducto de Wirsung, com polímero sintético, poderia oferecer melhores resultados, em relação às taxas de recidiva da dor e dos surtos de pancreatite, quando comparado à cirurgia isolada, sem implicar em disfunção endócrina para os pacientes, num seguimento de mais de três anos.

Esses achados favoráveis, no entanto, são colocados em dúvida por vários autores que sustentam que a fibrose progressiva do órgão, determinada pela oclusão ductal, inevitavelmente conduz à atrofia das células endócrinas do pâncreas, e causa diabetes (EKBERG et al., 1988). Outros autores, inclusive, acreditam que o uso combinado da oclusão ductal com polímero sintético no tratamento cirúrgico da pancreatite crônica deve ser reavaliado por causa dos efeitos deletérios do produto sobre a microcirculação, o que torna o tecido exócrino mais suscetível à inflamação aguda e à necrose pancreática (PLUSCZYK et al., 2001).

Essas controvérsias acerca das vantagens e desvantagens do uso de polímeros sintéticos na oclusão ductal pancreática, também vêm sendo vivenciadas pelos pesquisadores, desde 1978, no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1, através do transplante pancreático.

DUBERNARD et al., 1978, foram os primeiros pesquisadores a propor, na França, um novo método de preparação de enxertos pancreáticos segmentares para transplante, usando inicialmente cães e, depois, o homem. A experiência pioneira de DUBERNARD foi

seguida por vários estudos em outros centros europeus (EKBERG et al., 1988; HOHNKE et al., 1989) e nos Estados Unidos (SUTHERLAND, 1984).

Porém, as peculiaridades inerentes ao transplante pancreático, como: as diferentes abordagens do ducto pancreático, a progressiva substituição dos transplantes segmentares pelos transplantes totais do pâncreas com o duodeno, e a diversidade de resultados do procedimento, fizeram com que a injeção ductal com polímero sintético fosse perdendo lugar para técnicas que possibilitassem o monitoramento das secreções pancreáticas para o controle da rejeição, como a drenagem exócrina para a bexiga urinária (SOLLINGER et al., 1984), ou que prescindissem do controle dessas secreções, para o diagnóstico de rejeição, como no caso dos transplantes duplos de pâncreas e rim.

Enquanto durarem, porém, experiências européias, em sua grande maioria (DUBERNARD et al., 1978; KYRIAKIDES et al., 1979; LAND & LANDGRAF, 1983), são unânimes em afirmar que a oclusão ductal, com polímero sintético, é um método excelente para a abordagem da secreção exócrina do enxerto, sem comprometer a sua função endócrina. Esta última asserção, todavia, como o tratamento da pancreatite crônica por este método, têm merecido na literatura clínica ou experimental, os mesmos questionamentos (EKBERG et al., 1988; WEINZIERL et al., 1990).

Material e Métodos

MATERIAL E MÉTODOS

1. Animais utilizados

No presente trabalho foram utilizados 205 coelhos da linhagem Norfolk, adultos, machos, sadios ao exame clínico, pesando, em média, entre 1700 e 2000g, com aproximadamente 2 meses de idade, fornecidos pelo Biotério Central do Campus da UNESP de Botucatu.

2. Grupos experimentais

Os animais foram distribuídos por sorteio em quatro grupos experimentais, assim designados:

Grupo N – constituído de 50 animais sadios, submetidos à cirurgia simulada;

Grupo A – constituído de 50 animais sadios, submetidos à secção distal do ducto pancreático, com livre drenagem da secreção pancreática para o peritônio;

Grupo L – constituído de 50 animais sadios, submetidos à ligadura distal do ducto pancreático;

Grupo I – constituído de 50 animais sadios, submetidos à injeção de prolamina (zein 210mg, amidotrizoato de sódio tetrahidratado 162mg, óleo de semente de papoula 145mg, etanol a 96% 316mg, água para injetáveis 248mg – Ethibloc¹) no ducto pancreático;

Cada grupo experimental foi subdividido, posteriormente, em cinco subgrupos experimentais, com 10 coelhos cada um, para serem sacrificados, respectivamente, com 7, 14, 28, 90 e 180 dias de seguimento.

¹ JOHNSON & JOHNSON Medical NV – Dilbeek, Bélgica

3. Delineamento experimental

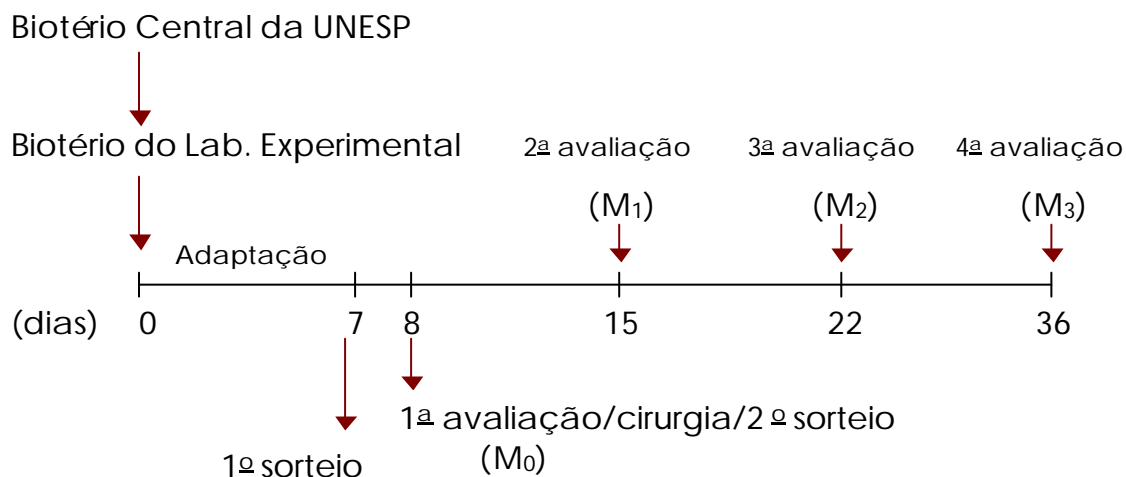
3.1. Adaptação e sorteio dos grupos e subgrupos

Oriundos do Biotério Central da Unesp, os animais foram alojados no Laboratório de Cirurgia Experimental, aos pares, em gaiolas galvanizadas, de 50 x 50 x 50 cm de tamanho, com oferecimento de ração (Nutri-coelho)² e água "ad libitum". Nestas condições, os mesmos permaneceram por um período de adaptação de 7 dias, período em que foram observados e examinados clinicamente, sendo também tratados profilaticamente de verminoses com Mebendazole (25mg/kg de peso/dia), adicionado na água de beber, durante 3 dias. As condições de temperatura, iluminação (noite/dia) e exaustão do ambiente foram controladas artificialmente durante todo o experimento.

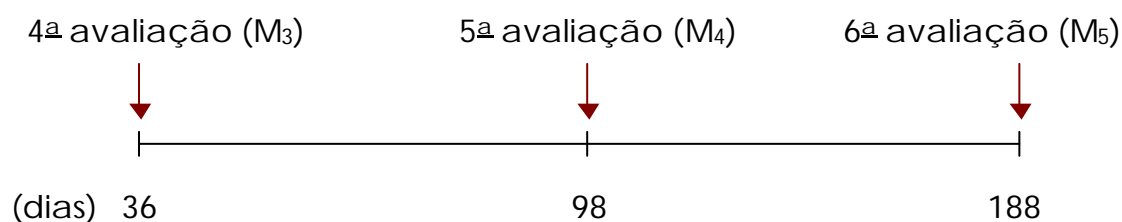
Terminado o período de adaptação, os animais foram identificados e pesados, tendo sido submetidos ao primeiro sorteio para constituição dos quatro grupos experimentais (manipulado, aberto, ligado e injetado), com 50 coelhos cada um.

Dentro dos respectivos grupos experimentais, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico preconizado, no dia seguinte ao sorteio; sendo após a cirurgia novamente sorteados para a definição dos períodos de sacrifício, respectivamente após 7, 14, 28, 90 e 180 dias de seguimento (**Esquemas 1 e 2**).

² Agribrands do Brasil Ltda – Paulínia, SP



Esquema 1 – Seqüência inicial de procedimentos executados com os animais.



Esquema 2 – Seqüência de procedimentos executados no seguimento tardio, respectivamente com 28 dias, 3 e 6 meses de seguimento.

4. Parâmetros analisados

Na presente investigação foram analisados os seguintes parâmetros:

4.1. Clínicos

Observação da atividade, aspecto clínico geral, aspecto da pelagem, apetite e medidas da evolução da curva ponderal, da ingestão hídrica e da ingestão alimentar. Também foi observado o

aspecto das incisões abdominais no que se refere à presença de infecção, deiscência e herniações.

4.2. Laboratoriais

Foram realizadas dosagens da amilase sangüínea, glicose sangüínea de jejum, glicose urinária de 24h e níveis de insulina plasmática.

4.3. Histopatológicos

Todos animais do experimento foram submetidos à necropsia com exame macroscópico de todos os órgãos abdominais e torácicos, com ênfase ao abdome.

Histologicamente foi realizada a análise microscópica do parênquima pancreático, sistema ductal do pâncreas e ilhotas de Langerhans.

5. Momentos de avaliação e sacrifício

Todos os parâmetros clínicos, laboratoriais e histopatológicos, à exceção da dosagem da amilase sangüínea, foram avaliados nos seguintes momentos do experimento:

M₀ – momento inicial, com parâmetros obtidos no dia da cirurgia preconizada;

M₁ – após 7 dias de pós-operatório, imediatamente antes do sacrifício;

M₂ – após 14 dias de pós-operatório, imediatamente antes do sacrifício;

M₃ – após 28 dias de pós-operatório, imediatamente antes do sacrifício;

M₄ – após 90 dias de pós-operatório, imediatamente antes do sacrifício;

M₅ – após 180 dias de pós-operatório, imediatamente antes do sacrifício;

Para a amilase sangüínea, além das avaliações acima discriminadas, também foram realizadas avaliações precoces, após 24 e 48 horas do procedimento cirúrgico.

6. Metodologia utilizada para a obtenção de parâmetros clínicos e laboratoriais

Para a obtenção de parâmetros clínicos e laboratoriais, cada animal do experimento foi avaliado seis vezes, como definido acima. Nestas oportunidades, os animais seguiram uma rotina de procedimentos para a coleta dos dados, que obedeceu a seguinte metodologia:

- a) Colocação dos animais em gaiolas individuais, 24h antes do dia da cirurgia;
- b) Fornecimento de volume conhecido de água durante todo o período de 24h;
- c) Fornecimento de quantidade conhecida de ração durante o período noturno de 12h, sendo que após este, foi retirado toda a alimentação por um período de 12h (jejum de 12 horas);
- d) Determinação ao final do procedimento: do peso animal, em gramas; do volume de água ingerido em 24h, em mililitros; da quantidade de alimento consumido em 12h, em gramas; sendo a diurese de 24h não quantificada por indisponibilidade técnica e de material;
- e) Coleta de uma amostra de 10ml da urina obtida em 24h, para a dosagem da glicose urinária, em miligramas por decilitro;
- f) Coleta, por punção venosa das orelhas (M₀, 1^a e 2^a P.O.) ou punção cardíaca (M₁, M₂, M₃, M₄, M₅), de amostras de sangue para a dosagem de glicose plasmática, em miligramas por

decilitro, após um jejum de 12h, bem como de amilase sangüínea, em Unidades Amilolíticas por decilitro e insulina plasmática, em microunidades por mililitro.

7. Técnicas utilizadas

7.1. Pré-operatório

No período pré-operatório todos os coelhos foram mantidos em jejum alimentar de 12 horas, sendo liberada apenas a água. No pré-operatório imediato, todos os animais também receberam antibioticoterapia profilática, utilizando a cefazolina (Kefazol)³, na dose de 50mg/kg de peso, administrada por via intramuscular.

7.2. Anestesia

Para a realização dos procedimentos cirúrgicos e o sacrifício dos animais, foi utilizada a anestesia endovenosa com pentobarbital sódico (Hipnol 3%)⁴, na dose de 30mg/kg de peso corporal, utilizando-se uma das veias auriculares (Fig. 1).

³ Eli Lilly do Brasil Ltda. – São Paulo, SP

⁴ CRISTÁLIA – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP

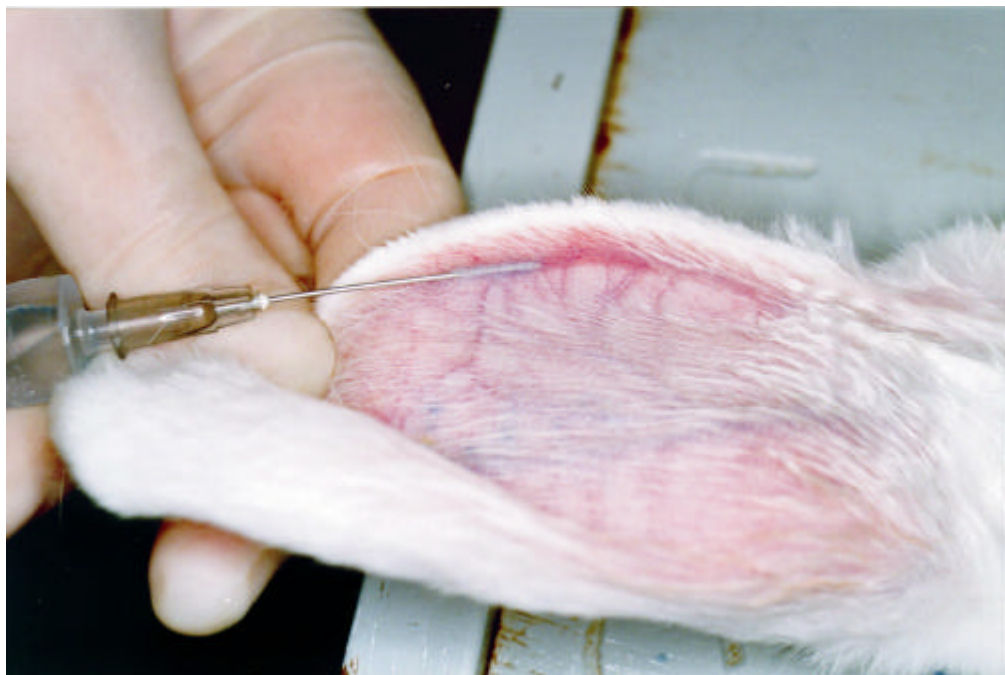


Figura 1 – Punção de uma das veias auriculares do coelho para anestesia.

7.3. Procedimentos cirúrgicos realizados

Após a anestesia, independentemente do tipo de cirurgia a ser realizada, todos os animais foram submetidos à tricotomia ampla do abdome, seguida de anti-sepsia da parede abdominal com álcool iodado a 2%. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados em condições estéreis, incluindo instrumentais, campos operatórios e utensílios de paramentação cirúrgica.

A incisão cirúrgica e a síntese da parede abdominal também foram padronizadas similarmente para os quatro grupos experimentais, consistindo de uma incisão mediana, de aproximadamente 8 cm de extensão, estendendo-se da região supra-umbilical até a região infra-umbilical, interessando primeiramente a pele e o tecido celular subcutâneo e, depois, o plano músculo-aponeurótico e peritônio (Figs. 2A e 2B).

A laparotomia foi fechada na ordem inversa de sua abertura, sendo o peritônio e o plano músculo-aponeurótico fechados em

conjunto, com sutura contínua de Vicryl 3-0⁵ e o subcutâneo e a pele com sutura contínua de Mononylon 4-0⁶ (Figs. 3A e 3B). As peculiaridades técnicas inerentes a cada grupo experimental são descritas a seguir:

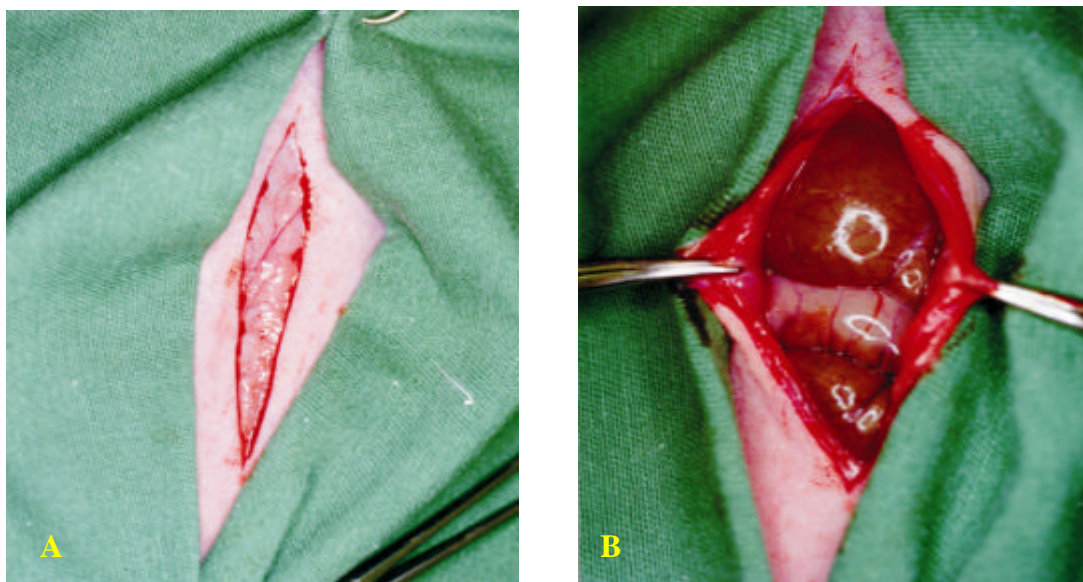


Figura 2 - Detalhes da abertura da cavidade abdominal do coelho. A - secção da pele na linha média; B - exposição das vísceras abdominais.

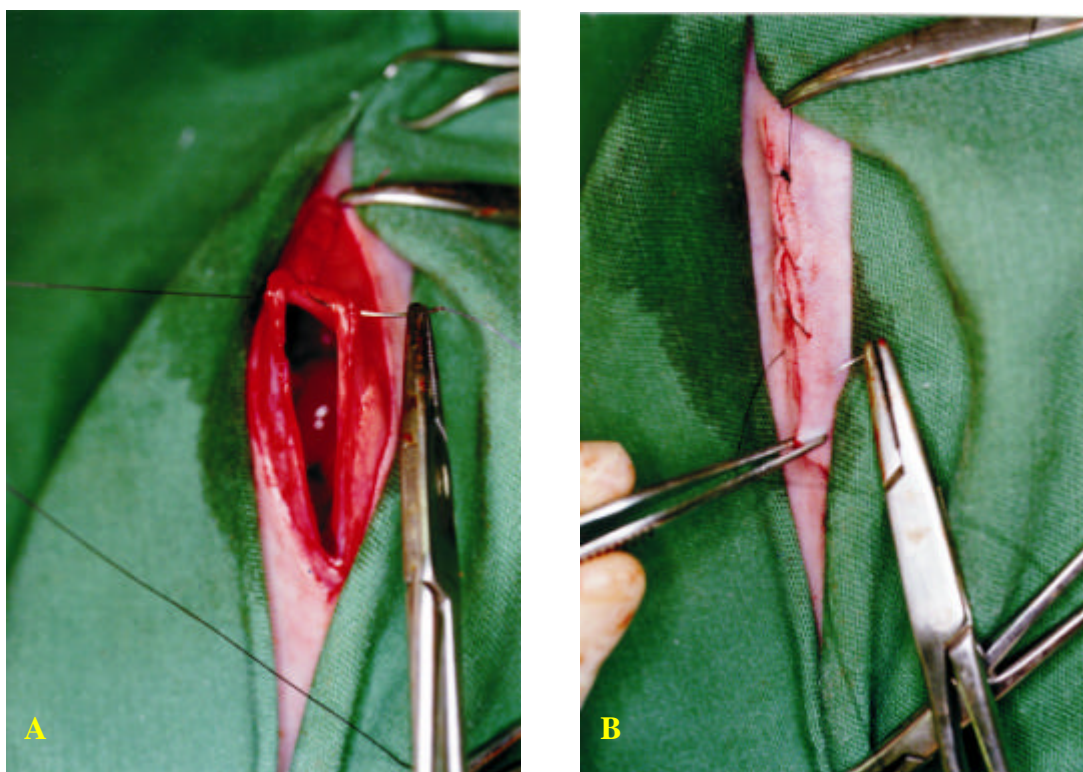


Figura 3 - Detalhes do fechamento da laparotomia no coelho. A - síntese do peritônio e plano músculo-aponeurótico; B - síntese da pele.

7.3.1. Técnica cirúrgica no grupo normal manipulado (N)

Neste grupo experimental o duodeno e as primeiras porções jejunais foram expostos, tracionados e manipulados, sendo o ducto pancreático principal visualizado em todo o seu trajeto até a sua desembocadura na porção terminal do duodeno (Figs. 4A e 4B). As vísceras foram, então, reacomodadas na cavidade abdominal para o fechamento da laparotomia, conforme descrito anteriormente.

7.3.2. Técnica cirúrgica no grupo aberto, com drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio (A)

No grupo aberto as vísceras foram expostas, como descrito para o grupo manipulado, sendo, em seguida, identificado o ducto pancreático e procedida a sua secção, próxima à desembocadura no duodeno. Para se evitar a obliteração distal do ducto pelas aderências que se seguem à secção, o ducto pancreático foi cateterizado com uma sonda de polivinil P.E. nº 100⁷, de 3cm de extensão, sendo destes, 2cm introduzidos no interior do ducto, e 1cm deixado para fora. A fixação do cateter foi feita com um fio de seda pré-cortada nº 4-0⁸, através de uma ligadura distal do ducto sobre as paredes do cateter (Fig. 5).

7.3.3. Técnica cirúrgica no grupo ligado (L)

Neste grupo, após a exposição do ducto pancreático principal, o mesmo foi seccionado entre duas ligaduras, realizadas com fios de seda 4-0, próximo à junção distal com o duodeno (Fig. 6).

^{5, 6, 8} Ethicon – Divisão de Johnson & Johnson Produtos Profissionais Ltda. – São José dos Campos, SP

⁷ Hemo Técnico – Artefatos de Plástico Ltda. – São Paulo, SP

7.3.4. Técnica cirúrgica no grupo submetido à injeção de polímero sintético

Para a injeção de Ethibloc no ducto pancreático principal, a solução foi previamente aquecida em banho-maria a 37° C, visando a fluidificação do produto. A seguir, o ducto foi seccionado parcialmente na sua porção distal e um cateter central "Intracath 22G 9" foi introduzido no seu interior, do sentido distal para o proximal, numa extensão de aproximadamente 8 cm. Após a retirada do mandril do cateter, o polímero foi então injetado lentamente, ao mesmo tempo em que se retirava progressivamente o cateter, de modo a obliterar todo o ducto pancreático e os seus ramos. Um volume de 0,8-1,2ml de Ethibloc foi utilizado para a obliteração ductal do pâncreas de cada animal (Figs. 7A, 7B).

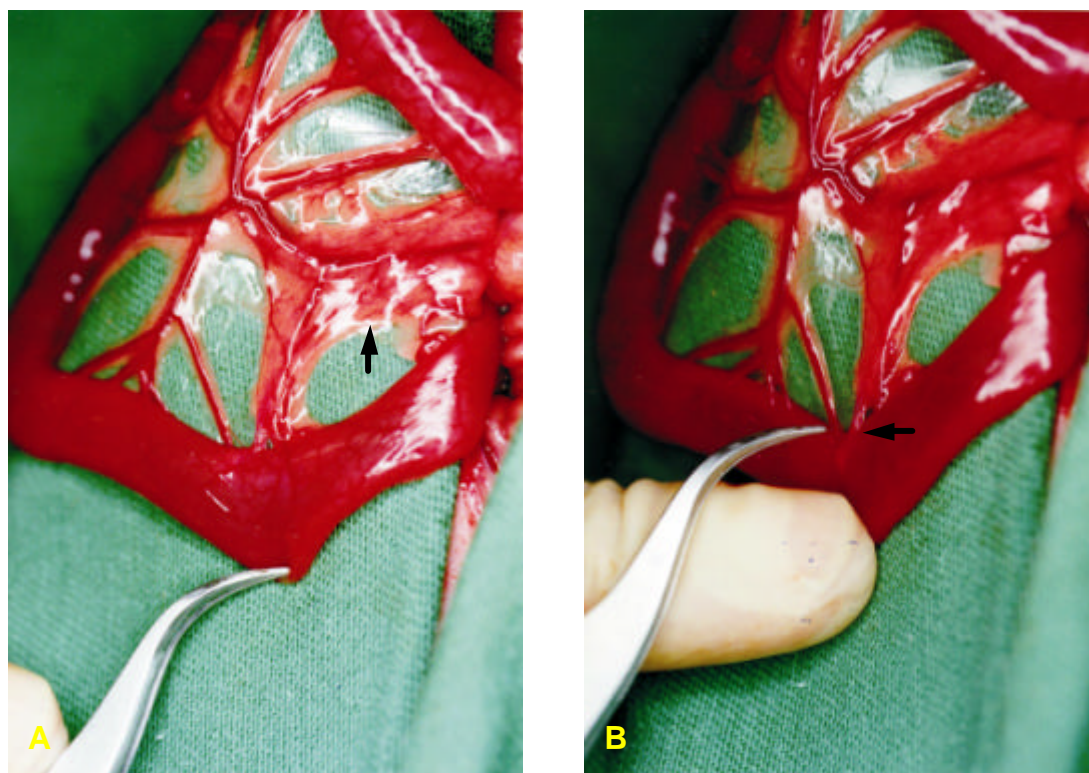


Figura 4 – Identificação do pâncreas no mesentério duodenal (A) e da desembocadura do ducto pancreático no duodeno (B). Vide setas.

⁹ BECTON DICKINSON IND. CIRURG. LTDA. – Juiz de Fora, MG



Figura 5 – Detalhes da cateterização do ducto pancreático e da fixação da sonda no interior do ducto. Observe a extremidade distal do cateter deixada 1cm para fora do ducto.

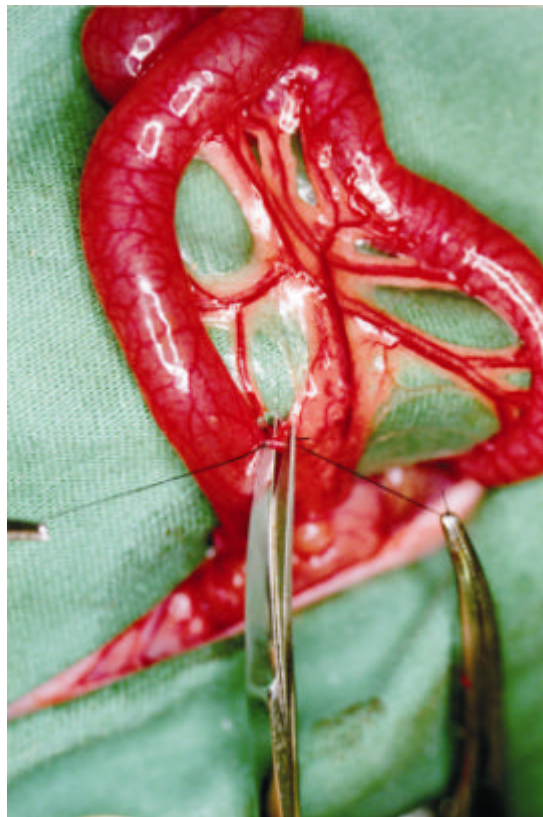


Figura 6 – Detalhe da secção distal do ducto pancreático entre duas ligaduras.

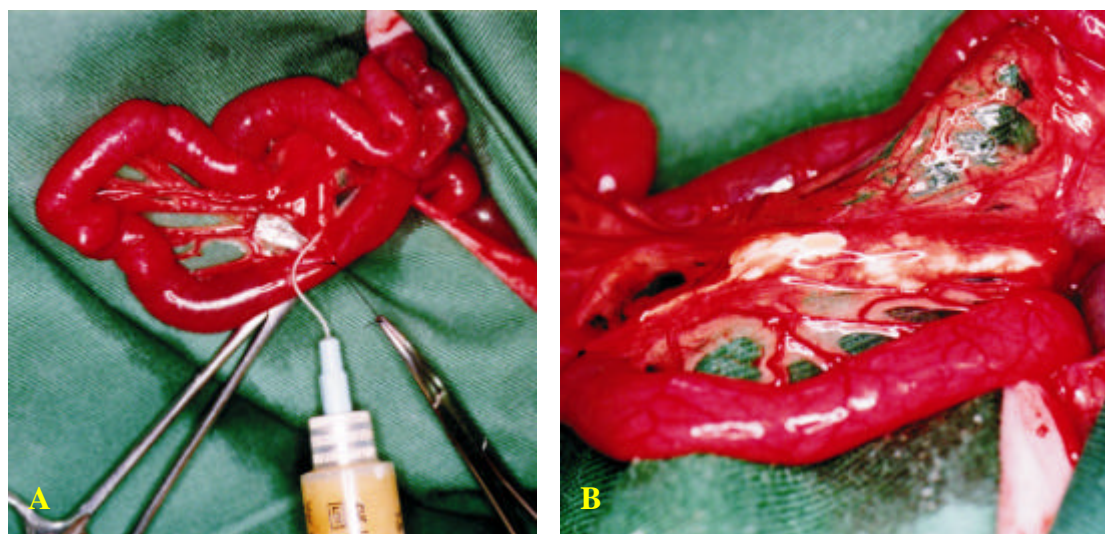


Figura 7 – Detalhes da obliteração ductal com polímero sintético. A – início da injeção do polímero; B – término da injeção do polímero. Visíveis as manchas brancas intra-ductais.

7.4. Pós-operatório

Após os procedimentos cirúrgicos, todos os animais operados foram mantidos em ambiente aquecido com aquecedor elétrico, durante todo o período de recuperação anestésica. Após acordarem os coelhos foram conduzidos às suas respectivas gaiolas, com fornecimento de água “ad libitum”. A dieta só foi reiniciada após o 1º dia de pós-operatório, sendo iniciado o seguimento clínico e laboratorial, conforme definido nos itens anteriores.

8. Métodos utilizados nas dosagens laboratoriais

8.1. Dosagens de amilase sérica

As dosagens de amilase sanguínea foram realizadas no Laboratório Clínico da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, e no Laboratório Dr. Sugisawa, de Curitiba – PR, empregando-se o método por hidrólise enzimática (MOURA, 1982), através de leituras espectrofotométricas realizadas a 640nm.

8.2. Dosagens de glicose sanguínea e urinária

Foram executadas no Laboratório de Pesquisa Experimental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, empregando-se o método por dosagem enzimática (Glicose-E)¹⁰.

8.3. Dosagens de insulina plasmática

Foi utilizado o método de radioimunoensaio em fase sólida (COAT-A-COAT INSULIN)¹¹, realizado no Laboratório de Radioimunoensaio da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

A avaliação e a validade dos ensaios foram feitos pelo emprego da Dose Mínima Detectável (sensibilidade) e do Coeficiente de Variação Intra-Ensaio (Erro Intra-Ensaio).

A Dose Mínima Detectável foi obtida a partir da média, menos três vezes o erro-padrão, determinada de três amostras da dose padrão zero (P0).

9. Sacrifício dos animais

Em todos os grupos experimentais, os animais foram sacrificados, após anestesia, por meio de hemorragia aguda, conseqüente à punção cardíaca para a coleta de sangue destinado à realização dos exames laboratoriais, e posterior secção da veia porta, e da veia cava, acima da desembocadura das veias hepáticas.

¹⁰ CELM Cia. Equipadora de Laboratórios Modernos – Barueri, SP

¹¹ DPC – Diagnostics Products Corporation – Los Angeles, USA

10. Exame macroscópico e histopatológico

10.1. Exame macroscópico

Após o sacrifício, nos momentos definidos, cada animal foi submetido à necropsia das cavidades abdominal e torácica, com ênfase à: presença de aderências peritoneais, ou retrações entre vísceras e na região operada; presença de granulomas peripancreáticos; presença de edema pancreático, calcificações e adiposidades; presença de dilatações ductais, recanalizações, fístulas e vestígios de polímero sintético.

Realizado o exame macroscópico o pâncreas de cada animal foi retirado em sua totalidade, sendo a seguir seccionado transversalmente em fragmentos de 2mm de espessura, contemplando porções representativas da cabeça, corpo e cauda pancreática. Estes fragmentos foram acondicionados em "cassetes" e imersos, para fixação, em formol tamponado a 10%.

10.2. Exame histopatológico

Os fragmentos pancreáticos, previamente fixados em formol tamponado, foram embebidos em parafina histológica, em ponto de fusão a 58° C, tendo sido obtidos dois blocos de parafina de cada animal, representativos das três porções pancreáticas. Cinco animais de cada subgrupo experimental sacrificados, respectivamente, com 7, 14, 28, 90 e 180 dias de pós-operatório foram analisados; totalizando 25 animais avaliados por grupo experimental. Cortes histológicos, com espessura de 7 micras, foram obtidos de cada bloco, preparados em lâminas e corados pela Hematoxilina - Eosina (H. E.).

A análise microscópica de cada lâmina foi realizada por dois examinadores, em um estudo duplo cego, sem o conhecimento prévio do grupo ao qual o animal pertencia, tendo sido levado em

conta os seguintes atributos: estrutura geral do órgão; presença, raridade ou ausência de ácinos pancreáticos; presença de dilatação ductal; presença de atrofia e/ou fibrose; presença de infiltrado inflamatório e/ou necrose pancreática (pancreatite); presença de lipomatose; presença de corpos estranhos e/ou material proteináceo no interior dos ductos; presença, raridade ou ausência de ilhotas de Langerhans e ácinos.

Todas as lesões histopatológicas foram qualificadas em escores, numa escala de intensidade de 0 a 4, com as seguintes atribuições:

- 0 – ausência de lesões no parênquima acinar e endócrino;
- 1 – presença de lesões no parênquima acinar e/ou endócrino, classificadas como leves;
- 2 – presença de lesões no parênquima acinar e/ou endócrino, classificadas como moderadas;
- 3 – presença de lesões no parênquima acinar e/ou endócrino, classificadas como graves;
- 4 – presença de lesões no parênquima acinar e/ou endócrino, classificadas como gravíssimas;

A discrepância de escores atribuídos a cada lesão, por cada um dos examinadores, dentro de um mesmo grupo experimental, foi considerada como ideal quando igual ou inferior a 5%.

11. Análise estatística

O estudo das variáveis peso, ingestão hídrica, ingestão alimentar, glicemia de jejum e glicose urinária, nos quatro grupos experimentais, e nos cinco momentos de sacrifício, foi realizado através da Análise de Variância paramétrica, quando os dados mostraram aderência à distribuição normal de probabilidade, e não paramétrica quando

este requisito não estava presente. Em ambas as situações, o teste foi complementado com o procedimento de comparações múltiplas para indicar as significâncias ($P < 0,05$) entre grupos, fixado momento, e momentos, dentro do grupo (STREINER & NORMAN, 1994).

Para as variáveis amilase sangüinea e insulina plasmática, a análise estatística foi efetuada após a transformação preliminar das variáveis, utilizando-se a equação: $y = \log(x+1)$, onde: y = variável transformada; x = valor da variável; e \log = logaritmo decimal. Neste caso, foram apresentadas as médias e desvios padrão da variável na escala transformada e, opcionalmente, a média reconvertida à escala original (x_{rec}) onde, $x_{rec} = 10^{y-1}$. Estas medidas eliminam os inconvenientes causados pelos valores anormalmente altos (ou baixos) dos dados.

Para a indicação dos resultados do teste de comparações múltiplas foram utilizadas letras minúsculas na comparação dos momentos dentro do grupo, e maiúsculas para comparação entre grupos, fixado o momento. A interpretação das letras pode ser feita da seguinte maneira:

1. Duas médias ou medianas seguidas de pelo menos uma mesma letra minúscula, não diferem entre si, no nível de 5% de significância. Isto é, os momentos de sacrifício respondem igualmente para a variável em comparação dentro do grupo considerado.
2. Duas médias ou medianas seguidas de pelo menos uma mesma letra maiúscula, não diferem entre si, no nível de 5% de significância. Isto é, os grupos correspondentes às médias (ou medianas), respondem para a variável em observação com a mesma intensidade, dentro do momento fixado.

Resultados

RESULTADOS

Os resultados da presente investigação serão apresentados de acordo com a seguinte seqüência:

1. Quanto aos métodos e técnicas cirúrgicas empregadas;
2. Evolução clínica;
3. Exames laboratoriais;
4. Estudo anatomopatológico macroscópico;
5. Estudo histopatológico;

1. Quanto aos métodos e técnicas cirúrgicas empregadas**1.1. Métodos****1.1.1. Anestesia**

A anestesia endovenosa com pentobarbital sódico, na dose de 30mg/kg de peso corporal, proporcionou excelentes resultados na realização dos procedimentos cirúrgicos. A indução anestésica foi rápida, com manutenção de plano anestésico satisfatório e suficiente à execução completa dos tempos cirúrgicos, sem a necessidade, na maioria das vezes, de complementação da dose inicial de anestésico. Quando este fato ocorreu, foi necessário, em média, $\frac{1}{3}$ da dose total preconizada.

A anestesia com pentobarbital sódico também proporcionou satisfatória recuperação anestésica, após um tempo médio de 6 horas do término do procedimento cirúrgico. O índice de mortalidade com esse tipo de anestesia foi de 2,5% (5/200), vinculado principalmente à susceptibilidade do animal e/ou excesso de dose anestésica. Quando o óbito ocorreu, os animais foram repostos.

1.1.2. Coleta de dados clínicos em gaiolas individuais

No presente experimento, a coleta de parâmetros clínicos e laboratoriais exigiu um planejamento prévio do sacrifício dos animais, visando não sobrecarregar a equipe e, também, para evitar conflitos de interesse.

Como os parâmetros clínicos e laboratoriais foram obtidos individualmente de cada animal, o número de gaiolas privativas para coelhos, existentes no Laboratório Experimental, foi um fator limitante, visto também atender a demanda de outros projetos do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia.

Medidas da diurese de 24h, uma das propostas iniciais deste projeto, também não foi possível, haja vista a inexistência de gaiolas metabólicas para coelhos em nosso laboratório. Estas gaiolas são projetadas para reter as fezes e permitir o livre escoamento de urina, através de um funil, até o recipiente coletor. Em nosso trabalho, todas as tentativas de coleta de urina, durante um período de 24 horas, sem o aparato necessário, resultaram em perdas do volume total, as quais prejudicariam a análise fiel dos resultados.

1.1.3. Coleta de sangue por punção venosa e intra-cardíaca

A coleta de sangue das veias auriculares, bem como a punção das mesmas para a anestesia, foi um procedimento relativamente fácil, principalmente se antes da punção os animais forem mantidos em uma gaiola exposta, diretamente, à luz de duas lâmpadas incandescentes. Após a punção venosa, no entanto, a compressão digital do vaso, com uma compressa de gaze, durante um intervalo de 5 minutos, torna-se necessária, em razão do maior sangramento motivado pela vasodilatação.

Por outro lado, a coleta de sangue por punção intracardiaca não ofereceu qualquer dificuldade técnica, visto ter sido realizada a céu aberto por toracotomia.

1.2. Técnicas cirúrgicas empregadas

1.2.1. Identificação do ducto pancreático principal no coelho

Diferentemente do homem e de outros animais, o ducto pancreático principal no coelho desemboca separadamente da via biliar, na porção terminal do duodeno. Tal peculiaridade anatômica, no entanto, veio de encontro aos nossos propósitos de abordagem exclusiva da via pancreática, sem afetar a via biliar.

Com o conhecimento prévio deste dado anatômico, a identificação do ducto pancreático é relativamente fácil para o experimentador, desde que familiarizado com a distribuição difusa do pâncreas do coelho, ao longo de todo o mesentério do duodeno. Em nossos animais, a junção pancreatoduodenal situava-se, habitualmente, a cerca de 20-25cm abaixo do piloro, sendo o ducto pancreático extremamente fino, translúcido e delicado.

1.2.2. Cateterização do ducto pancreático do coelho

Pelas dimensões reduzidas, a cateterização do ducto pancreático do coelho, respectivamente nos grupos aberto (A) ou submetido à injeção de polímero sintético (I), exige a utilização de uma lupa binocular de, no mínimo, dois aumentos. Tal dispositivo evita os costumeiros esgarçamentos do ducto e o extravasamento de polímero, durante a injeção. No nosso caso, somente após treinamento adequado e completa familiarização com as características do ducto foi possível um índice de acertos de quase 100% dos cateterismos. Devido a estas particularidades, recomendamos aos pesquisadores interessados neste tipo de

investigação, a realização de uma fase piloto de treinamento da abordagem do ducto.

1.2.3. Preparo e injeção do polímero sintético no ducto pancreático do coelho

A injeção de Ethibloc no ducto pancreático do coelho exigiu alguns cuidados para se obter a completa obliteração do ducto e dos seus ramos menores. O primeiro cuidado diz respeito à fluidificação prévia do produto, através do aquecimento em banho-maria. Sem esta etapa é impossível injetar a substância, a qual solidifica-se com facilidade, entupindo freqüentemente a agulha que se acopla ao cateter, ou o próprio cateter.

Cuidados também devem ser tomados pelo experimentador para não exercer pressão em demasia no êmbolo da seringa, a qual determinará ruptura do ducto e extravasamento do polímero no interstício glandular. Por esta razão, recomendamos que a injeção seja executada com uma seringa de no máximo 3ml.

A punção pura e simples do ducto pancreático do coelho mostrou-se ineficaz para possibilitar a progressão do polímero em toda a extensão do ducto. Por isso, recomendamos que seja introduzido no seu interior um fino intracath neonatal, que atingindo as porções mais proximais do ducto, permitirá que a substância seja injetada anterogradamente, a medida que o cateter for retirado.

Dos 50 animais deste grupo, tivemos dificuldades técnicas para a injeção do polímero em 11 animais (22%); sendo que em 10 (20%) a injeção foi parcial, não obliterando toda a malha ductal, e em 1 animal (2%) a injeção foi peri-ductal.

1.2.4. Dificuldades na obtenção de um modelo experimental de drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio do coelho

A secção isolada do ducto pancreático parecia-nos, inicialmente, o mecanismo óbvio para permitir a drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio. No entanto, este procedimento mostrou-se ineficaz em produzir os resultados por nós esperados, visto que, após a primeira semana do procedimento cirúrgico, ocorria a formação de aderências e fibrose nas adjacências do ducto aberto, as quais determinavam a sua total obliteração. Assim, o ducto que era para ficar aberto, comportava-se como um ducto ligado ou obliterado.

Tentando solucionar este problema optou-se por deixar uma cânula no interior do ducto, com a sua extremidade distal drenando livre na cavidade peritoneal. Esta técnica, embora mais eficaz que a secção isolada, pois permitiu a drenagem livre de secreções pancreáticas por um período maior, também comportou-se, a cabo de 14-28 dias, como uma técnica de ducto fechado. Neste caso, similarmente à secção isolada, também observamos, na maioria dos animais, a formação de um bloqueio ao redor da cânula, o qual determinava dilatação ductal a montante, impedindo o livre fluxo de secreções para o peritônio. Em nosso experimento, dos 50 animais do grupo aberto, submetidos à técnica de tubagem ductal, apenas 6 animais (12%) comportaram-se como portadores de técnica com drenagem verdadeiramente livre para a camada peritoneal. Desses, 3 animais foram sacrificados com 28 dias de seguimento, 2 com 3 meses e apenas um animal, com 6 meses de estudo.

2. Evolução clínica

2.1. Grupo normal manipulado (N)

Todos os 50 animais colocados em seguimento neste grupo experimental evoluíram em perfeitas condições clínicas, sem quaisquer complicações, até a data determinada para o sacrifício. Nesses animais, a despeito da cirurgia simulada, todos os parâmetros clínicos avaliados, incluindo a evolução da curva ponderal, ingestão hídrica e ingestão alimentar mantiveram-se dentro dos níveis médios esperados para coelhos sadios de mesma idade. Neste grupo, também não foram observadas quaisquer complicações cirúrgicas.

Os dados clínicos avaliados nesse grupo encontram-se representados nas tabelas 1, 2 e 3 e figuras 8, 9 e 10, com seus respectivos resultados estatísticos e comentários.

2.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A)

Neste grupo também não houve óbitos durante todo o seguimento, sendo os 50 animais sacrificados nos seus respectivos subgrupos em bom estado geral. Dois animais deste grupo (4%) apresentaram infecção de parede, representada por formação de abscessos nas cicatrizes, resolvidos completamente com drenagem e lavagem exaustiva das feridas com solução fisiológica e anti-sépticos.

Independentemente de o ducto pancreático ter permanecido aberto por períodos variáveis de tempo (6 animais) ou ter-se ocluído (44 animais), a atividade, o apetite e a evolução ascendente da curva ponderal dos coelhos deste grupo, ao longo do tempo, não diferiu dos dados apresentados pelos animais normais do grupo apenas manipulado. O mesmo ocorreu em relação aos parâmetros ingestão hídrica e ingestão alimentar, como pode ser visto nas tabelas 1, 2 e 3 e figuras 8, 9 e 10 já mencionadas.

2.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L)

Os animais deste grupo também tiveram um comportamento clínico semelhante ao grupo normal manipulado durante todo o seguimento experimental. Dois animais desse grupo (4%) também apresentaram infecção de parede, debridada com drenagem e cuidados locais. Não houve óbitos.

Clinicamente, também não foi observada qualquer evidência clínica de insuficiência pancreática exócrina tais como: diarreia, distensão abdominal, fezes oleosas, etc.

A curva ponderal dos animais desse grupo foi crescente, proporcional ao ganho de peso do grupo normal, nos diversos momentos de avaliação, sem qualquer variação estatística significativa.

Os valores médios da ingestão hídrica permaneceram com ligeiras variações, não significativas, em relação ao grupo normal e aos demais grupos experimentais, com valores oscilando entre 300,8 – 365,7 ml/24 horas.

Embora com uma variabilidade maior entre os grupos experimentais e dentro do próprio grupo, a ingestão média de alimentos nos animais submetidos à ligadura ductal não diferiu da observada em animais normais manipulados, durante todo o experimento.

As tabelas 1, 2 e 3 e as figuras 8, 9 e 10, já citadas, ilustram a evolução da curva ponderal, a ingestão hídrica e a ingestão alimentar, comparativamente, com os outros grupos experimentais.

2.4. Grupo submetido à obliteração ductal com polímero sintético (I)

O comportamento clínico dos animais deste grupo foi semelhante ao observado nos dois outros grupos tratados (aberto e ligado). Por conseguinte, a evolução de parâmetros, tais como: peso

corporal, ingestão hídrica e ingestão alimentar não diferiu significativamente da observada em ratos normais manipulados.

Igualmente aos demais grupos tratados, os animais do grupo injetado também não apresentam quaisquer sinais clínicos compatíveis com insuficiência pancreática exócrina. Também não houve complicações operatórias neste grupo, com taxa de mortalidade nula durante todo o seguimento.

Os dados relativos à evolução do peso corporal, ingestão hídrica e ingestão alimentar encontram-se ilustrados nas tabelas 1, 2 e 3 e figuras 8, 9 e 10 já citadas.

Nas tabelas numeradas de I a XXVIII do Apêndice constam os resultados individuais referentes a esses parâmetros, em animais pertencentes aos quatro grupos experimentais.

Tabela 1 – Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação do peso, em gramas, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

PESO						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	1858,6 ± 137,7a A	1953,7 ± 163,5a A	2117,9 ± 209,8a A	2520,3 ± 174,7b A	3221,6 ± 317,3c A	3375,6 ± 298,1c A
A	1945,9 ± 200,7a A	1994,1 ± 215,4a A	2180,4 ± 174,6a A	2485,9 ± 276,2b A	3264,2 ± 303,5c A	3472,0 ± 259,7c A
L	1903,6 ± 187,9a A	1956,4 ± 210,9a A	2175,9 ± 195,4a A	2464,5 ± 235,1b A	3218,4 ± 342,3c A	3475,0 ± 329,3c A
I	2103,4 ± 315,3a A	2091,8 ± 406,8a A	2333,9 ± 414,2a A	2604,7 ± 405,1b A	3213,7 ± 342,6c A	3400,5 ± 189,2c A

Comentários: A comparação entre os grupos mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas do peso corporal entre os quatro grupos experimentais, durante todo o experimento. Biologicamente, todos os coelhos dos grupos tratados tiveram ganho progressivo de peso corporal, similar ao grupo normal, apenas manipulado.

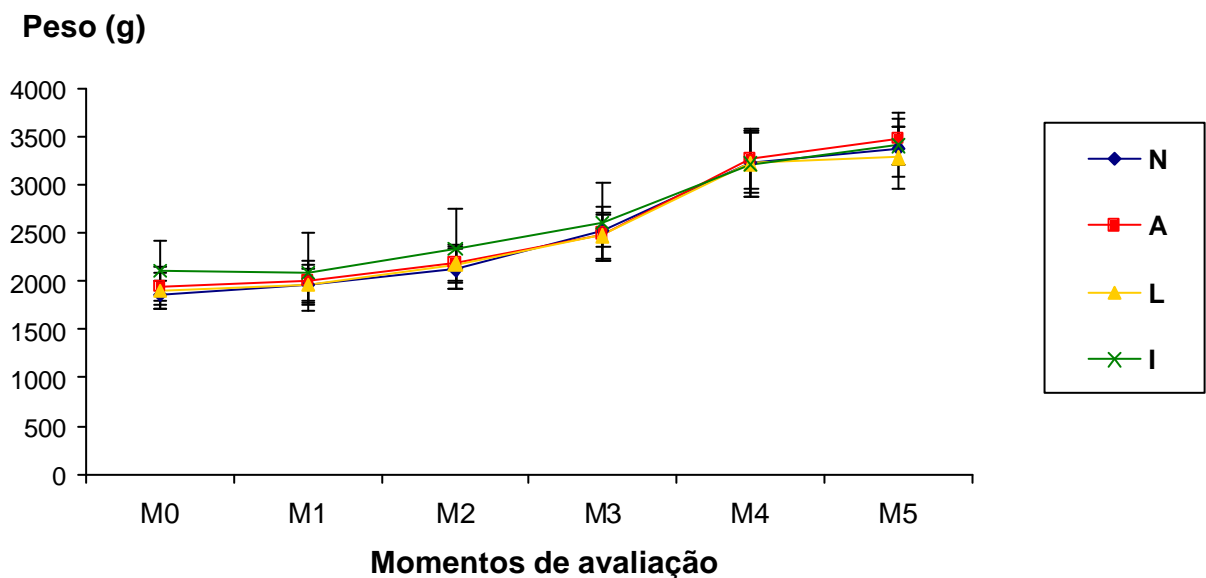


Figura 8 – Médias e desvios-padrão do peso corporal, em gramas, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

Tabela 2 – Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da ingestão hídrica, em mililitros/24h, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

INGESTÃO HÍDRICA						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	327,8 ± 109,3a A	312,0 ± 99,8a A	357,8 ± 85,6a A	342,6 ± 96,5a A	331,3 ± 99,9a A	316,7 ± 77,1a A
A	320,6 ± 80,8a A	302,2 ± 78,2a A	313,6 ± 72,5a A	373,4 ± 97,4a A	321,0 ± 91,9a A	345,0 ± 107,3a A
L	317,9 ± 78,5a A	300,8 ± 75,5a A	344,5 ± 86,8a A	365,7 ± 80,2a A	332,9 ± 82,7a A	306,0 ± 97,1a A
I	302,5 ± 89,0a A	320,4 ± 83,4a A	326,6 ± 82,9a A	372,5 ± 80,4a A	326,5 ± 79,3a A	350,5 ± 103,6a A

Comentários: A ingestão média de água não diferiu estatisticamente durante todo o seguimento, nos quatro grupos experimentais.

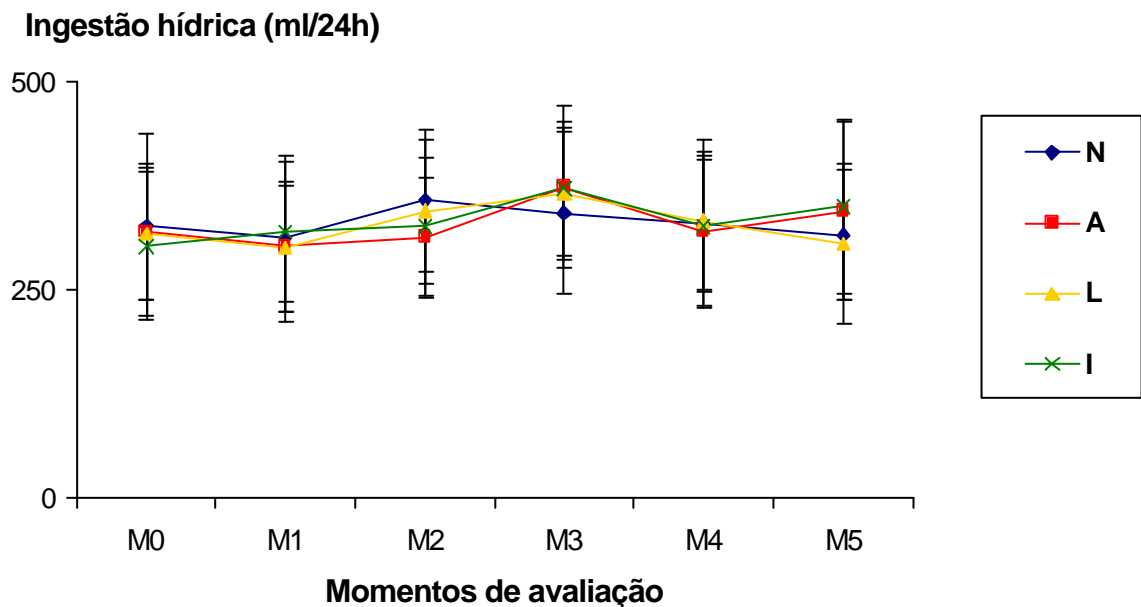


Figura 9 – Médias e desvios-padrão da ingestão hídrica, em ml/24h, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

Tabela 3 – Medianas, semi-amplitudes interquartílicas e valores mínimos e máximos da ingestão alimentar, em gramas/12h, segundo grupos e momentos de sacrifício e os resultados dos testes estatísticos.

INGESTÃO ALIMENTAR						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	104,1 ± 44,2a (72,7 – 135,5) A	110,7 ± 38,6a (83,3 – 138,1) A	130,3 ± 25,2a (112,3 – 148,2) A	133,5 ± 34,1a (109,3 – 157,7) A	127,4 ± 43,8a (96,2 – 158,5) A	122,2 ± 31,1a (100,1 – 144,3) A
A	105,7 ± 31,9a (83,0 – 128,4) A	124,5 ± 115,2a (42,7 – 206,3) A	121,5 ± 24,2a (104,3 – 138,7) A	169,5 ± 102,3a (96,8 – 242,1) A	148,2 ± 39,7a (119,9 – 176,4) A	108,5 ± 47,0a (75,1 – 141,9) A
L	109,8 ± 36,7a (83,7 – 135,9) A	105,0 ± 30,3a (83,5 – 126,6) A	126,4 ± 21,9a (110,9 – 142,0) A	137,2 ± 32,4a (114,3 – 160,2) A	135,7 ± 26,8a (116,6 – 154,7) A	115,0 ± 25,9a (96,6 – 133,4) A
I	117,0 ± 29,6a (96,0 – 138,0) A	103,0 ± 48,7a (68,4 – 137,6) A	131,5 ± 33,2a (107,6 – 154,7) A	134,3 ± 45,9a (101,7 – 166,9) A	153,7 ± 80,4a (96,7 – 210,8) A	123,0 ± 36,2a (97,3 – 148,7) A

Comentários: A ingestão média de alimentos não diferiu estatisticamente durante todo experimento, nos quatro grupos experimentais.

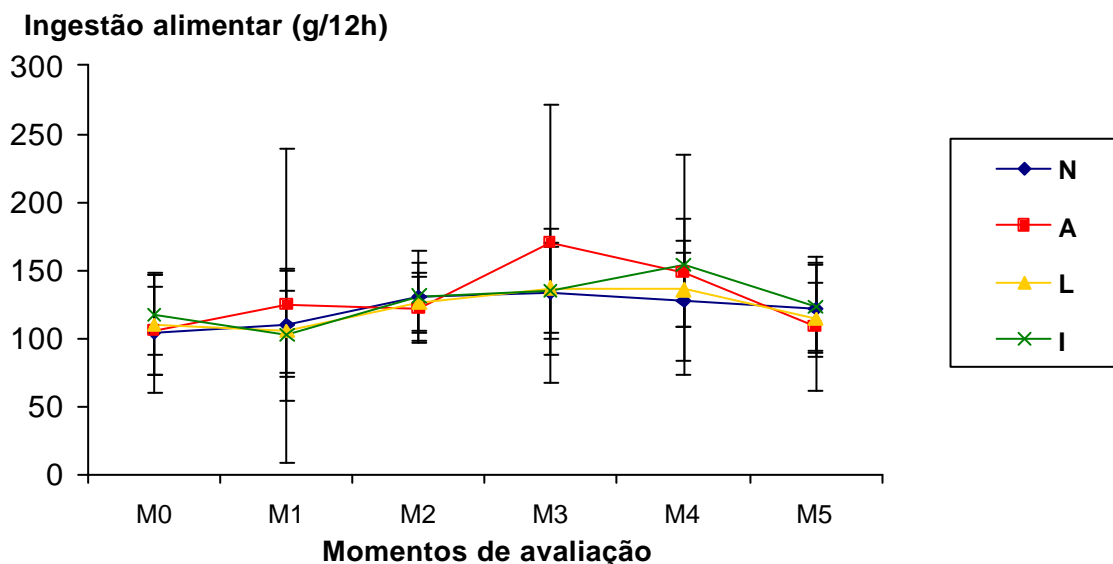


Figura 10 – Medianas e variações interquartílicas da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

3. Exames laboratoriais

3.1. Grupo normal manipulado (N)

3.1.1. Amilase sangüínea

A atividade da amilase em coelhos normais manipulados foi um dos parâmetros de referência utilizados para medir os efeitos dos diferentes tratamentos do ducto pancreático, sobre o componente exócrino do pâncreas.

Em coelhos normais manipulados, os valores desta enzima oscilaram, em média, entre 203,7 e 229,1 Unidades Amilolíticas por decilitro (UA/dL), mantendo-se, praticamente, sem muitas variações durante todo o seguimento dos animais. Este dado indicou que nem a anestesia, nem a laparotomia com manipulação de vísceras, exerceram influências significativas sobre os níveis desta enzima em coelhos, tomando-se por base os valores da amilase sangüínea obtidos em animais normais, não manipulados.

3.1.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática

As dosagens da glicose sangüínea e urinária, bem como dos níveis séricos de insulina, foram os parâmetros laboratoriais utilizados como referência da atividade endócrina do pâncreas e do seu controle sobre o metabolismo dos carboidratos.

Em coelhos normais manipulados, a glicose sangüínea e urinária se mantiveram dentro do padrão de normalidade considerado ideal para coelhos sadios de mesma linhagem e idade de seguimento, respectivamente, em torno de 126-145 mg/dL e abaixo de 20 mg/dL.

O mesmo ocorreu com os níveis séricos de insulina, cujos valores normais oscilaram, em média, entre 9,3 - 11,8 μ U/ml, durante todo o experimento.

Os valores alusivos a este parâmetro e aos demais, anteriormente citados (amilase, glicose sangüínea e urinária) estão ilustrados nas Tabelas 4, 5, 6 e 7 e Figs. 11, 12, 13 e 14, com seus respectivos comentários estatísticos, juntamente com os dados dos demais grupos experimentais, citados a seguir.

3.2. Grupo aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A)

3.2.1. Amilase sangüínea

A amilasemia nos animais deste grupo foi significativamente elevada quando comparada aos valores observados em coelhos normais manipulados ($P < 0,05$), no 1º e 2º dia após a secção do ducto pancreático, atingindo, respectivamente, valores médios de 3044,6 e 1265,9 UA/dL. A partir destes períodos, os valores da amilase diminuíram progressivamente até o 7º PO, para manterem-se dentro dos níveis de normalidade até o final do experimento (Tabela 4, Fig. 11).

3.2.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática

A secção do ducto pancreático, com drenagem livre de secreções diretamente para o peritônio, não alterou significativamente os valores da glicose sangüínea e urinária e, também, os de insulina plasmática, durante todo o seguimento, em todos os animais operados. Esta constatação foi verificada tanto em animais cujos ductos permaneceram abertos, por períodos variáveis de tempo (6 animais), como naqueles cujos ductos obliteraram-se por fibrose (44 animais). Os dados destes parâmetros estão apresentados nas tabelas e figuras já mencionadas anteriormente, juntamente com os achados dos demais grupos experimentais.

3.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L)

3.3.1. Amilase sangüínea

Similarmente ao grupo aberto, os valores da amilase sangüínea foram significativamente elevados ($P < 0,05$) no 1º e 2º dia após a ligadura ductal, quando comparados aos valores encontrados em coelhos normais manipulados (Tabela 4, Fig. 11). Da mesma forma, estes valores, inicialmente elevados, foram progressivamente diminuindo, até o 7º PO, para alcançarem valores compatíveis com a normalidade, até o final do experimento.

3.3.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática

Os níveis de glicose no sangue e na urina também não se alteraram após a ligadura ductal pancreática, em todos os momentos de avaliação, durante todo o seguimento. O mesmo ocorreu com a insulina plasmática, cujos valores não diferiram dos observados em coelhos normais manipulados, até o final do experimento.

Também não houve diferenças estatisticamente significativas dos valores desses três parâmetros em relação ao grupo aberto, considerado anteriormente (Tabelas 5, 6 e 7 e Figs. 12, 13 e 14).

3.4. Grupo submetido à obliteração ductal com polímero sintético (I)

3.4.1. Amilase sangüínea

Em relação a este parâmetro, coelhos submetidos à injeção de polímero sintético no ducto pancreático principal apresentaram as mesmas alterações observadas em animais com o ducto pancreático aberto ou ligado. Ou seja, a amilase sangüínea foi significativamente elevada após a injeção ($P < 0,05$), durante o 1º e 2º

PO, quando comparada com os valores apresentados por coelhos normais manipulados, para depois ter os seus níveis normalizados, do 7^o PO até o final do procedimento.

3.4.2. Glicose sangüínea, glicose urinária e insulina plasmática

A secreção de insulina pelo pâncreas não se alterou após a obliteração do ducto pancreático principal com Ethibloc, durante todas as avaliações laboratoriais realizadas ao longo de 6 meses de seguimento. Por conseqüência, o controle dos níveis de glicose no sangue e na urina, também se manteve inalterado durante todo o experimento, com valores que não diferiram estatisticamente dos apresentados por coelhos normais manipulados.

As Tabelas 4, 5, 6 e 7 e Figs. 11, 12, 13 e 14, já mencionadas, e apresentadas a seguir, ilustram esses achados, comparativamente com os demais grupos experimentais.

Os dados individuais de cada um dos parâmetros laboratoriais, nos quatro grupos experimentais, constam das tabelas do Apêndice numeradas de I a XXVIII.

Tabela 4 – Médias reconvertidas, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da amilase sérica, em Unidades Amilolíticas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

AMILASE				
Sacri ­ fício (dias)	Grupos experimentais			
	N	A	L	I
Início (M0)	209,0 ± 32,3a A	220,5 ± 37,2a A	209,6 ± 43,7a A	217,5 ± 30,5a A
1 (M1)	203,7 ± 39,7a A	3044,6 ± 2417,7b B	2768,9 ± 1354,3b B	2716,0 ± 1391,0b B
2 (M2)	216,4 ± 34,0a A	1265,9 ± 558,3c B	1107,3 ± 473,9c B	1385,5 ± 540,1c B
7 (M3)	220,1 ± 40,8a A	584,9 ± 38,0d B	361,8 ± 35,9d A	293,1 ± 30,8d A
14 (M4)	220,1 ± 42,9a A	180,6 ± 44,1a A	190,0 ± 28,8a A	170,7 ± 37,0a A
28 (M5)	229,1 ± 40,6a A	183,0 ± 43,1a A	171,5 ± 25,4a A	199,3 ± 33,7a A
90 (M6)	220,9 ± 40,3a A	171,7 ± 30,1a A	173,4 ± 23,3a A	168,8 ± 35,6a A
180 (M7)	215,1 ± 35,5a A	205,7 ± 40,7a A	176,3 ± 25,9a A	166,2 ± 24,2a A

Comentários: A amilase sangüínea foi significativamente elevada nos três grupos tratados, nas primeiras 48 horas após os procedimentos, quando comparada ao grupo normal manipulado. A partir deste período, os valores deste parâmetro diminuíram progressivamente até o 7^o PO, tendo mantido níveis normais no restante do experimento.

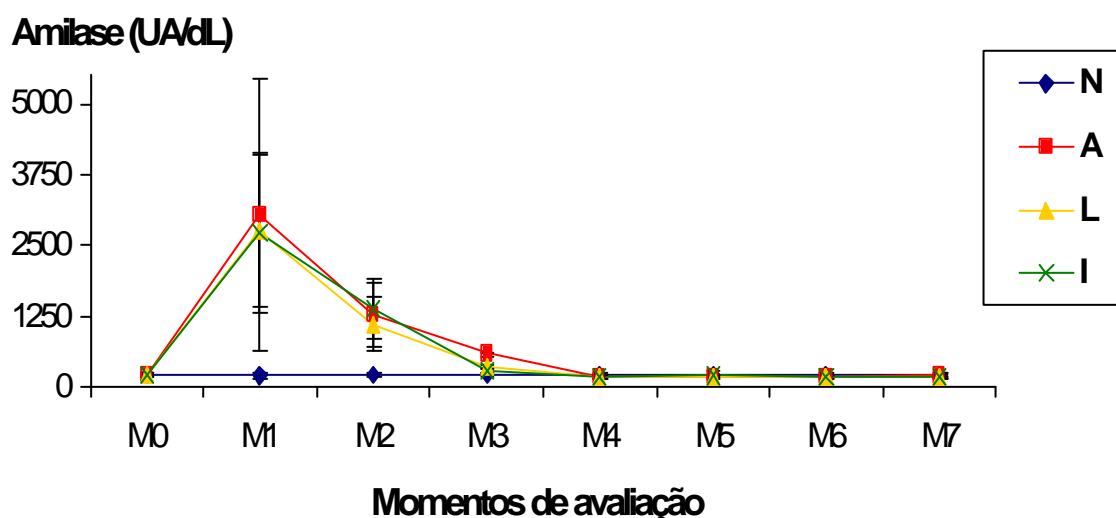


Figura 11 – Médias reconvertidas e desvios-padrão da amilase sangüínea, em UA/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

Tabela 5 – Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da glicemia, em miligramas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

GLICEMIA						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	145,0 ± 26,3a A	132,1 ± 28,5a A	133,9 ± 28,8a A	127,2 ± 22,9a A	126,2 ± 29,8a A	129,8 ± 16,4a A
A	128,3 ± 24,9a A	128,7 ± 19,7a A	127,9 ± 17,9a A	149,9 ± 62,3a A	149,7 ± 95,1a A	128,8 ± 28,8a A
L	142,5 ± 30,4a A	131,9 ± 23,2a A	124,4 ± 18,9a A	159,5 ± 57,0a A	132,3 ± 39,9a A	135,7 ± 25,1a A
I	133,0 ± 21,9a A	117,1 ± 27,2a A	125,6 ± 28,8a A	143,0 ± 41,1a A	130,4 ± 29,4a A	123,0 ± 22,2a A

Comentários: Os níveis de glicose sanguínea não diferiram estatisticamente durante todo o experimento, nos quatro grupos experimentais.

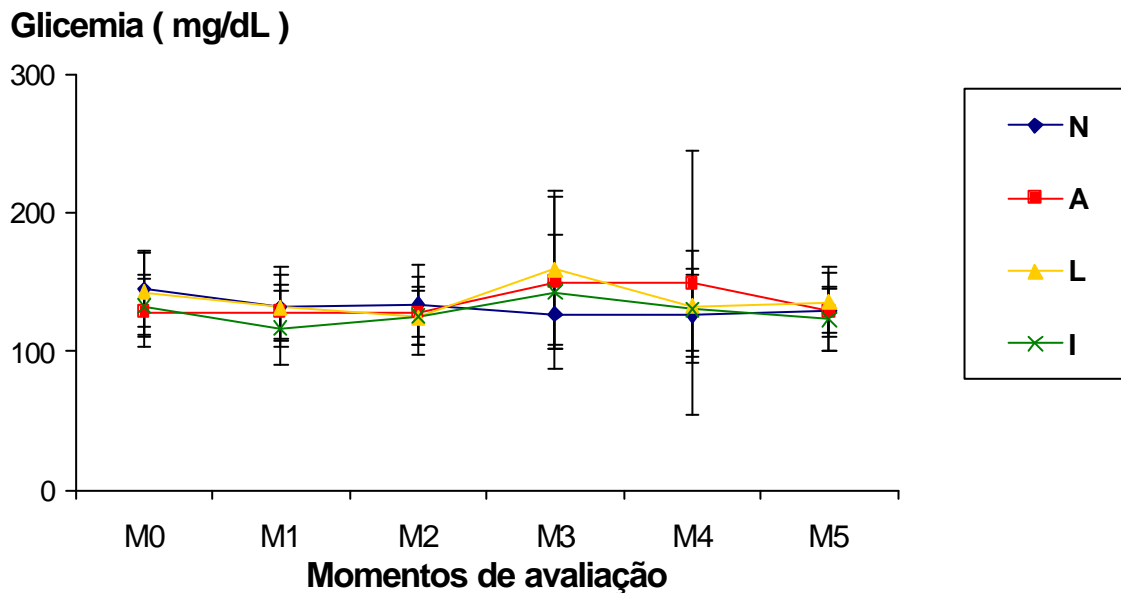


Figura 12 – Médias e desvios-padrão da glicemia, em mg/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

Tabela 6 - Médias, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da glicose urinária, em miligramas por decilitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

GLICOSE URINÁRIA						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	16,7 ± 6,9a A	18,6 ± 14,0a A	18,9 ± 12,4a A	21,8 ± 14,1a A	23,4 ± 9,4a A	19,4 ± 7,2a A
A	18,3 ± 12,2a A	19,8 ± 13,7a A	25,8 ± 14,1a A	24,6 ± 15,6a A	22,3 ± 12,6a A	23,4 ± 11,8a A
L	21,3 ± 14,4a A	25,7 ± 21,3a A	19,8 ± 7,8a A	21,1 ± 12,3a A	18,4 ± 7,1a A	18,8 ± 7,0a A
I	23,1 ± 17,8a A	24,3 ± 13,4a A	21,2 ± 14,3a A	29,9 ± 30,4a A	15,9 ± 4,5a A	21,4 ± 13,3a A

Comentários: Os valores da glicose urinária não diferiram estatisticamente durante todo o experimento, nos quatro grupos experimentais.

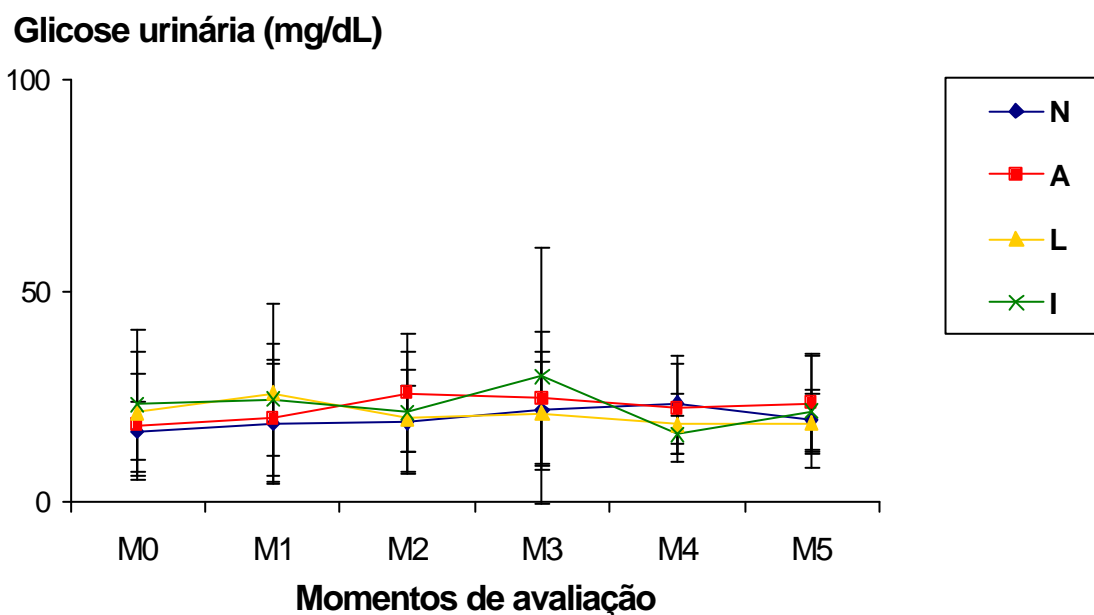


Figura 13 - Médias reconvertidas e desvios-padrão da glicose urinária, em mg/dL, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

Tabela 7 – Médias reconvertidas, desvios-padrão e resultados do teste estatístico da comparação da insulina plasmática, em microunidades por mililitro, nos grupos experimentais e momentos de sacrifício.

INSULINA						
Períodos de sacrifício (dias)						
Grupos	Início (M ₀)	7 (M ₁)	14 (M ₂)	28 (M ₃)	90 (M ₄)	180 (M ₅)
N	9,4 ± 3,7a A	10,4 ± 3,1a A	9,4 ± 4,7a A	9,3 ± 3,4a A	11,8 ± 4,5a A	10,7 ± 4,1a A
A	9,0 ± 3,4a A	9,7 ± 3,0a A	9,9 ± 2,8a A	10,2 ± 3,3a A	8,7 ± 3,7a A	8,0 ± 2,6a A
L	10,7 ± 4,8a A	8,8 ± 2,3a A	8,6 ± 2,4a A	9,3 ± 3,7a A	7,2 ± 1,9a A	7,3 ± 2,1a A
I	11,4 ± 4,2a A	9,8 ± 4,0a A	10,1 ± 3,2a A	10,8 ± 4,9a A	8,6 ± 3,6a A	11,2 ± 3,4a A

Comentários: Estatisticamente os níveis de insulina plasmática não diferiram nos quatro grupos experimentais, durante todo experimento.

Insulina (micro U/ml)

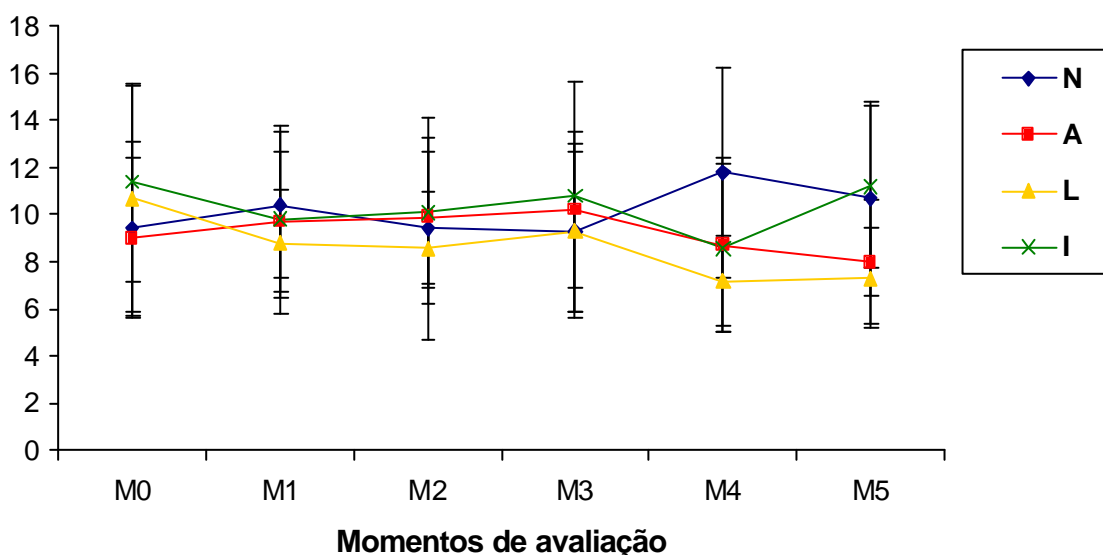


Figura 14 – Médias e desvios-padrão da insulina plasmática, em microunidades por mililitro, nos quatro grupos experimentais, nos respectivos momentos de avaliação.

4. Estudo anatomopatológico macroscópico

4.1. Grupo normal manipulado (N)

Praticamente nenhuma alteração macroscópica relevante foi encontrada na necropsia dos 50 animais desse grupo experimental. Apenas dois coelhos, sacrificados com 3 meses de seguimento, apresentaram infiltração gordurosa do pâncreas; em outros três, haviam discretas aderências entre alças intestinais (2 animais) e, entre estas e o epiplon (1 animal).

4.2. Grupo aberto com livre drenagem de secreções para o peritônio (A)

A necrópsia dos animais deste grupo caracterizou-se pela formação de tecido de granulação e fibrose ao redor da cânula de tubagem ductal, na maioria dos animais (44/50)(Fig. 15A). Esta alteração invariavelmente determinou retração do óstio distal do ducto, com conseqüente oclusão do mesmo. Como referido anteriormente, apenas 6 animais deste grupo provavelmente mantiveram a drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio, até o sacrifício, visto não terem sido observadas aderências ou retrações locais e, também, dilatação ductal à montante.

Em todos os 44 animais com oclusão ductal foi observada dilatação progressiva do ducto pancreático a montante da obstrução, visivelmente mais intensa nos animais sacrificados mais tardiamente, com 90 e 180 dias (Fig. 15B). Entre esses animais, dois deles mostraram esboço de recanalização dos ductos e, em seis, observamos a formação de ductos acessórios. Cinco animais deste grupo, sacrificados com 6 meses, também apresentaram infiltração gordurosa do pâncreas. Não havia coleções líquidas na cavidade abdominal de nenhum animal.

A tabela 8 sumariza os achados macroscópicos deste grupo.

Tabela 8 - Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático aberto e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=50)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Retração/fibrose/obstrução + Dilatação ductal	10 (+)	10 (+)	7 (++)	8 (+++)	9 (+++)	44
Ducto pérvio	-	-	3	2	1	6
Ductos acessórios	-	-	1	2	3	6
Recanalização (esboço)	-	1	1	-	-	2
Pâncreas adiposo	-	-	-	-	5	5

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave

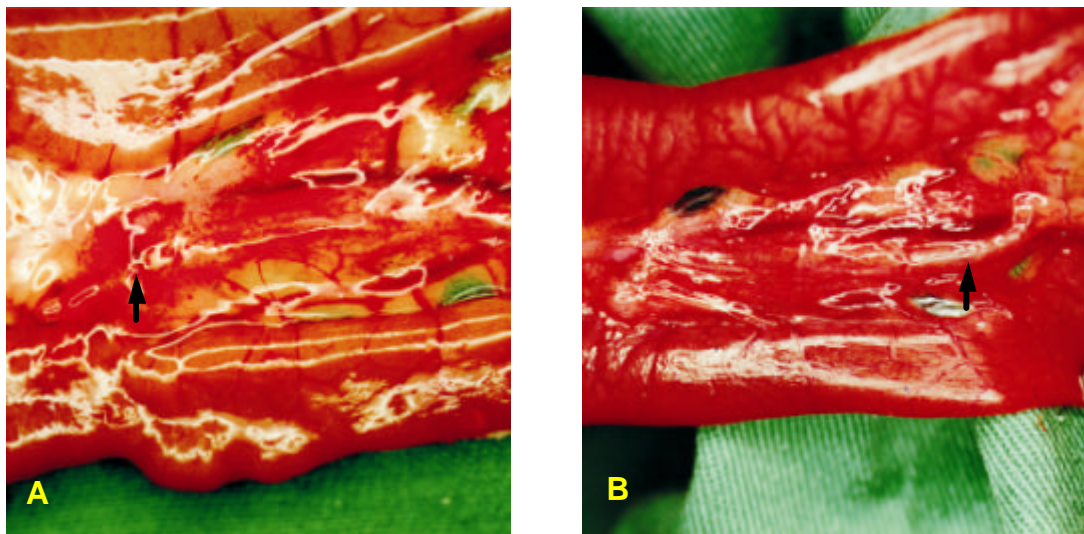


Figura 15 - Grupo aberto: detalhe de uma cânula totalmente envolvida por fibrose, em um animal sacrificado com 90 dias (A); dilatação ductal a montante da fibrose no pâncreas de um animal sacrificado com 180 dias (B). Observe as setas.

4.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L)

O achado macroscópico mais marcante observado na necrópsia dos animais deste grupo, foi a grande dilatação do ducto pancreático principal, a montante da ligadura. A exemplo do grupo aberto, a dilatação ductal foi progressivamente maior nos grupos sacrificados tardiamente, com 90 e 180 dias de seguimento. Todavia, neste grupo, o diâmetro dos ductos atingiu proporções significativamente maiores que no ducto aberto (Fig. 16). Todos os 50 animais deste grupo apresentaram dilatação ductal, classificadas como leves (+) nos animais sacrificados com 7 dias; moderadas (++) nos sacrificados com 14 dias; severas (+++) nos sacrificados com 28 dias; e extremamente severas (++++) nos animais sacrificados com 90 e 180 dias.

Cinco animais desse grupo apresentaram calcificações do parênquima pancreático, tendo sido sacrificados, respectivamente, com 14 dias (2 animais); 90 dias (2 animais) e 180 dias (1 animal). Esboços de recanalização também foram vistos em dois animais sacrificados, respectivamente, com 90 e 180 dias; infiltração gordurosa do pâncreas também foi observada em dois animais sacrificados tardiamente. Diferentemente dos coelhos do ducto aberto, fibrose ductal e retração do parênquima pancreático não foram observadas. A tabela 9 sumariza estes achados.

Tabela 9 - Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático ligado e suas respectivas freqüências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=50)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Dilatação ductal	10 (+)	10 (++)	10 (+++)	10 (++++)	10 (++++)	50
Calcificações	-	2	-	2	1	5
Recanalização (esboços)	-	-	-	1	1	2
Pâncreas gorduroso	-	-	-	1	1	2

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave; (++++) gravíssima

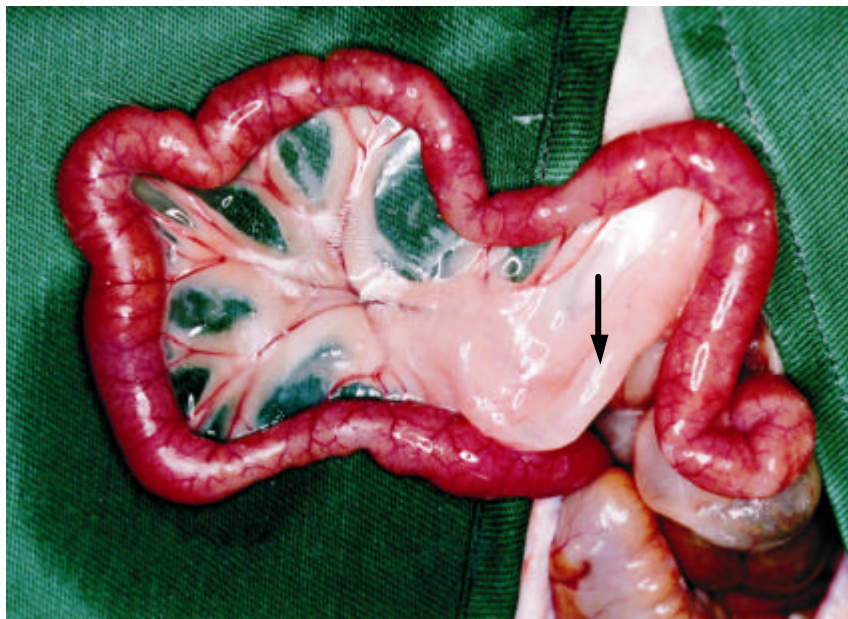


Figura 16 - Grupo ligado: detalhes da dilatação ductal gravíssima observada em pâncreas de coelhos sacrificados com 180 dias.

4.4. Grupo com obliteração ductal com polímero sintético (I)

Os achados macroscópicos deste grupo experimental foram bastante heterogêneos, com acometimento variável do ducto e do parênquima pancreático. De um modo geral, porém, a gravidade das alterações encontradas foram de intensidade menor que a observada nos grupos aberto e ligado.

Retração do parênquima pancreático foi observada em 27 dos 50 animais examinados; sendo mais freqüentemente observada nos animais sacrificados mais precocemente, com 7 e 14 dias de seguimento.

A retração pancreática foi acompanhada de duas diferentes condições: fibrose ductal (11 animais) ou dilatação (27 animais), indicando que nem em todos animais submetidos à injeção ductal de Ethibloc, o pâncreas reage da mesma forma. Um animal apresentou dilatação ductal, apesar de não ter retração do parênquima pancreático.

A fibrose ductal quando observada, contudo, foi mais freqüentemente observada no seguimento precoce (\leq 28 dias). A dilatação, em contraste, foi observada mais freqüentemente no seguimento tardio, com maior intensidade aos 180 dias de seguimento. Curiosamente, em 22 animais, apesar do Ethibloc o ducto pancreático apresentava-se aparentemente normal, sem fibrose ou dilatação. Formação de canais colaterais acessórios, por sua vez, foi vista em 4 coelhos sacrificados tardiamente. Não foram vistos esboços de recanalização ductal, fístulas ou calcificação.

Embora suspeitados no dia da cirurgia, alguns problemas que ocorreram durante a injeção do polímero sintético, só foram confirmados durante a necrópsia. Em 10 animais a injeção do polímero não preencheu completamente toda a malha ductal do pâncreas (injeção parcial); em 1 caso o polímero extravasou para o interstício glandular (injeção peri-ductal). Em 12 animais sacrificados no P.O. tardio, com 90 dias (4 animais) e 180 dias (8 animais) não foi encontrado qualquer vestígio do polímero no interior dos ductos (Fig. 17). A tabela 10 resume os achados macroscópicos deste grupo experimental, incluindo algumas outras alterações observadas, em menor freqüência.

Tabela 10 - Achados macroscópicos de coelhos com o ducto pancreático obliterado por polímero sintético e suas respectivas frequências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=50)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Retração do pâncreas	9	10	5	3	–	27
Fibrose ductal	7	–	4	–	–	11
Dilatação ductal	–	3 (+)	7 (+++)	9 (+++)	9 (++++)	28
Ductos acessórios	–	–	1	1	2	4
Edema pancreático	6	8	–	–	–	14
Aumento do pâncreas	–	–	–	1	4	5
Injeção Parcial	4	3	3	–	–	10
Injeção peri-ductal	–	–	1	–	–	1
Sem vestígios de polímero	–	–	–	4	8	12
Sem anormalidades ductais à necropsia	10	7	3	1	1	22

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave; (++++) gravíssima

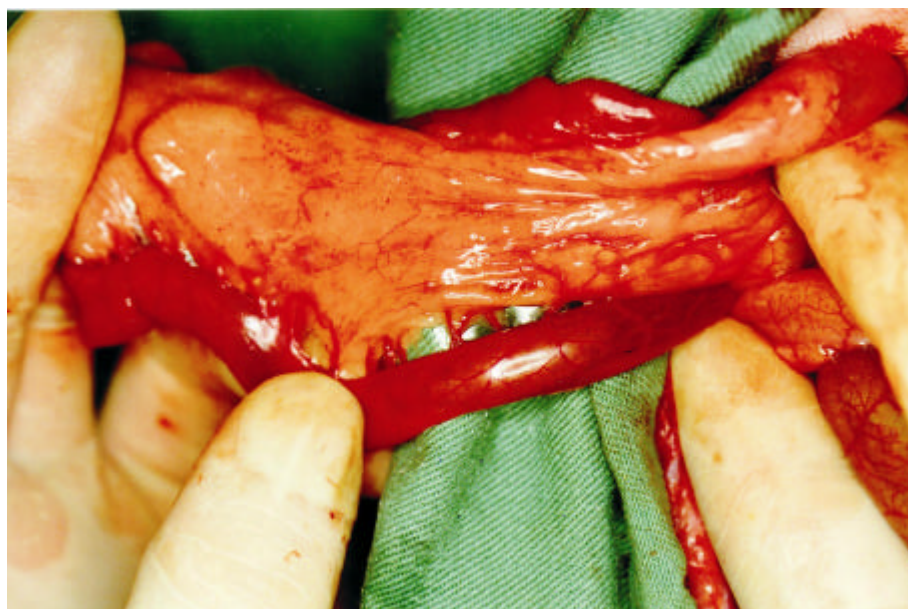


Figura 17 - Grupo injetado: detalhes do pâncreas de um animal sacrificado com 180 dias sem qualquer vestígio do polímero sintético.

5. Estudo histopatológico

5.1. Grupo normal manipulado (N)

O estudo histopatológico do pâncreas de animais normais, submetidos à cirurgia simulada, não mostrou qualquer anormalidade nos 25 coelhos sorteados para a análise microscópica (Fig. 18).

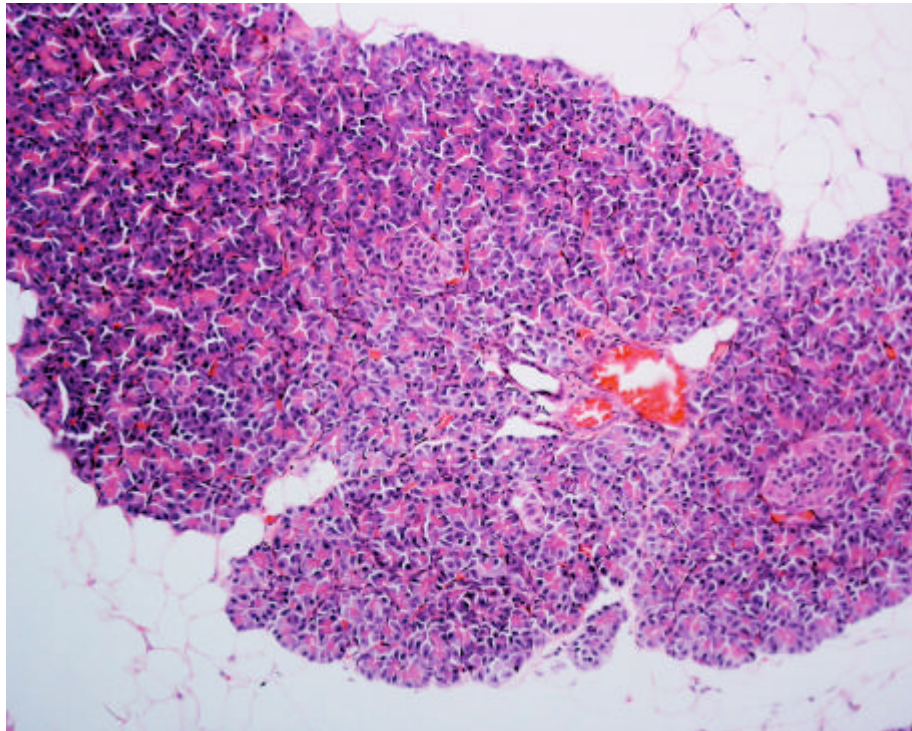


Figura 18 – Estrutura histológica do pâncreas de um animal normal manipulado, sacrificado com 90 dias de seguimento. Observe os ácinos e as ilhotas pancreáticas preservadas (HE 100x).

5.2. Ducto aberto com drenagem livre de secreções para o peritônio (A)

Neste grupo os achados histopatológicos mais marcantes foram representados pela pancreatite crônica intersticial, fibrose periductal e dilatação ductal.

A pancreatite crônica intersticial, de moderada intensidade, esteve presente na maioria dos animais analisados (21 animais) independentemente do tempo de seguimento. Em 4 animais, a

inflamação foi representada por acentuada pancreatite crônica, com fibrose peri-ductal e dilatação (Fig. 19).

A fibrose peri-ductal, com dilatação ductal leve ou moderada, também foi observada na maioria dos animais (23 e 14 animais, respectivamente) concentrando-se com maior intensidade próxima ao segmento distal do ducto. Em 9 animais, a fibrose e a dilatação ductal foram intensas, determinando a completa destruição do parênquima exócrino e endócrino do pâncreas em 5 animais (Fig. 20). Outras vezes, a estrutura acinar e as ilhotas de Langerhans estavam parcialmente preservadas (4 animais). Na maioria das análises efetuadas, porém, tanto os ácinos como as ilhotas estavam estruturalmente preservados. Neste grupo, incluem-se todos os 6 animais cujo ducto permaneceu aberto. Lipomatose foi observada em 2, dos 5 animais analisados, do subgrupo sacrificado com 6 meses de seguimento. A tabela 11 ilustra os achados microscópicos dos animais deste grupo.

Tabela 11 - Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático aberto e suas respectivas freqüências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=25)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Pancreatite crônica intersticial	5	4	5	4	3	21
Pancreatite crônica grave	-	1	-	1	2	4
Fibrose peri-ductal (+/++)	5	4	5	4	5	23
Dilatação ductal (+/++)	5	4	5	-	-	14
Fibrose + dilatação ductal (+++)	-	-	-	4	5	9
Destruição exócrina/ endócrina parcial	-	-	-	2	2	4
Destruição exócrina/ endócrina total	-	-	-	2	3	5
Parênquima exócrino/ endócrino preservados	5	5	5	1	-	16
Lipomatose	-	-	-	-	2	2

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave

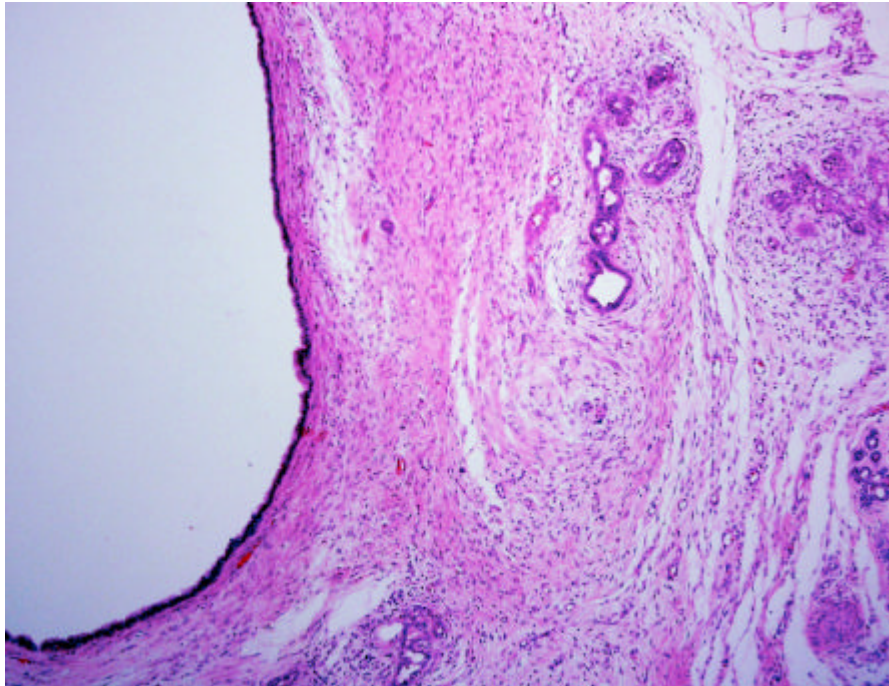


Figura 19 – Grupo aberto (28 dias): Acentuada pancreatite crônica, com fibrose peri-ductal e dilatação – HE 100X.

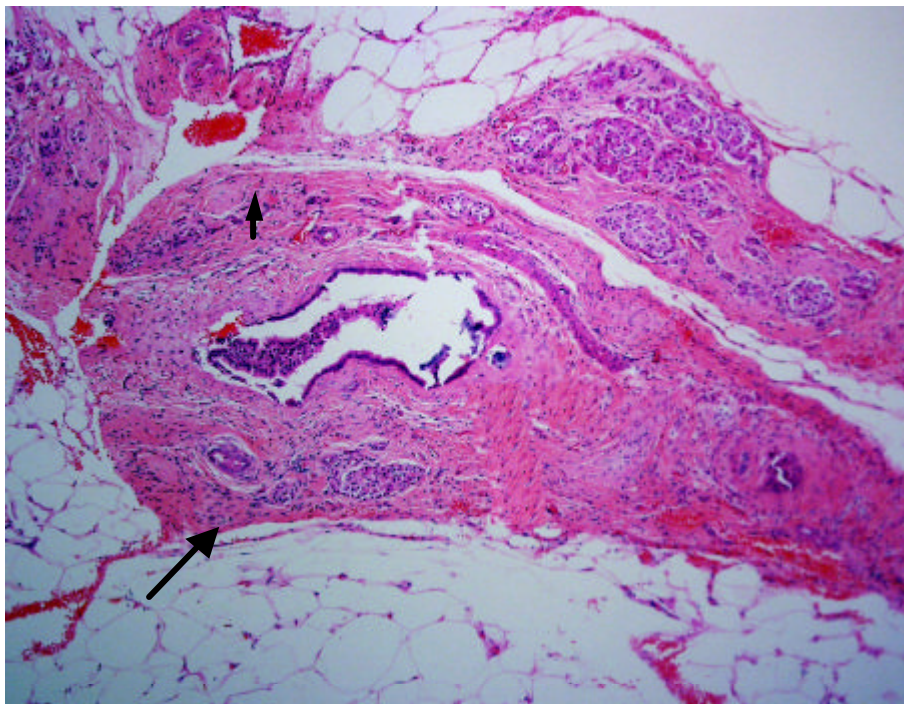


Figura 20 – Grupo aberto (6 meses): Intensa dilatação ductal com fibrose peri-ductal e lipomatose. Observe a completa destruição do parênquima exócrino, com grupos de ilhotas preservadas (setas) – HE 100X.

5.3. Grupo com ducto pancreático ligado (L)

Com algumas variações, os achados histopatológicos do pâncreas de animais deste grupo experimental foram semelhantes aos observados no grupo aberto.

As diferenças histológicas incluíram, principalmente, a formação de reação granulomatosa de corpo estranho, em torno do fio de ligadura (5 animais) (Fig. 21), e o maior grau de dilatação ductal. Este último achado esteve presente em todos os animais analisados, sendo a dilatação de maior gravidade observada nos animais sacrificados tardiamente (Fig. 22).

Embora não observada no exame macroscópico, a análise histológica também revelou fibrose peri-ductal em todos os animais analisados (25 animais).

Inflamação aguda e/ou crônica do pâncreas (pancreatite), de várias intensidades, também foram observadas em todos os animais, por vezes determinando calcificações e o completo desaparecimento do parênquima exócrino e endócrino do órgão (Fig. 22). Em outros casos, porém, a inflamação foi focal com preservação das glândulas pancreáticas e ilhotas de Langerhans. Quadros inflamatórios agudos do parênquima pancreático foram mais freqüentes nos animais sacrificados precocemente (7 dias).

Lipomatose pancreática também foi observada em 11 animais deste grupo sendo, inclusive, bem mais freqüente que o observado nos animais do grupo aberto (Fig. 23).

Os achados histopatológicos deste grupo experimental são sumarizados na tabela 12.

Tabela 12 - Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático ligado e suas respectivas freqüências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=25)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Pancreatite aguda	5	–	–	–	–	5
Pancreatite crônica intersticial	–	5	5	5	5	20
Fibrose peri-ductal	5	5	5	5	5	25
Dilatação ductal	5 (++)	5 (++)	5 (+++)	5 (++++)	5 (++++)	25
Destruição exócrina/ endócrina parcial	–	1	–	4	1	6
Destruição exócrina/ endócrina total	–	–	–	–	3	3
Parênquima exócrino/ endócrino preservados	5	4	5	1	1	16
Lipomatose	–	1	3	4	3	11

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave; (++++) gravíssima

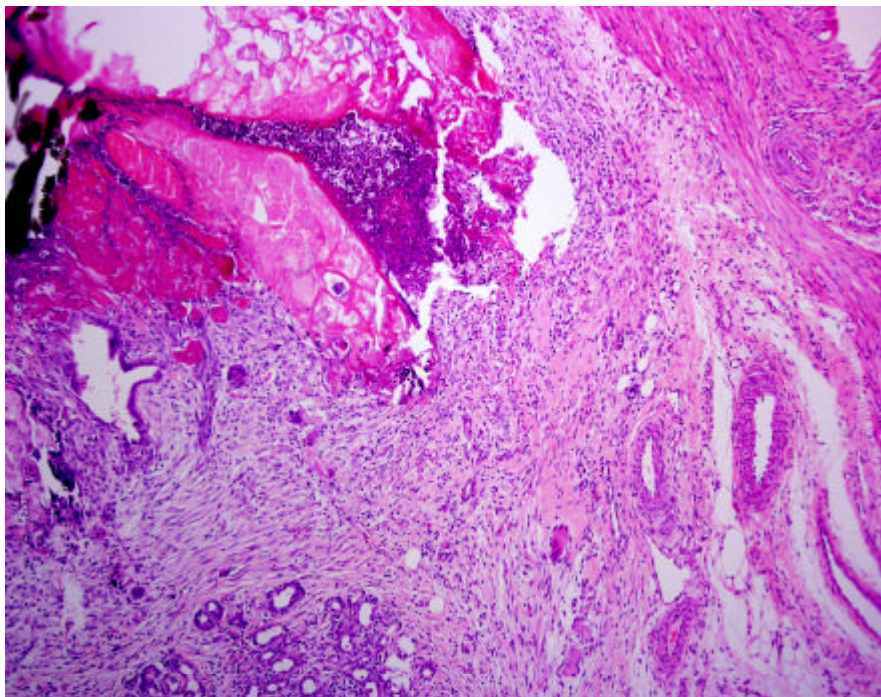


Figura 21 – Grupo ligado (7 dias): Pancreatite aguda focal, com exuberante reação inflamatória granulomatosa de corpo estranho, em torno do fio de sutura. – HE 100X.

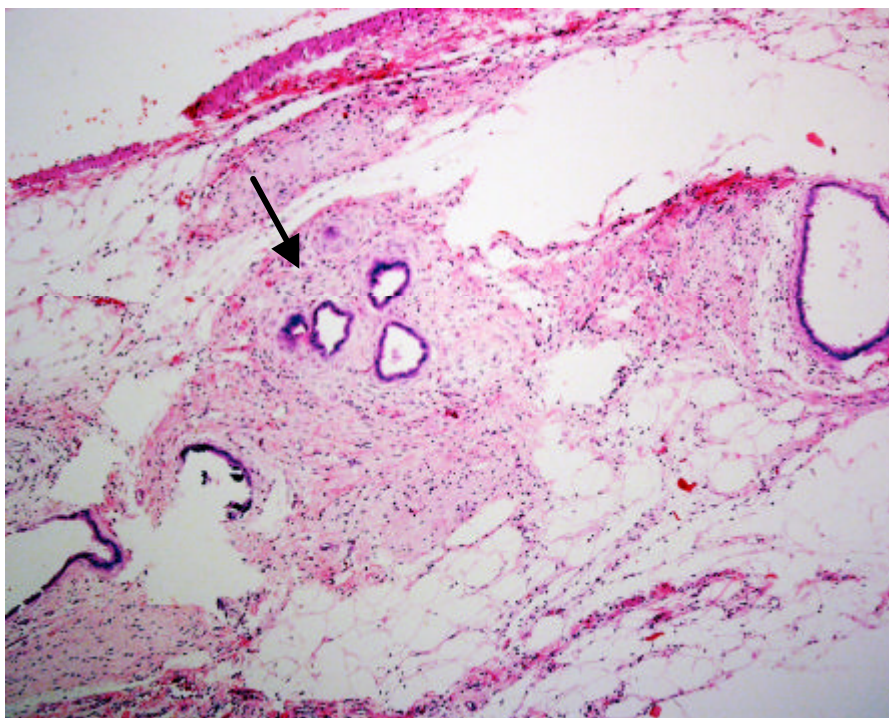


Figura 22 – Grupo ligado (6 meses): Dilatação ductal com fibrose periductal (seta). Observe a completa destruição do parênquima exócrino e endócrino da glândula – HE 100X.

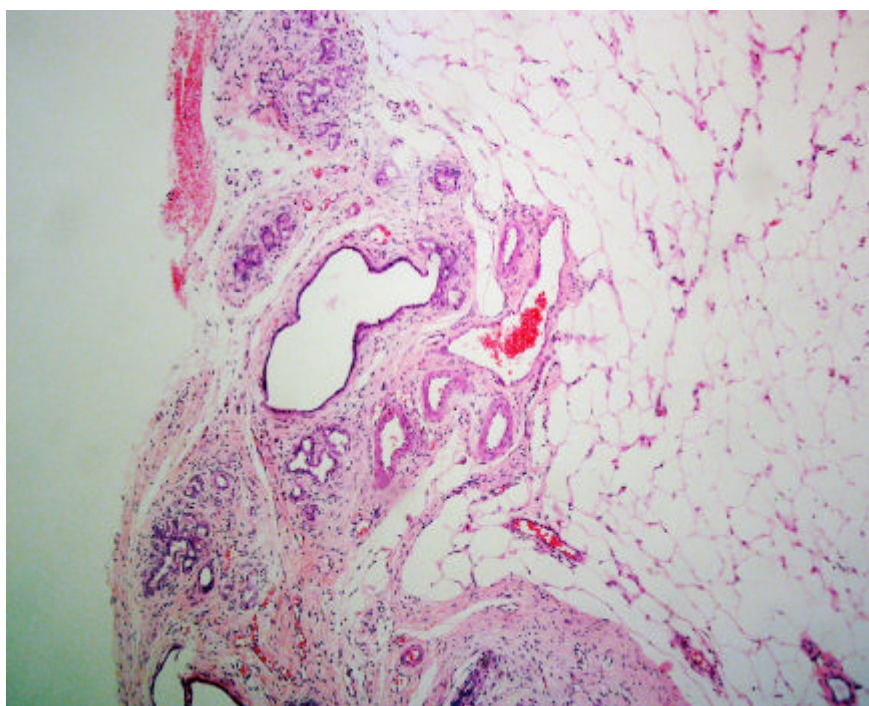


Figura 23 – Grupo ligado (28 dias): Dilatação ductal com fibrose periductal, com inflamação crônica e lipomatose – HE 100X.

5.4. Grupo com obliteração ductal com polímero sintético (I)

As alterações histopatológicas observadas neste grupo experimental foram praticamente as mesmas observadas em coelhos com o ducto pancreático aberto ou ligado. Todavia, diferentemente destes grupos, a injeção de polímero sintético não determinou destruição do parênquima pancreático, havendo quase que completa preservação dos ácinos e das ilhotas de Langerhans na maioria das análises efetuadas. Essas estruturas foram raramente acometidas, de modo parcial, apenas nos animais sacrificados com 6 meses de seguimento.

Pancreatite crônica intersticial e fibrose peri-ductal foram uniformemente observadas neste grupo, praticamente em todos os momentos de avaliação. Porém, estes achados foram, também, menos freqüentes quando comparados com os observados nos grupos aberto e ligado. Dilatação ductal também foi vista em todos

os momentos de sacrifício, tendo como singularidade o preenchimento da luz ductal por material necro-proteináceo inerte (resquício do polímero) na maioria dos animais sacrificados até o 28º dia de P.O. (Figs. 24 e 25). Inversamente, porém, após este período, não foi observado qualquer vestígio do polímero na maioria das análises microscópicas efetuadas. Lipomatose também esteve presente em três análises efetuadas em coelhos sacrificados com 6 meses de seguimento.

Os achados histopatológicos deste grupo experimental estão sumarizados na tabela 13.

Tabela 13 - Achados microscópicos de coelhos com o ducto pancreático obliterado por polímero sintético e suas respectivas freqüências, de acordo com o período de sacrifício.

Alterações (n=25)	Períodos de sacrifício (dias)					Total
	7	14	28	90	180	
Pancreatite crônica intersticial	5	3	4	2	–	14
Fibrose peri-ductal	5	3	4	2	2	16
Dilatação ductal	1 (+)	2 (+)	4 (+++)	5 (++++)	4 (++++)	16
Destruição exócrina/ endócrina parcial	–	–	–	–	3	3
Parênquima exócrino/ endócrino preservados	5	5	5	5	2	22
Material necro-proteináceo intraluminal	5	5	4	–	–	14
Ausência de vestígios do polímero	–	–	1	5	5	11
Lipomatose	–	–	–	–	3	3

(-) ausente; (+) leve; (++) moderada; (+++) grave; (++++) gravíssima

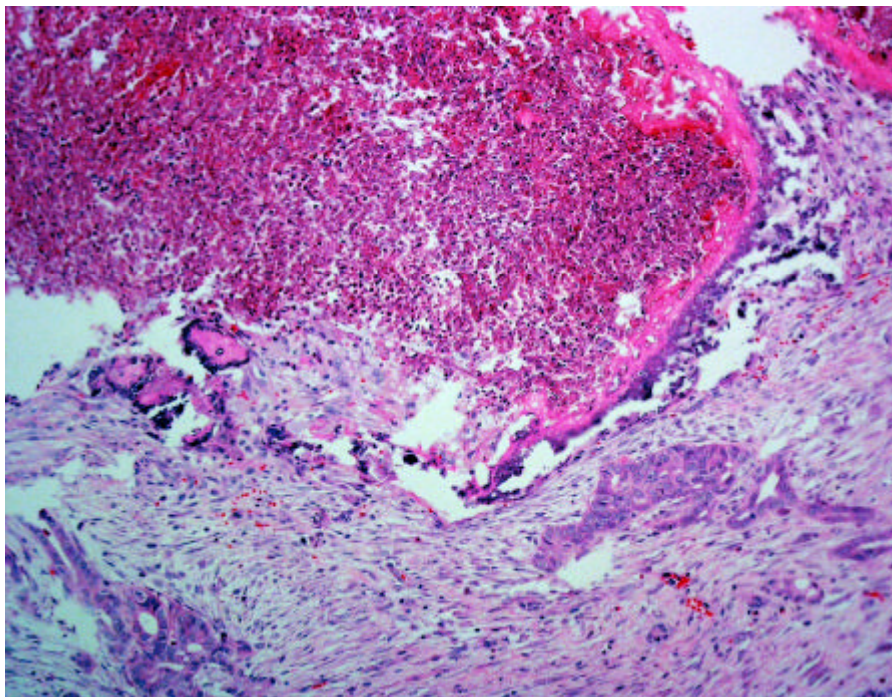


Figura 24 - Grupo injetado (7 dias): Pancreatite crônica intensa com acúmulo de material necro-proteináceo e hemático no interior do ducto pancreático - HE 100X.

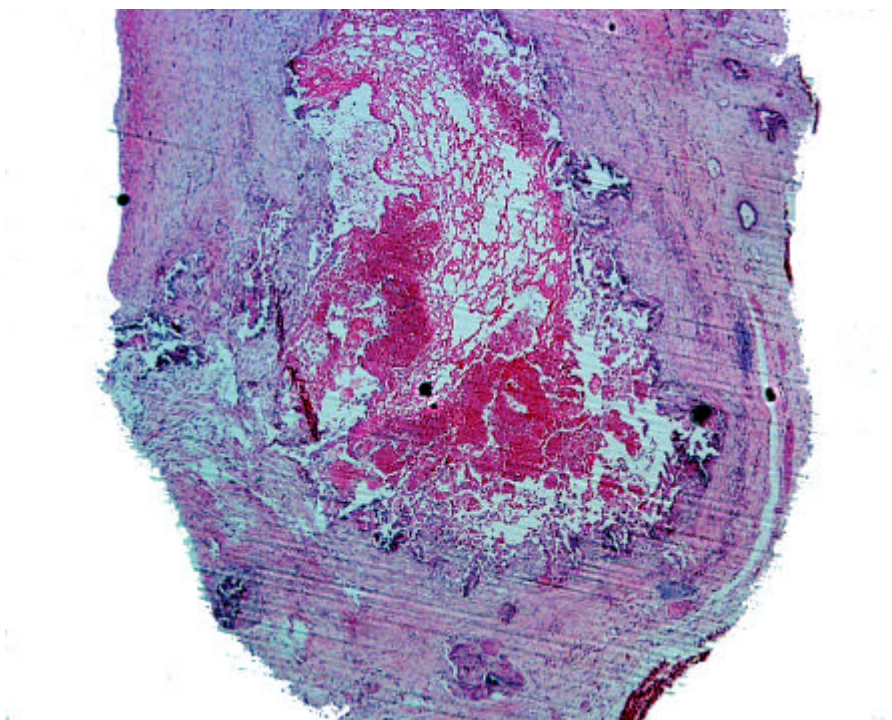


Figura 25 - Grupo injetado (6 meses): Dilatação ductal com fibrose peri-ductal e acúmulo de material necro-proteináceo na luz do ducto. O acometimento é restrito ao ducto pancreático - HE 100X.

Discussão

DISCUSSÃO

Visando facilitar a compreensão do leitor, a discussão do presente trabalho será apresentada, sempre que cabível, ordenadamente por tópicos, obedecendo a mesma ordem de apresentação dos resultados.

1. Quanto aos animais utilizados

O coelho, da linhagem Norfolk, foi o animal utilizado no presente experimento, em razão de vários fatores: fácil manuseio, incluindo acomodação, higiene e alimentação; possibilidade de uniformização da amostra, com a padronização da idade, peso, linhagem e grau de nutrição dos animais e, fundamentalmente, por permitir a abordagem da via pancreática principal sem intervir na via biliar.

Peculiarmente, o pâncreas do coelho é um órgão plano, de aproximadamente 12cm de comprimento, com 4cm de largura, na sua porção cefálica, e 1cm na porção caudal. Ele se aloja no mesentério do duodeno, possuindo um ducto excretor que desemboca separadamente da via biliar, a uma distância, segundo alguns autores (LANG, 1981; CATALA et al., 1990; FICHAUX & BONNAFOUS, 1992), variável de 20 a 40cm do piloro, no duodeno terminal.

Esses relatos são compatíveis com os achados anatômicos observados em nossos animais, onde a via biliar foi identificada distalmente no duodeno, a 2-3cm do piloro, e a via pancreática, em média, a 20-25cm deste referencial, apresentando-se sempre como um ducto fino e translúcido, que percorre toda a extensão do pâncreas, desde a porção cranial do duodeno até a sua porção terminal.

2. Quanto aos métodos e técnicas utilizadas

2.1. Anestesia

Em todos os procedimentos cirúrgicos deste experimento utilizamos o pentobarbital sódico como agente anestésico, administrado por via endovenosa, na dose de 30mg/kg de peso corporal. Esta droga propicia fácil indução anestésica, eficaz manutenção do plano anestésico-cirúrgico e baixos índices de complicações. Estes benefícios associam-se ao baixo custo, maior disponibilidade e, principalmente, por estar padronizada em nosso laboratório, através da experiência acumulada em vários estudos experimentais em cães (KOBAYASI, 1978; GANEM, 2001), coelhos (SAAD-HOSSNE, 2001) e ratos (SPADELLA, 1989; BREIM, 1990; SCHELLINI, 1992), utilizando diversas vias de administração.

Em nosso estudo, o pentobarbital sódico determinou um índice de mortalidade relativamente baixo, da ordem de 2,5%, associado, muito provavelmente, ao excesso de droga anestésica e/ou à maior susceptibilidade do animal. Este índice foi compatível, no entanto, com o relatado por vários pesquisadores de nosso meio (PELLISSARI, 2002) e ao nível internacional (HIRANO & MANABE, 1992; YOTSUMOTO et al., 1993).

2.2. Coleta e avaliação de dados clínicos e metabólicos em coelhos

A avaliação de parâmetros clínicos e metabólicos em coelhos, dentro dos padrões considerados ideais, não foi possível no presente experimento. Tal tarefa exigiria, por parte do nosso laboratório, a aquisição de gaiolas metabólicas individuais para coelhos, cujo custo/benefício seriam desproporcionais aos nossos objetivos e necessidades.

Nesta investigação as avaliações clínicas realizadas, incluindo a evolução da curva ponderal e as medidas da ingestão hídrica e alimentar, embora realizadas com o maior rigor possível, estiveram sujeitas a erros de medidas, vinculados a perdas de alimento ou água na gaiola, não passíveis de serem aferidas em gaiolas convencionais.

Todavia, como a nossa expectativa era detectar variações para maior nos valores da ingestão hídrica e alimentar – na eventualidade de ocorrer comprometimento endócrino do pâncreas por alguns dos tratamentos – as variações detectadas nas medidas desses parâmetros não afetaram a análise dos resultados, visto que os mesmos fatores de erro estiveram presentes nos quatro grupos experimentais, incluindo o grupo normal manipulado.

Por outro lado, as grandes variações observadas nas medidas do débito urinário de 24 horas, resultantes da inadequação do sistema de coleta em gaiolas convencionais, mesmo em animais normais, obrigou-nos a excluir este parâmetro do nosso rol de análises.

A despeito das falhas constatadas durante a avaliação da ingestão hídrica e alimentar de nossos coelhos, os valores obtidos em nosso trabalho não diferiram dos resultados apresentados em estudos internacionais realizados com esses animais (LANG, 1981; CATALA et al., 1990; LUTHEN et al., 1993).

2.3. Técnicas cirúrgicas empregadas

2.3.1. A realização do grupo simulado

A realização de investigações envolvendo procedimentos cirúrgicos implica no controle de variáveis que podem alterar os resultados do experimento. Entre estas variáveis incluem-se: a anestesia, a agressão tecidual, a exposição e tração de vísceras, e as alterações metabólicas resultantes do trauma cirúrgico.

Por conseguinte, achamos plenamente justificável a realização de procedimentos simulados nos animais normais controles, cuja seqüência operatória foi idêntica à executada nos animais dos grupos tratados.

Estudos anteriores realizados em nosso laboratório, no entanto, (SPADELLA, 1989; SPADELLA et al., 1996; LERCO, 2000; PAIVA, 2001; MACHADO, 2002) mostram que a anestesia com pentobarbital sódico, seguida de laparotomia e intervenção em vísceras de ratos, não alteram parâmetros normalmente avaliados em animais normais ou diabéticos, quando comparados aos obtidos em animais sem agressão cirúrgica. Entre estes parâmetros incluem-se, à exceção do peso corporal, avaliações da ingestão hídrica, ingestão alimentar, diurese, medidas da glicose sangüínea e urinária e os níveis de insulina plasmática; variáveis também avaliadas no presente trabalho.

Por outro lado, não tivemos acesso a nenhum relato da literatura que nos garantisse que os mesmos procedimentos anestésico-cirúrgicos realizados em coelhos, teriam o mesmo comportamento do rato. Acresce-se a isso, a inclusão da dosagem da amilase sangüínea, cujos valores poderiam sofrer alterações com estes procedimentos.

Hoje, porém, temos elementos consubstanciados para afirmar que a anestesia e a laparotomia não alteram estatisticamente os valores desses parâmetros, tanto em ratos, como em coelhos, tomando-se por base os valores observados em nossos estudos, e por outros pesquisadores (SPADELLA, 1989; SCHELLINI, 1992; SAAD-HOSSNE, 2001).

Essas conclusões poderiam embasar estudos futuros da mesma natureza, onde sugestivamente poderíamos prescindir da operação simulada, fato que certamente resultaria em economia de

tempo e de custos com o projeto. Ao bem da crítica, todavia, cada pesquisador deve avaliar as vantagens e desvantagens desta proposta.

2.3.2. A drenagem ductal livre na cavidade peritoneal

A experiência com a drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio é relativamente muito pequena na literatura e ainda, assim, restrita à abordagem cirúrgica de enxertos pancreáticos segmentares, no tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 1.

A razão disso é que a prática gastroenterológica nunca concebeu a possibilidade de o pâncreas drenar livremente suas secreções para a cavidade peritoneal, sem ocasionar complicações, como: peritonite química, ascite, pseudocisto e infecção.

Se por um lado este preconceito é justificável, por outro, aos olhos dos cirurgiões transplantadores, mereceria não ser generalizado, haja vista a existência de particularidades interessantes na função exócrina do pâncreas, que muitos desconhecem.

Classicamente, o pâncreas drena secreções inativas para o intestino, mediante estímulos hormonais desencadeados pela queda do pH duodenal. Somente após o contato destas secreções com o meio duodenal é que as enzimas são ativadas, tornando-se apropriadas para a digestão. Isto explica porque, em condições normais, as enzimas pancreáticas não digerem o próprio pâncreas.

Curiosamente, o que parecia inaceitável para a prática gastroenterológica convencional, pareceu uma saída para os problemas advindos da abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos, função dispensável para receptores diabéticos, haja vista a função plena do pâncreas acinar de seus órgãos nativos.

Baseados em estudos clínicos e experimentais (SUTHERLAND et al., 1979; SUTHERLAND et al., 1980), estes pesquisadores foram os primeiros a tentar usar a fisiologia do pâncreas em favor desses pacientes, quando observaram que enxertos pancreáticos segmentares, deixados com o ducto aberto na cavidade peritoneal, sem a dependência do meio duodenal, poderiam drenar enzimas inativas que seriam rapidamente absorvidas pelo peritônio.

A técnica bem-sucedida em cães, todavia, não teve o mesmo êxito em humanos, porque estes desenvolveram peritonite química, ascite e infecção em 50% dos casos (22 pacientes transplantados). As razões deste contraste, todavia, nunca foram bem explicadas porque a premência cada vez maior de bons resultados com os transplantes pancreáticos, acabou por atropelar a idéia em benefício de outras técnicas de drenagem ou obliteração ductal.

du TOIT et al., 1984, da Universidade de Stellenbosch Medical School, África do Sul, e LIMMER et al., 1985, da Universidade de Ulm, Alemanha, talvez tenham sido os últimos trabalhos experimentais realizados, respectivamente, em macacos e, em ratos, abordando esse tipo de drenagem; ambos, porém, contraditórios.

du TOIT relatou a experiência do seu grupo em macacos pancreatectomizados submetidos ao auto ou heterotransplante segmentar de pâncreas ou de ilhotas de Langerhans, com o ducto pancreático deixado livre na cavidade peritoneal. Concluíram que o elevado índice de complicações observado (peritonite química, necrose e autodigestão dos tecidos do retroperitônio) sugeria que a técnica não tinha aplicação no homem.

LIMMER, por sua vez, estudando ratos diabéticos induzidos pela estreptozotocina, e submetidos ao transplante heterotópico de pâncreas, com o ducto pancreático livre, não relatou qualquer complicação cirúrgica com o método, ressaltando, inclusive, a capacidade dos transplantes de controlar o estado diabético de ratos, por um período de seguimento de 56 semanas.

Pelas contradições e a ausência de respostas relativas ao comportamento diferente da drenagem livre da secreção pancreática, em homens e animais, e dentro da própria espécie, achamos interessante investigar em coelhos sadios estas dúvidas, particularmente em relação às complicações peritoneais e para a própria função do pâncreas.

Infelizmente, porém, o presente trabalho experimental não foi capaz de responder por que a secreção pancreática ora se ativa, ora não, em contato com o peritônio, e quais seriam as repercussões negativas para o animal, a longo prazo, haja vista os problemas técnicos enfrentados na obtenção do modelo.

Como reportado intensivamente nos resultados, não foi possível manter, na maioria dos animais, a drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio, em razão da fibrose que se instala nas adjacências do ducto seccionado ou cateterizado. Somente em 6 animais, dos 50 operados, tal fato foi possível por períodos variáveis de tempo.

Essa dificuldade em manter o ducto pancreático com drenagem livre para o peritônio, também foi relatada por du TOIT et al., (1984), em macacos, quando observaram que a maioria dos animais operados apresentou obliteração total do ducto pancreático por fibrose, após 6 semanas do procedimento.

Interessante salientar, no entanto, que nenhum dos seis animais, cujos ductos permaneceram abertos em nosso

experimento, apresentou quaisquer alterações peritoneais, tais como: ascite, inflamação ou infecção.

A despeito deste fato, não é possível creditar conclusões definitivas a respeito de eventuais vantagens técnicas da drenagem aberta, uma vez que, nas condições experimentais do presente trabalho, o método só foi reproduzível em um número reduzido de animais.

2.3.3. A ligadura do ducto pancreático

Embora a ligadura ductal pancreática tenha sido primariamente proposta por PAWLOW, em 1878, no intuito de controlar os surtos recidivantes de dor e inflamação do pâncreas, em pacientes com pancreatite crônica, a técnica foi mais freqüentemente utilizada na abordagem da secreção exócrina de enxertos segmentares do pâncreas.

PAWLOW concebia que a ligadura ductal, ao cabo de algum tempo, levaria a uma atrofia das glândulas exócrinas do pâncreas, o que tornaria uma inflamação pancreática praticamente impossível.

Infelizmente, a racionalidade do método proposto por PAWLOW, não se traduziu em benefícios para os pacientes com pancreatite crônica (RIENHOFF, 1946), e ainda acompanhou-se de complicações técnicas, como: fístulas, calcificações e recanalizações ductais.

O que pareceu indesejável para os propósitos de tratamento da pancreatite crônica, apresentou-se como uma solução tecnicamente simples e capaz de resolver os problemas advindos da secreção exócrina de enxertos pancreáticos; função dispensável para os receptores diabéticos.

Foi por esta razão que o primeiro transplante pancreático vascularizado realizado no mundo (KELLY et al., 1967) teve o ducto pancreático ligado. Na oportunidade, KELLY transplantou o corpo e a cauda do pâncreas, concomitantemente com o rim, para uma paciente diabética de 28 anos de idade. Infelizmente, a função dos enxertos foi evidente apenas durante 6 dias, sendo ambos os órgãos removidos 28 dias depois da cirurgia, em virtude de complicações como pancreatite, isquemia renal e rejeição.

À experiência pioneira de KELLY outras se seguiram, sendo que, até julho de 1977, 13 transplantes pancreáticos com ligadura ductal haviam sido realizados no mundo, dentre os 57 enxertos pancreáticos relatados ao Colégio Americano de Cirurgiões (ACS) e ao Registro de Transplante de Órgãos do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH).

Todavia, a proposta de ligadura ductal pancreática não prosperou em razão de problemas técnicos surgidos no decorrer de sua aplicação clínica, como pancreatite do enxerto, fistulas e, principalmente, por possível comprometimento da função endócrina dos enxertos, pela fibrose que se instala, a longo prazo, no parênquima pancreático; dúvida, como já salientamos, ainda não devidamente esclarecida na literatura.

Por outro lado, diferentemente da experiência relatada no homem (GROTH et al., 1976; SUTHERLAND et al., 1986) não observamos nenhum caso de fístula pancreática e infecção peritoneal, após a ligadura do ducto pancreático principal de 50 coelhos operados. Estes achados favoráveis também foram relatados por KYRIAKIDES et al., 1979, estudando porcos pancreatectomizados e submetidos ao transplante segmentar do pâncreas, com o ducto pancreático ligado ou deixado livre na cavidade peritoneal. Estes

autores, porém, atribuíram a ausência de coleções peripancreáticas, inflamação e fistula pancreática à administração pós-operatória de altas doses de metilprednisolona, e à inibição da secreção exócrina do enxerto com glucagon.

As conclusões de KYRIAKIDES foram baseadas em trabalhos anteriores realizados no seu serviço, em Minneapolis, em porcos com alo e auto-enxertos pancreáticos com o ducto ligado, onde as duas substâncias foram testadas (KYRIAKIDES et al., 1974; KYRIAKIDES et al., 1976a, 1976b).

BREKKE et al., 1980 e 1981, também obtiveram excelentes resultados com ratos diabéticos induzidos pela estreptozotocina, e tratados com o transplante pancreático heterotópico com o ducto ligado, não tendo observado complicações técnicas e alterações da função endócrina dos enxertos, durante 16 meses de seguimento, isto é, por quase toda a vida desses animais.

Porém, em que pese as possíveis vantagens técnicas e a simplicidade do método, a ligadura ductal também não teve continuidade na prática clínica dos transplantes pancreáticos, vindo a ser substituída por outras abordagens cirúrgicas.

2.3.4. A obliteração do ducto pancreático com prolamina e outros polímeros

Desde que LITTLE, em 1977, apresentou um polímero sintético derivado do acrilato, com a finalidade de obliterar o ducto pancreático de pacientes com pancreatite crônica, e pressupostamente capaz de diminuir os índices de morbidade associado às ressecções pancreáticas, diversas substâncias com mecanismo de ação semelhante passaram a ser usadas na prática clínica e experimental.

Entre essas substâncias destacam-se a cola de fibrina (Tissucol), o silicone, o poliuretano, o cianoacrilato (Histoacryl), o neoprene (Neopren) e a prolamina (Ethiboc); todos capazes de solidificarem-se em contato com os fluidos corpóreos, e sensíveis às mudanças do pH.

A cola de fibrina difere essencialmente dos outros produtos, por ser um composto orgânico, obtido do soro humano ou de animais. Devido a esta particularidade, a substância sofreu, no início, muitas restrições quanto ao seu uso, em razão da possibilidade de transmissão de doenças graves (homem-homem) ou desconhecidas (animais-homem).

Essas restrições, contudo, foram sendo superadas com o aperfeiçoamento técnico das etapas de fracionamento do soro, com a obtenção de produtos altamente purificados, incluindo a incorporação de novas metodologias, como a que utiliza o liofilizado do veneno de serpentes, para a obtenção de polímeros biológicos a partir do soro de búfalos.

Esses avanços permitiram o uso mais seguro da cola de fibrina, hoje utilizada com inúmeras finalidades, que incluem desde indicações hemostáticas, adesivas, selantes de cicatrizes, até preventivas de fistulas digestivas e pancreáticas.

Em relação ao pâncreas, são vários os trabalhos clínicos e experimentais que testaram o efeito da cola de fibrina em cirurgias de órgãos parenquimatosos (GIGAURI et al., 1989), na proteção de anastomoses pancreatodigestivas, após a ressecção da cabeça do pâncreas (WACLAWICZEK & LORENZ, 1989; WACLAWICZEK et al., 1996; CAVALLINI et al., 1991; MARCZELL & STIERER, 1992) e na prevenção de fistulas, após pancreatectomia caudal (SUZUKI et al., 1995). Os resultados destas pesquisas, no entanto, são extremamente variáveis, com índices de sucessos na

prevenção de fistulas pancreáticas que oscilam desde 17% (CAVALLINI et al., 1991) até 100% (WACLAWICZEK et al., 1996). Curiosamente, porém, não encontramos nenhum trabalho na literatura utilizando a cola de fibrina na obliteração do ducto pancreático de enxertos segmentares do pâncreas, destinados ao tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 1.

A discussão desses achados, embora fuja dos propósitos do nosso estudo, mostra-se, no entanto, um campo aberto à investigações comparativas, que enfoquem as vantagens e desvantagens do produto biológico, quando comparado aos produtos sintéticos, tanto na prática gastroenterológica convencional, como na esfera dos transplantes pancreáticos.

A utilização de produtos sintéticos, por sua vez, ganhou bastante adeptos na prática médica em razão dos problemas microbiológicos potencialmente relacionados aos produtos orgânicos. Estas substâncias sintéticas, todavia, também requereram muitas pesquisas, por parte da indústria farmacêutica, no sentido de diminuir os efeitos colaterais sistêmicos, atribuídos ao poliuretano, ao silicone, ao cianoacrilato e, menos intensamente, ao neoprene e à prolamina. Pelo fato desta última substância ser o alvo de interesse neste trabalho, as discussões serão mais intensamente a ela atribuídas.

GEBHARDT & STOLTE, em 1978, foram os primeiros pesquisadores a testar o uso da prolamina, inicialmente em pâncreas de animais de experimentação, e depois no homem (GEBHARDT & GALL, 1980), procurando solucionar as crises recorrentes de pancreatite e dor, em pacientes com pancreatite crônica, sem comprometer a função endócrina do pâncreas.

A experiência inicial destes autores se fundamentava na capacidade da prolamina de causar obliteração temporária do

ducto pancreático e induzir, secundariamente, atrofia do componente exócrino do pâncreas; mecanismos de particular interesse na supressão da secreção exócrina de enxertos pancreáticos e no controle de processos inflamatórios recidivantes do pâncreas.

Ao lado das supostas vantagens da prolamina, na obliteração do ducto pancreático, inúmeras questões, porém, foram sendo levantadas em relação aos possíveis efeitos colaterais e indesejáveis deste produto.

O primeiro deles, talvez o mais crítico, principalmente em relação ao tratamento do Diabetes Mellitus, é a possibilidade de comprometimento das ilhotas de Langerhans, e a conseqüente insuficiência endócrina de enxertos pancreáticos. Esta questão, um dos pontos básicos de análise do presente trabalho, será tratada amplamente nesta discussão, mais adiante.

À prolamina, todavia, têm sido atribuídos outros efeitos indesejáveis, que incluem desde episódios freqüentes de pancreatite aguda leve, até a necrose total do pâncreas e óbito, mais raramente.

WITTRIN (1980) apud HORNIG et al., 1987, relatou a experiência com um caso raro de necrose total do coto pancreático, tratado com prolamina, em um paciente submetido à ressecção parcial do pâncreas. Este paciente foi à óbito em decorrência, muito provavelmente, segundo os autores, devido à injeção excessiva do polímero, que ocasionou múltiplas rupturas de canalículos pancreáticos, e o extravasamento intenso de enzimas para o interstício glandular.

HORNIG et al., 1987, também citaram a possibilidade de o polímero, após a injeção, alcançar as vênulas intra e peripancreáticas, estabelecendo múltiplas fistulas entre o sistema

ductal do pâncreas e o sistema vascular, podendo ocorrer, ainda, a embolia de ramos portais intrahepáticos.

PLUSCZYK et al., 2001, em um trabalho experimental recente, colocaram em dúvida os benefícios do uso da prolamina na obliteração do ducto pancreático, em relação aos riscos em potencial de ocorrer uma inflamação aguda do pâncreas, com necrose pancreática, seguida de um colapso microcirculatório grave, que poderia levar ao óbito. Segundo esses autores, a prolamina induz, em ratos, significativa falência microcirculatória caracterizada por marcada redução de células vermelhas nos capilares, com diminuição intensa da densidade e da velocidade do fluxo sanguíneo capilar, quando comparado aos mesmos parâmetros de ratos com pancreatite experimental, induzida pelo taurocolato de sódio a 4%, ou controles, submetidos à injeção de solução salina intraductalmente.

Acredita-se que a obstrução do ducto pancreático com prolamina seja capaz de aumentar a permeabilidade do sistema ductal do pâncreas às macromoléculas, permitindo a difusão de enzimas digestivas no interstício glandular; o que, supostamente seria um passo importante na evolução da pancreatite necrotizante (FARMER et al., 1984).

A necrose pancreática, quando instalada, por sua vez, teria como alvo primário dos danos, ocasionados pelas enzimas digestivas e sais biliares, a rede capilar do pâncreas, a qual estaria susceptível à lesão microvascular e à subsequente falência microcirculatória e isquemia. Estes fatores, quando presentes, seriam os mecanismos responsáveis pela expansão da necrose pancreática pré-instalada (PLUSCZYK et al., 1997).

A despeito, porém, das possíveis complicações ligadas ao uso clínico e experimental da prolamina, são raros os

relatos de efeitos secundários associados a esta substância, tanto no tratamento de pacientes com doenças pancreáticas, como submetidos ao transplante de pâncreas.

2.3.5. A experiência com o uso de polímeros sintéticos no tratamento das doenças pancreáticas

Embora um dos objetivos do presente trabalho seja o de estabelecer o efeito, a longo prazo, do uso da prolamina injetada no ducto pancreático principal do coelho, em relação a parâmetros clínicos, laboratoriais e histopatológicos, achamos oportuno traçar um panorama acerca da experiência mundial com o uso desta substância e, também, de outros polímeros, haja vista que a aplicabilidade clínica foi a razão pela qual o método foi testado.

Clinicamente, a oclusão temporária do ducto pancreático com polímeros sintéticos tem como objetivo o tratamento e/ou controle das seguintes condições: 1) crises de dor e episódios recorrentes de pancreatite, em pacientes com pancreatite crônica; 2) prevenção de fistulas pancreáticas em cirurgias com anastomoses pancreatoentéricas e/ou ressecções pancreáticas; 3) supressão da secreção exócrina de enxertos pancreáticos segmentares.

CRISTOPH GEBHARDT, chefe do Departamento de Cirurgia do Hospital de Nürnberg, Alemanha, não só foi o pioneiro, como é o pesquisador com a maior experiência mundial no tratamento de pacientes com pancreatite crônica com dor pancreática incurável, utilizando a prolamina (GEBHARDT & STOLTE, 1978; GEBHARDT et al., 1979; GEBHARDT & GALL, 1980; GEBHARDT, 1987).

À experiência de GEBHARDT, se somaram as experiências de outros pesquisadores, também do seu grupo (ROSCH

et al., 1979; SCHNEIDER et al., 1985; STOLTE et al., 1980; SCHWILLE et al., 1987) cujos resultados acerca do tratamento da pancreatite crônica com este método, poderiam ser assim sintetizados:

- 1) Embora os resultados imediatos sejam incrivelmente bons, o tratamento da pancreatite crônica com oclusão ductal pancreática isolada, por via endoscópica ou intraoperatória, não é um procedimento eficaz para prevenir os episódios de dor e as crises recorrentes de pancreatite, visto que a maioria dos pacientes apresenta recidiva dos sintomas após um ano do procedimento. Acresce-se a isto, a frequência relativamente elevada de complicações ligadas à estenose duodenal e da via biliar, formação de cálculos biliares e intrapancreáticos, formação de cistos pancreáticos, e a maior incidência de úlceras duodenais.
- 2) A combinação da duodenopancreatectomia parcial e a oclusão ductal do coto pancreático remanescente, com prolamina, é eficaz no tratamento da pancreatite crônica, especialmente na redução dos episódios recorrentes de pancreatite aguda, num seguimento tardio maior que 36 meses.

As conclusões acima, porém, não podem ser generalizadas para todos os doentes com pancreatite crônica, fato apropriadamente enfatizado por GEBHARDT, em uma revisão publicada em 1987: "Os resultados positivos obtidos com o procedimento de Whipple, combinado com a oclusão ductal do coto pancreático remanescente, não devem ser interpretados como superiores, ou como sendo os únicos métodos de tratar todos os pacientes com pancreatite crônica. Pelo contrário: esta doença é tão variável, em sua apresentação morfológica e funcional, que a escolha do melhor tratamento deve obedecer, sempre, as características individuais de cada paciente".

2.3.6. A experiência com o uso de polímeros sintéticos na prevenção de fístulas pancreáticas

A prolamina, o neoprene e a cola de fibrina são os polímeros mais freqüentemente utilizados na obliteração do ducto pancreático, com a finalidade de prevenir fístulas pancreáticas, após as ressecções parciais do pâncreas, com ou sem anastomoses.

GEBHARDT & STOLTE, em 1978, testaram pela primeira vez a prolamina intraductal na prevenção de fístulas pancreáticas de cães, submetidos à ressecção da cauda pancreática ou à biópsia em cunha, sem a realização de sutura, tendo observado fístulas em 3 (7,5%) dos 40 animais tratados.

Clinicamente, LORENZ et al., 1987, utilizaram a prolamina em 57 pacientes submetidos à duodenopancreatectomia parcial + pancreatojejunosomia (cirurgia de Whipple) e observaram fístula pancreática em apenas um paciente (1,7%). Os mesmos autores, em contrapartida, realizaram 16 operações similares, sem a utilização do polímero, tendo observado um índice de 37,5% de fístulas pancreáticas (6 casos).

Bons resultados na prevenção de fístulas pancreáticas também foram relatados por GALL et al., 1989, com o uso de prolamina, em um número significativamente maior de pacientes. Estes autores empregaram a injeção intraductal de Ethibloc em 289 pacientes com pancreatite crônica, submetidos à cirurgia de Whipple, e observaram apenas 5 casos (1,7%) de fístulas pancreáticas.

Em relação à cola de fibrina, por outro lado, os resultados na prevenção de fístulas pancreáticas são bastante variáveis, com índices de insucessos que chegam a 83% dos casos. CAVALLINI et al., 1991, relataram a experiência com 6 pacientes, portadores de carcinomas periampulares, submetidos à cirurgia de

Whipple, associada à obliteração ductal do coto pancreático remanescente com cola de fibrina, tendo observado a presença de fistula pancreática em 5 casos.

MARCZELL & STIERER, 1992, por sua vez, submeteram 44 pacientes, também portadores de tumores periampulares com ou sem invasão pancreática, à duodenopancreatectomia parcial + oclusão do ducto pancreático com cola de fibrina, tendo deixado, no entanto, o coto pancreático remanescente livre na cavidade peritoneal, sem anastomose. Esses autores observaram a presença de fistula pancreática em apenas dois pacientes (4,5%).

Resultados surpreendentemente melhores, utilizando a cola de fibrina, foram relatados por WACLAWICZEK et al., 1996, operando 93 pacientes com carcinoma do pâncreas e/ou da região periampular, sendo submetidos à ressecção da cabeça do pâncreas, seguida de oclusão ductal, não tendo observado evidência de fistula pancreática em nenhum dos pacientes.

Quanto ao neoprene, são poucos os trabalhos existentes na literatura utilizando esta substância na prevenção de fistulas pancreáticas, após cirurgias convencionais do pâncreas. Contrariamente, porém, existe uma infinidade de publicações utilizando o neoprene no tratamento da secreção exócrina de enxertos pancreáticos segmentares.

O relato de Di CARLO et al., em 1997, foi o único trabalho que encontramos com uma grande casuística, utilizando o neoprene na obliteração do ducto pancreático de pacientes submetidos à cirurgia de Whipple, por carcinomas ou pancreatite crônica. Esses autores operaram 223 pacientes e tiveram um índice de fistulas pancreáticas de 17% (38 casos), as quais resolveram espontaneamente, num tempo médio de 43 dias. Na análise crítica desses resultados, Di CARLO considerou não haver diferenças

significativas em favor do uso do neoprene, associado à cirurgia de Whipple, visto que os índices de fistulas pancreáticas na cirurgia clássica oscilavam entre 8 e 17%.

A tabela 14 sumariza os resultados citados pelos diversos autores, na prevenção de fistulas pancreáticas, com o uso de polímeros.

Tabela 14 - Incidência de fistula pancreática em cirurgias do pâncreas utilizando polímeros, segundo autores.

Autores	Patologia	Operação	Polímero	Nº Casos	Nº Fistulas	% Fistulas
LORENZ (1987)	pancreatite crônica	Whipple	prolamina	57	1	1,7
GALL (1989)	pancreatite crônica	Whipple	prolamina	289	5	1,7
CAVALLINI (1991)	carcinoma periampular	Whipple	cola de fibrina	6	5	83,0
MARCZELL (1992)	carcinoma periamp./panc.	ressec. panc. s/ anast.	cola de fibrina	44	2	4,5
WACLAWICZEK (1996)	carcinoma periamp./panc.	Whipple	cola de fibrina	93	0	0,0
Di CARLO (1997)	carcinoma panc. crônica	Whipple	neoprene	223	38	17,0

2.3.7. A experiência com o uso de polímeros sintéticos na abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos

A experiência com o uso de polímeros sintéticos na obliteração ductal de enxertos pancreáticos é muito vasta na literatura, principalmente no período que compreendeu o final da década de 70 e meados da década seguinte. Após este período,

com o advento de novas propostas cirúrgicas de abordagem ductal pancreática, o método foi raramente utilizado. O neoprene e a prolamina foram os polímeros mais freqüentemente utilizados em transplantes pancreáticos. Várias outras substâncias, todavia, também foram testadas, incluindo: o poliuretano, o silicone, o cianocrilato e o poli-isoprene.

Neoprene

O neoprene, um líquido sintético, derivado da borracha, que solidifica-se por floculação em decorrência de variações do pH do meio interno, foi utilizado, pela primeira vez, por DUBERNARD et al., em, 1978, no cão e no homem. Na ocasião, os autores classificaram a experiência como uma maneira simples e efetiva de tratar a função exócrina de enxertos pancreáticos, sem afetar a função endócrina dos mesmos.

No entanto, a aplicação rotineira do neoprene, e de outros polímeros sintéticos, na prática dos transplantes pancreáticos, vieram mostrar que as coisas não eram tão simples, como havia previsto DUBERNARD, principalmente em relação à preservação do componente endócrino do pâncreas; questão ainda a ser bastante abordada nesta discussão, em momento oportuno.

Por outro lado, discutir isoladamente os resultados da aplicação de polímeros sintéticos, na abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos, é uma questão bastante difícil, haja vista a multiplicidade de fatores envolvidos no sucesso ou insucesso de um procedimento tão complexo, como o transplante de pâncreas.

Por esta razão, nos ateremos, apenas, aos índices de complicações técnicas do procedimento e as suas possíveis implicações nas taxas de sobrevida funcional do enxerto pancreático e do paciente, ainda que estas últimas, como referimos, também dependam de uma infinidade de variáveis, como: rejeição do

enxerto, trombose vascular, infecção, condição mórbida do receptor, tipo de transplante realizado, esquema imunossupressor utilizado, etc.

Em 1985, DUBERNARD et al., publicaram a experiência acumulada em 7 anos, do Hospital Herriot, França, com o uso do neoprene, na obliteração ductal de 54 enxertos segmentares de pâncreas, realizados em 52 pacientes diabéticos do tipo 1 (2 retransplantes). Desses, o transplante pancreático foi realizado simultaneamente com o rim (PSR) em 39 pacientes; em 12 casos o transplante pancreático foi isolado (PI); e em 3 casos, o transplante foi realizado antes ou após um transplante renal (respectivamente, 2 e 1 caso). DUBERNARD observou a presença de fístulas pancreáticas em 5 casos (9,2%), resolvidas, espontaneamente, no período de dois a cinco meses; pancreatite fugaz do enxerto foi observada na maioria dos transplantes (66,6%) e infecção local em 13 (24%). O autor atribuiu à oclusão incompleta do ducto pancreático pelo polímero sintético, a causa das complicações pancreáticas locais observadas.

Neste trabalho, as taxas de sobrevida dos pacientes (n=52) e dos enxertos pancreáticos, após um ano de seguimento foram, respectivamente, de 67,1 e 33,5% para transplantes PSR, e de 64,9 e 25,1% para transplantes PI ou realizados antes ou após o transplante renal.

Esses resultados, porém, não podem ser comparados com a realidade atual dos transplantes PSR, onde a sobrevida do paciente e do enxerto pancreático chegam, respectivamente, a muito próximo de 100 e 85% em 1 ano (IPTR – International Pancreas Transplant Registry, USA, 2000). Todavia, à época da publicação de DUBERNARD et al., 1985, os autores consideraram que os resultados por eles observados com o uso do neoprene foram satisfatórios, quando comparados com outras técnicas de abordagem do ducto

pancreático. Tanto estavam certo que, 4 anos mais tarde, o seu grupo publicou uma casuística maior de casos (103 pacientes) com uma sobrevida funcional do enxerto pancreático de 69% em um ano (MARTIN et al., 1989); experiência repetida por BREKKE et al., 1986 (39 casos, 55% de sobrevida).

Em 1985, MUNDA et al., da Universidade de Cincinnati, USA, também publicaram as suas experiências com 14 enxertos pancreáticos segmentares (PSR ou após o rim), dos quais, 6 casos com o ducto obliterado pelo neoprene, e 8, com derivação urinária para o ureter. Os enxertos foram realizados em 12 receptores diabéticos (2 retransplantes).

Embora a casuística de MUNDA fosse pequena, ele relatou pontualmente o que aconteceu com cada um desses 6 enxertos: dois pacientes não tiveram quaisquer complicações cirúrgicas, mas morreram com os enxertos pancreático e renal funcionando, 1 e 4 meses após os transplantes, devido a infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, respectivamente; dois pacientes tiveram infecção local da ferida cirúrgica, ocasionada por pancreatite do enxerto e fistulas pancreáticas secundárias, que resolveram espontaneamente, mas os mesmos perderam os seus enxertos pancreáticos após 1 e 2 meses, devido à fibrose e/ou rejeição; um paciente teve perda precoce do enxerto pancreático devido ao extravasamento de neoprene dentro da veia esplênica; e um outro paciente continuava com ambos os enxertos (renal e pancreático) funcionando, após 34 meses de seguimento, apesar de ter tido uma fistula pancreática no pós-operatório que resolveu espontaneamente. As conclusões de MUNDA foram de que o uso do neoprene é tecnicamente simples e capaz de propiciar função normal do enxerto pancreático, embora associe-se, freqüentemente, à complicações locais ligadas à pancreatite do enxerto, fistulas e infecção; razões pelas quais o

levaram a testar, na sua instituição, a drenagem da secreção exócrina do enxerto para o ureter.

VALENTE et al., 1985a, da Universidade de Genova, Itália, também relataram uma interessante proposta de tratamento da pancreatite crônica, em 25 pacientes com dor incapacitante e intratável. Na oportunidade os autores realizaram a pancreatectomia >95% em todos os pacientes, e procederam o autotransplante de ilhotas de Langerhans, preparadas a partir destes órgãos, e injetaram na veia porta de 22 pacientes. Nos outros três pacientes, realizaram o autotransplante segmentar do pâncreas, com obliteração ductal com neoprene. Nestes casos os resultados apresentados foram os seguintes: todos os três pacientes tiveram fistula pancreática, conseqüente, segundo os autores, à supressão incompleta da função exócrina do enxerto, mas todas as fistulas tiveram resolução espontânea após 10, 14 dias e 2 meses, respectivamente; após 5 anos de seguimento, dois pacientes continuavam com os enxertos funcionantes, sem necessidade de insulina; no outro paciente, o enxerto deixou de funcionar, após 2 anos do transplante, sendo a causa não referida. Os autores consideraram que o uso da obliteração ductal pelo neoprene é uma técnica simples e segura, cuja maior complicação é a supressão incompleta da secreção pancreática. Por curiosidade, após 5 anos, dos 22 pacientes submetidos ao autotransplante de ilhotas, 14 ainda estavam independentes de insulina e 3 haviam morrido, em decorrência de outras causas, mas com os autoenxertos de células funcionando.

Prolamina e outros polímeros

Dos 561 transplantes de pâncreas realizados no mundo, no período de dezembro de 1966 a dezembro de 1984, 260 casos (46,3%) haviam utilizado a supressão da secreção exócrina do enxerto pancreático,

através da injeção intraductal de polímeros sintéticos (SUTHERLAND & KENDALL, 1985).

Por outro lado, como novas propostas para a abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos foram sendo introduzidas, são relativamente escassas as publicações, especialmente as de revisões, onde um determinado polímero foi avaliado individualmente. A maioria dos trabalhos de 1985 para cá, é constituída de estudos comparativos com outras técnicas de abordagem, onde nem mesmo o nome do polímero sintético é especificado. Se por um lado as análises comparativas são boas, por outro, foge do interesse particular deste trabalho, onde especificamente a prolamina foi testada.

Três trabalhos, porém, merecem ser citados por analisarem, exclusivamente, a prolamina. VALENTE et al., 1985b, publicaram as suas experiências com o uso da prolamina em 8 pacientes diabéticos, submetidos ao transplante segmentar do pâncreas, dos quais 6 com transplantes PI, e 2 com transplantes PSR. Entre os pacientes com transplantes PI, fistula pancreática foi observada em três pacientes, mas desapareceu espontaneamente em 10 dias (os órgãos mantiveram-se funcionantes por 40 meses); 2 pacientes desta série tiveram os seus enxertos removidos devido à trombose venosa e dano isquêmico dos enxertos, respectivamente; e o último paciente não teve complicações cirúrgicas, mas morreu 45 dias após o transplante, de infarto miocárdio, com o enxerto funcionante. Em relação aos 2 pacientes submetidos ao transplante PSR, ambos não tiveram complicações cirúrgicas, mas um deles perdeu o enxerto pancreático por rejeição, com 3 meses, e manteve o rim funcionante (>18 meses); o outro manteve os dois órgãos funcionando por mais de 18 meses. Os autores concluíram que a técnica de oclusão ductal com prolamina era a mais simples e a mais segura, mas que não

poderiam prescindir da investigação de novas abordagens cirúrgicas para melhorar os resultados.

ILLNER et al., 1987, em Munich, Alemanha, também apresentaram suas experiências com a oclusão ductal pela prolamina em 25 pacientes diabéticos submetidos a transplantes PSR. Infelizmente, porém, esses autores se limitaram, apenas, a relatar o impacto que a técnica de drenagem ductal teve sobre a sobrevida dos pacientes e dos enxertos (renal e pancreático), quando comparado aos pacientes transplantados, em uma série anterior da mesma instituição, mas que a drenagem exócrina do enxerto foi abordada de outra forma.

Neste trabalho, ILLNER relatou que a mortalidade e a morbidade observada nesta série com a prolamina, particularmente em relação às complicações pós-operatórias, foram marcadamente reduzidas quando comparadas com a série anterior. Em relação à sobrevida do paciente e dos enxertos, este fato também ocorreu, tendo observado uma taxa de sobrevida funcional do enxerto pancreático e renal, respectivamente, de 75 e 71%, em 30 meses de seguimento, contra 40 e 46% da série anterior. Quanto aos pacientes, 93% estavam vivos após 30 meses, contra 80% da série precedente.

Ainda que nem todo o sucesso alcançado por ILLNER, nesta última série de pacientes transplantados, possa ser atribuído à prolamina, o autor considerou a experiência com o uso deste polímero altamente positiva. Prova disso foi a publicação de LAND et al. (1987), do mesmo grupo, com um número maior de casos (73 pacientes), que relataram uma sobrevida funcional do enxerto/ano de 75%.

Todavia, as taxas de sobrevida funcional do enxerto e do paciente, relativamente bem sucedidas, quando apresentadas isoladamente pelos diversos centros transplantadores, como o de Munich, não são observadas quando é feita uma análise global

multicêntrica de todos os enxertos realizados no mundo, com o uso de polímeros sintéticos. Este fato é facilmente observado nas várias revisões publicadas pelo professor DAVID SUTHERLAND e seu grupo, de Minneapolis, USA, durante os anos de 84 a 87 (SUTHERLAND, 1984; SUTHERLAND & KENDALL, 1985; SUTHERLAND et al., 1986; SUTHERLAND et al., 1987), e por outros (BROOKS, 1989).

Assim, dos 642 transplantes pancreáticos relatados ao Internacional Human Pancreas and Islet Transplant Registry, USA, até novembro de 1985, 289 (45%) eram de enxertos ocluídos com uma variedade de substâncias (prolamina, neoprene, silicone, poliisoprene, cianoacrilato), designados conjuntamente nas análises, como "polímeros sintéticos".

SUTHERLAND et al., 1987, comparando esses 289 enxertos ocluídos com polímeros sintéticos, com outras modalidades de tratamento da secreção exócrina, tais como: drenagem entérica (225 casos), drenagem urinária (86 casos), ducto livre no peritônio (22 casos) e ducto ligado (13 casos), relataram uma sobrevida funcional do enxerto pancreático, em um ano, de respectivamente: 33%, 40%, 42%, 14% e 0%, sendo a sobrevida dos pacientes, respectivamente de: 75%, 80%, 72%, 66% e 58%. Os autores concluíram que, à exceção do ducto livre e do ducto ligado, todas as modalidades de tratamento da secreção exócrina de enxertos pancreáticos (polímero, entérica e urinária) estão associadas à longa performance funcional do enxerto (> 3 a 7 anos), havendo, porém, o benefício da simplicidade da oclusão por polímero, quando comparado às outras duas técnicas.

Em relação às complicações cirúrgicas e pós-operatórias, SUTHERLAND também salientou que nenhuma dessas três técnicas está isenta de problemas. Se por um lado as drenagens entérica e com polímero se relacionem a índices maiores de complicações

locais (fistulas e infecção), a drenagem urinária se relaciona a maior incidência de distúrbios metabólicos e alterações do trato urinário, incluindo hematuria e infecção. A contar com os conhecimentos técnicos disponíveis para a época, SUTHERLAND simplisticamente ponderou que *“a melhor técnica de abordagem da secreção exócrina é aquela que o cirurgião melhor sabe fazer e a que tem os melhores resultados”*. Só não estava de todo correto, porque a obliteração ductal com polímeros sintéticos foi sendo abandonada em prol de técnicas que possibilitassem o diagnóstico mais precoce da rejeição, como a drenagem urinária, mudando o foco do problema técnico para o problema imunológico; variável, certamente, com maior impacto sobre os resultados.

BROOKS, todavia, ainda publicou no final da década de 80 (1989) talvez uma das últimas revisões que incluíram todos os casos de enxertos realizados no mundo, utilizando polímeros sintéticos. Segundo BROOKS, de dezembro de 1966, quando foi realizado o primeiro transplante pancreático no mundo (KELLY et al., 1967), a março de 1988, haviam sido notificados ao IPTR, USA, 1394 transplantes. Desses, 514 (36,9%) enxertos pancreáticos ainda estavam funcionando à época da publicação, sendo que em 25% dos casos, a perda do enxerto foi por falha técnica que resultou, principalmente, em trombose e infecção.

Em relação a abordagem exócrina do enxerto, 50% dos enxertos realizados até 1988 eram de derivação urinária; 25% de drenagem entérica e 25% de ductos pancreáticos injetados com polímeros sintéticos (aproximadamente 333 enxertos). Entre os enxertos realizados com polímeros sintéticos, em 215 situações foi utilizado o neoprene e, em 118, os demais polímeros, com destaque à prolamina.

Os índices de falhas técnicas associadas às abordagens acima mencionadas foram, respectivamente: 12% (urinária); 18% (entérica); e 12% (polímeros); neste último caso, as falhas estavam ligadas à pancreatite do enxerto, fistula pancreática e infecção.

As taxas de sobrevida do paciente em 1 ano foram, respectivamente, de: 54% para a drenagem urinária, 45% para a drenagem entérica, e 47% para a oclusão ductal com polímero. A sobrevida funcional do enxerto/1 ano, por sua vez, para os transplantes PSR foi de 53%, e para os transplantes PI de 40%, não tendo sido especificadas as taxas funcionais individuais, segundo a abordagem exócrina.

BROOKS menciona, todavia, que a sobrevida global da função dos enxertos foi significativamente menor quando comparada com os resultados isolados de vários centros, cujas cifras podiam oscilar entre 46 e 83% para transplantes PSR, fato já demonstrado nesta discussão.

3. Quanto à evolução clínica

A evolução clínica de todos os animais desse experimento, avaliada pela análise de vários parâmetros, incluindo: estado geral, apetite, atividade, peso, ingestão hídrica e ingestão alimentar, não sofreu variações significativas nos quatro grupos experimentais. Isto é, independentemente do tratamento utilizado, não observamos quaisquer alterações clínicas em coelhos com os ductos pancreáticos aberto, ligado ou injetado, em relação aos animais normais, apenas manipulados.

Este achado, aparentemente surpreendente, tem sido, contudo, a regra observada na maioria dos trabalhos experimentais, onde essas variáveis foram avaliadas (KYRIAKIDES et al., 1976a; 1976b; GEBHARDT

& STOLTE, 1978; KYRIAKIDES et al., 1979; SUTHERLAND et al., 1980; BREKKE et al., 1980; 1981; du TOIT et al., 1984; LIMMER et al., 1985).

No homem, porém, em razão dos inúmeros fatores envolvidos na evolução clínica, tais como alterações ligadas à própria doença de base, ao procedimento cirúrgico de maior parte, à imunossupressão (no caso dos transplantes), às complicações cirúrgicas, à infecção, etc., não é possível estabelecer uma nítida relação de causa-efeito destes métodos, como a estabelecida em nossos achados experimentais. Por estas razões, nos ateremos neste capítulo da discussão apenas aos trabalhos experimentais.

Antes, porém, gostaríamos de tecer algumas considerações a respeito dos animais, particularmente do coelho – onde a anatomia do sistema ductal pancreático é diferente dos demais – as quais poderiam explicar, em parte, a inocuidade dos tratamentos sobre a evolução clínica.

Sabidamente, os animais de laboratório são mais resistentes que o homem, frente ao trauma cirúrgico: suportam mais a agressão cirúrgica; recuperam-se mais rapidamente da anestesia; reassumem a atividade e o apetite mais prontamente; são mais resistentes à infecção; e estão menos expostos às agressões externas. Estas peculiaridades, por si só, explicariam por que a curva ponderal de animais operados, em geral, pouco é afetada após os procedimentos cirúrgicos, tendo o retorno precoce à ingesta um dos pontos mais importantes desta performance.

Curiosamente, porém, animais submetidos à ligadura ou obliteração ductal pancreática, não apresentam alterações compatíveis com insuficiência exócrina do pâncreas, manifestadas por diarreia, má-absorção, distensão abdominal e subnutrição. Estas alterações, também ausentes em todos os animais do nosso

experimento, durante todo o seguimento de 6 meses, também merece discussões.

O balanceamento da dieta é um dos fatores mais importantes. Em condições normais, animais de laboratório recebem rações balanceadas, com teor de nutrientes padronizados, que favorecem a absorção intestinal.

Por outro lado, segundo FICHAUX & BONNAFOUS, 1992, a atividade do sistema biliar de animais exerce importante papel na digestão de gorduras, em proporções até mais acentuadas do que no homem. Este fato sugere que animais poderiam prescindir da atividade pancreática para a absorção deste nutriente, o que é perfeitamente cabível em coelhos onde, por razões anatômicas, a ação da bile precede, em muito, a ação das enzimas pancreáticas.

No caso específico dos transplantes pancreáticos, com ductos ligados ou obliterados, as manifestações de insuficiência exócrina obviamente nunca estão presentes, tanto clínica, como experimentalmente, porque nos procedimentos cirúrgicos são conservados os órgãos nativos "in situ", com a função exócrina preservada.

Este fato ficou bastante documentado nos experimentos conduzidos em porcos, por KYRIAKIDES et al., 1976a, 1976b, 1979, onde os transplantes pancreáticos com ductos ligados eram realizados, tanto em animais pancreatectomizados, como naqueles com os órgãos nativos conservados, tendo como controles porcos pancreatectomizados, mas sem transplante. Nesses últimos, eram evidentes as altas taxas de mortalidade por insuficiência pancreática exócrina, caquexia e hiperglicemia, quando comparadas com porcos transplantados sem o pâncreas nativo – onde a insuficiência exócrina também existia, mas era de menor magnitude, e possível de ser controlada com suplementação enzimática exógena – e com

aqueles cujos órgãos nativos foram mantidos "in situ", onde as alterações exócrinas não ocorriam.

BREKKE et al., 1980, 1981, a exemplo dos nossos achados, também observaram que a supressão da atividade enzimática do pâncreas não interfere com a curva ponderal e com os demais parâmetros clínicos (ingestão hídrica, ingestão alimentar e diurese) de ratos transplantados com o ducto pancreático ligado.

DUBERNARD et al., 1979, em contraste, observaram importante insuficiência exócrina, com caquexia e perda de peso, em cães normais com o ducto pancreático obliterado por neoprene e depois ligado; indicando, talvez, que a dependência enzimática do pâncreas cresce na escala zoológica, dos animais de pequeno para os de maior porte. DUBERNARD provou isto nesse mesmo trabalho quando fez suplementação da dieta com extratos pancreáticos e triglicerídios de cadeia média, observando boas condições clínicas dos animais durante todo o experimento.

A despeito de eventuais divergências, o nosso trabalho experimental demonstrou a possibilidade de coelhos normais, submetidos às três variedades diferentes de tratamento da secreção exócrina do pâncreas, levarem uma vida normal, sem qualquer alteração clínica que os distinguíssem de animais normais de igual idade de seguimento.

4. Quanto aos exames laboratoriais

Um dos objetivos iniciais do presente trabalho foi definir se a abordagem do ducto pancreático principal do coelho, através da ligadura, obliteração com polímero sintético e drenagem livre de secreções pancreáticas para o peritônio, interfere com as funções exócrina e endócrina do pâncreas, a longo prazo.

Clinicamente vimos que animais submetidos a qualquer um desses três procedimentos não apresentaram alterações que corroborassem esta hipótese, haja vista a ausência de diarreia, esteatorréia ou alterações clínicas sugestivas de diabetes, tais como: poliúria, polidipsia e polifagia.

Numa análise crítica, porém, não esteve ao alcance de nossos recursos técnicos e materiais, a realização de provas funcionais do pâncreas, tais como: o teste da secretina-pancreozimina, do consumo de aminoácidos, o teste de Lundh e as medidas diretas da lipase sangüínea, isoamilase, tripsina, quimiotripsina e elastase fecal, e as medidas da ação enzimática, através do teste do bentiromide (PABA), do pancreolauril e o teste respiratório. Estes testes, embora fidedignos para a avaliação da função pancreática exócrina, são impraticáveis em nosso meio, inclusive na prática clínica, por serem, a maioria deles, de difícil execução e alto custo.

A par das dificuldades para uma avaliação mais criteriosa da função exócrina do pâncreas, optamos por valorizar os achados clínicos, e dosar o que estava ao alcance de nossos recursos técnicos e financeiros.

A amilase e a lipase sangüínea, ao lado do teste do Sudam, com pesquisa de gorduras neutras nas fezes, são os testes "screenings" mais comumente utilizados em pacientes com pancreatite crônica, para avaliar a função pancreática. Estes testes, porém, não são sensíveis para esta finalidade por detectarem alterações pancreáticas somente quando 80% ou mais da glândula estiverem afetados e/ou com perdas diárias de gorduras nas fezes superiores a 75g.

Esses dados nos desencorajaram no início dos nossos trabalhos, durante a fase piloto deste pesquisa, mas novamente os obstáculos materiais reduziram as nossas propostas apenas à dosagem da

amilase sangüínea. Infelizmente, a lipase não é dosada de rotina pelo nosso laboratório clínico, e pela maioria dos serviços que conhecemos, e o teste do Sudam exigiria, especificamente para o coelho, o investimento em gaiolas metabólicas que evitassem o contato das fezes com a urina, parâmetro também não dimensionado nesta pesquisa, pelas razões que já comentamos.

Criticável, também, do ponto de vista da sofisticação tecnológica, os exames por nós utilizados para aferir a função endócrina do pâncreas ficaram aquém do descrito na literatura, para homens e animais. Em nossa pesquisa analisamos o perfil basal glicêmico no sangue e na urina de todos os animais, durante os 6 meses de seguimento, e também a dosagem dos níveis basais de insulina plasmática por radioimunoensaio.

Desta forma, embora ratificadas pelo estudo anatomopatológico, as conclusões acerca da função endócrina do pâncreas de animais com o ducto ligado, obliterado por polímero ou deixado livre na cavidade peritoneal, deste trabalho, estão limitadas às condições basais do metabolismo dos carboidratos, haja vista a nossa impossibilidade de realizar dosagens mais sofisticadas, basais e estimuladas, como: a do peptídeo C (precursor da insulina), do glucagon, da saturação glicolítica da hemoglobina (hemoglobina glicada) e os testes de tolerância à glicose (GTT).

4.1. A amilase sangüínea

O comportamento da amilase sangüínea foi semelhante nos três grupos tratados deste experimento, sem qualquer variação. Tanto coelhos com o ducto ligado, obliterado por polímero sintético, ou deixado livre na cavidade peritoneal, apresentaram elevação abrupta dos níveis desta enzima no 1º e 2º dia do procedimento

cirúrgico, para depois apresentarem redução progressiva dos valores, em níveis compatíveis com a normalidade, a partir do 7º P.O.

Este achado, consequência imediata da pancreatite aguda que se segue à oclusão aguda do ducto de Wirsung, tem sido descrita, rotineiramente, em homens e animais, por todos os autores interessados neste assunto (KELLY et al., 1967; GROTH et al., 1976; GEBHARDT & STOLTE, 1978; KYRIAKIDES et al., 1976a, 1976b, 1979; BREKKE et al., 1980, 1981; DUBERNARD et al., 1979, 1985).

Interessante, também, que mesmo animais com o ducto pancreático deixado livre na cavidade peritoneal, apresentaram valores elevados da amilase sangüínea nos primeiros dias de pós-operatório. Este achado também tem sido descrito por inúmeros autores que utilizaram esta técnica (SUTHERLAND et al., 1981; du TOIT et al., 1984; LIMMER et al., 1985) independentemente de o ducto ter permanecido livre de fibrose ou ter-se comportado como uma técnica de ducto fechado. É provável, contudo, que a absorção peritoneal de enzimas pancreáticas tenha papel relevante na elevação da amilase, enquanto o ducto permanecer aberto.

Por outro lado, após a primeira semana do procedimento, com a regressão do processo inflamatório agudo do pâncreas, e a substituição progressiva pelo processo inflamatório crônico e fibrose, os níveis de amilase tendem a se normalizar.

DUBERNARD et al., 1979, demonstraram isso estudando os efeitos, a longo prazo, da oclusão do ducto pancreático com o neoprene, em cães submetidos à pancreatectomia direita. Na ocasião, estes autores relataram que todos os 14 animais, de um dos grupos experimentais do trabalho, apresentaram aumento da amilase sérica durante os primeiros dias de pós-operatório, com normalização posterior dos valores desta enzima. Em contraste, porém, aos nossos achados, cães de um grupo submetido, apenas, à

oclusão ductal com neoprene, seguida de ligadura, não apresentaram sinais laboratoriais compatíveis com pancreatite aguda. DUBERNARD, contudo, não explicou este resultado contraditório.

Aumento significativo da amilase sérica também foi notado por BREKKE et al., 1980, estudando ratos diabéticos transplantados, com o ducto ligado, tendo observado valores que alcançaram até 15.000 UA/l durante os primeiros dias após o transplante, retornando aos valores normais dentro de 7-8 dias.

Todavia, como comentamos anteriormente, em relação aos transplantes, não é possível imputar exclusivamente aos procedimentos de abordagem do ducto, o aumento da amilase sangüínea (GROTH et al., 1976; DUBERNARD et al., 1985; ILLNER et al., 1987; TYDÉN et al., 1989; SECCHI et al., 1991).

4.2. A glicose sangüínea e urinária, e os níveis de insulina plasmática

Os efeitos das técnicas de supressão da secreção pancreática exócrina sobre a função endócrina do pâncreas, constituem-se um dos aspectos mais importantes da discussão sobre a validade destes métodos, tanto para o tratamento da doença pancreática crônica, como do Diabetes Mellitus, através do transplante pancreático.

A grande questão, em discussão há vários anos na literatura, é saber se a fibrose e a atrofia do parênquima pancreático, que se seguem à ligadura ou à obliteração do ducto de Wirsung por polímero sintético, poderiam ou não comprometer a função das ilhotas de Langerhans, a longo prazo,. Infelizmente, porém, os resultados das pesquisas são contraditórios e conflitantes, e a questão continua em aberto para investigações, como a que efetuamos.

Nas condições experimentais do presente trabalho observamos que tanto a ligadura do ducto pancreático principal do coelho, como a sua obliteração por polímero, não se acompanham de alterações significativas do perfil glicêmico no sangue e na urina e, também, dos níveis de insulina plasmática, durante um período de seguimento de 6 meses. O mesmo ocorreu com os animais com o ducto pancreático deixado aberto na cavidade peritoneal, ainda que, como salientamos, esse tivesse se comportado como que submetido à técnica com o ducto fechado, em virtude da fibrose que se instala nas imediações do ducto seccionado.

Embora o comportamento das dosagens de glicose sangüínea e urinária, e de insulina plasmática não teve variações entre os três grupos tratados deste experimento, para efeitos didáticos a discussão será apresentada em separado, com ênfase aos principais trabalhos clínicos e experimentais que enfocaram este tema.

4.2.1. O grupo aberto

A técnica de ducto pancreático aberto na cavidade peritoneal surgiu em 1978 (SUTHERLAND et al., 1979) como um método alternativo para solucionar os eventuais problemas causados pela ligadura ductal e pela obliteração com polímero sintético, em relação ao comprometimento da função endócrina do pâncreas.

SUTHERLAND et al., 1979, acreditavam que a drenagem livre de secreções pancreáticas para peritônio não se seguiria de fibrose periductal e atrofia pancreática, o que tornaria o comprometimento das ilhotas de Langerhans praticamente impossível. Por razões técnicas, e pelas complicações posteriores, advindas com aplicação do método na prática clínica, já

consideradas nesta discussão, a expectativa inicial destes pesquisadores foi em parte frustrada.

Curiosamente, a experiência com o ducto pancreático aberto foi primeiro obtida em uma mulher diabética, submetida ao transplante segmentar do pâncreas. Nesta paciente, SUTHERLAND et al., 1979, observaram o completo restabelecimento do estado normoglicêmico, caracterizado pela normalização das taxas de açúcar no sangue e na urina, e dos níveis de insulina plasmática. Estes dados se mantiveram estáveis durante toda a vida da paciente, que ironicamente morreu 17,5 anos depois, com o enxerto funcionando, após ter caído de um cavalo.

SUTHERLAND concluiu que o método poderia ser usado de rotina em outras pessoas, haja vista que o peritônio era capaz de absorver as secreções enzimáticas inativas produzidas pelo pâncreas, sem determinar alterações peritoneais e no metabolismo dos carboidratos.

A aplicação subsequente no homem não foi, porém, de todo benéfica (SUTHERLAND et al., 1980, 1981) em razão de complicações peritoneais em 50% dos pacientes. Do ponto de vista endócrino, todavia, não foram observadas complicações nos outros 50%, enquanto os enxertos estiveram funcionando. Estudos em cães, realizados por estes mesmos pesquisadores, no mesmo ano, continuaram aconselhando a técnica, ainda que com as reservas das complicações peritoneais, curiosamente não observadas em animais.

Em 1984, du TOIT et al., estudando macacos pancreatectomizados, submetidos ao transplante segmentar do pâncreas, mostraram que a técnica de transplante com o ducto pancreático aberto, poderia oferecer consistente normoglicemia para os animais, por períodos médios que variaram de 9,2 a 35,2 dias,

porém, observaram que esses animais apresentavam teste de tolerância à glicose (GTT) alterado. Esta alteração, por outro lado, não pôde ser imputada exclusivamente à técnica de abordagem do ducto, porque outras variáveis estavam envolvidas, incluindo o uso de drogas imunossupressoras, que sabidamente alteram o metabolismo dos carboidratos.

LIMMER et al., 1985, por sua vez, não encontraram quaisquer alterações no GTT, nos níveis de glicose sanguínea, e nos níveis basais e estimulados de insulina e de peptídeo C de ratos diabéticos marrons Norway, submetidos ao transplante heterotópico de pâncreas, durante um período de seguimento que variou de 35 a 56 semanas. A importância relevante deste trabalho é que os transplantes foram executados entre animais de mesma linhagem genética (isogênicos), sem a interferência, portanto, de drogas imunossupressoras no metabolismo dos carboidratos.

Os estudos de LIMMER foram parcialmente corroborados pelos achados de CUTFIELD et al., 1985, quando relataram não ter observado qualquer alteração do GTT em cães submetidos ao auto-transplante pancreático com o ducto aberto, durante quatro anos de seguimento, a despeito de significativas alterações na secreção de insulina.

CALHOUN et al., no ano seguinte (1986) usando um modelo similar encontrou, porém, significativa alteração do GTT e produção subnormal de insulina durante quase um ano de pós-operatório.

Assim, em que pese os resultados favoráveis, as contradições e o número limitado de experiências clínicas – quase todas elas restritas ao grupo de Minneapolis, USA (SUTHERLAND et al., 1986) – não há como afirmar definitivamente se a técnica aberta

pode ou não se correlacionar com dano endócrino do pâncreas. À luz dos nossos conhecimentos, porém, este fato não ocorre.

4.2.2. A ligadura do ducto pancreático

A experiência com a ligadura do ducto pancreático também é relativamente pequena na literatura, sendo os estudos experimentais a sua grande maioria.

KYRIAKIDES et al., 1976a, 1976b, 1979, detêm a maior experiência com este tipo de procedimento. Segundo esses autores, a ligadura ductal pancreática, em porcos, invariavelmente é seguida de inflamação aguda e alterações fibróticas do pâncreas, que acabam por induzir à falência endócrina da glândula.

KYRIAKIDES comprovou isto em estudos em porcos submetidos ao auto e alotransplante pancreático com o ducto ligado (KYRIAKIDES et al., 1976a, 1976b) onde observou a perda da função dos enxertos pancreáticos, com severa hiperglicemia, em um período médio de 33 dias.

Essas alterações, no entanto, foram prevenidas em estudo posterior, nas mesmas condições experimentais, pela administração de altas doses de corticóide e pela supressão da atividade exócrina do pâncreas com glucagon (KYRIAKIDES et al., 1979).

No presente trabalho experimental, apesar da ocorrência de intensa fibrose e atrofia da glândula, como vimos no estudo histológico, não observamos quaisquer alterações laboratoriais sugestivas de comprometimento endócrino do pâncreas.

Essas conclusões foram corroboradas por estudo de BREKKE et al., 1980, realizado em ratos diabéticos induzidos pela estreptozotocina, e submetidos ao transplante pancreático com o

ducto ligado. Esses autores observaram que os valores médios da glicose sangüínea foram, inclusive, significativamente mais baixos que os observados em ratos normais, após um período de seguimento de 16 meses. Positivamente, também, não observaram quaisquer alterações no GTT e nas medidas da insulina basal e estimulada que revelassem qualquer redução da capacidade endócrina do pâncreas, a despeito da total atrofia glandular.

Clinicamente, porém, os achados em animais, incluindo os do nosso trabalho, não se reproduzem no homem. Segundo SUTHERLAND et al., 1986, apenas 13 transplantes pancreáticos foram realizados no mundo com o ducto pancreático ligado. Todavia, esta prática foi abandonada justamente porque associou-se à menor taxa de sobrevivência funcional do enxerto, quando comparada à outras modalidades de tratamento do ducto pancreático, tais como: drenagem entérica, drenagem urinária e injeção de polímero sintético.

Ao nosso ver, no entanto, a casuística mundial foi pequena demais, e o seguimento dos pacientes muito curto, também, para trazer conclusões definitivas que condenassem os bons resultados obtidos em animais.

4.2.3. A obliteração ductal com polímero sintético

Contrariamente às técnicas de ligadura ductal e livre drenagem de secreções para o peritônio, é vasta a experiência na literatura com a utilização de polímeros sintéticos, tanto no âmbito clínico, como experimental.

Na cirurgia pancreática convencional a maior experiência com obliteração ductal com polímero sintético é de GEBHARDT e seu grupo (Nürnberg, Alemanha) tanto em animais, como em pacientes com pancreatite crônica (GEBHARDT & STOLTE,

1978; ROSCH et al., 1979; STOLTE et al., 1980; SCHWILLE et al., 1987; GEBHARDT, 1987; SCHNEIDER et al., 1987b; GALL et al., 1989; GALL et al., 1990).

GALL et al, 1989, 1990, realizaram um "follow-up" prospectivo de mais de 36 meses de 23 pacientes com pancreatite crônica, submetidos à duodenopancreatectomia com oclusão do ducto pancreático com prolamina, dentre um total de 328 pacientes submetidos ao procedimento.

Nesses 23 pacientes a função endócrina do pâncreas foi avaliada pela secreção basal de insulina e de peptídeo C e secreção estimulada pela tolbutamida e pelo glucagon. Segundo os autores, os pacientes apresentaram uma redução de aproximadamente 50% da reserva endócrina do pâncreas, nos primeiros 2 meses de pós-operatório, a qual foi explicada pela ressecção de parte das células endócrinas durante a pancreatectomia. Dos 23 pacientes estudados, 5 já eram diabéticos no pré-operatório, e 5 desenvolveram insulino-dependência imediatamente após a operação. Entretanto, durante um seguimento pós-operatório de mais de 3 anos os valores da secreção basal e máxima estimulada de insulina e peptídeo C permaneceram totalmente estáveis. GALL concluiu que esses achados favoráveis contrariava a hipótese de que a fibrose determinada pelo polímero, conduziria inevitavelmente à atrofia das células endócrinas do pâncreas. Sugeriu, também, que ao contrário do curso natural da pancreatite crônica, a obliteração do ducto pancreático com polímero sintético poderia assegurar a preservação das células endócrinas do pâncreas, a longo prazo.

Os achados de GALL et al., 1989, 1990, estão de acordo com os nossos resultados em coelhos, onde os níveis de

insulina basal permaneceram dentro dos limites de normalidade durante todo o seguimento de 6 meses.

DUBERNARD et al., 1979, também realizaram um estudo de longa duração em cães, com o ducto pancreático obliterado por neoprene, durante um período variável de 12 a 31 meses, onde observaram valores normais da glicose sangüínea, do GTT , e da insulina plasmática e glucagon, durante todo o seguimento.

Os efeitos da oclusão ductal com polímero sintético sobre o metabolismo dos carboidratos e a função endócrina do pâncreas, também foram testados em animais e em pacientes diabéticos submetidos ao transplante segmentar do pâncreas, durante vários períodos de seguimento.

TOLEDO-PEREYRA et al., 1982, em Detroit, USA, realizaram cinco transplantes segmentares do pâncreas com o ducto obliterado com cianoacrilato, e observaram normoglicemia e níveis normais de insulina em 4 deles, durante todo o período em que os órgãos se mantiveram funcionantes. Os enxertos foram removidos em todos os pacientes, em decorrência de rejeição (4 pacientes) ou isquemia (1 paciente), num período variável de 2 a 60 dias.

McMASTER et al., 1984, do Reino Unido, relataram a experiência com 10 transplantes pancreáticos segmentares PSR, com o ducto obliterado por poliisoprene, dos quais 8 enxertos tecnicamente bem sucedidos. Os autores observaram que 4 pacientes apresentaram níveis normais de glicose sangüínea e de insulina plasmática durante um período superior a um ano, sendo que em dois deles esses parâmetros permaneceram estáveis por mais de 2 anos. Os quatro pacientes restantes perderam seus enxertos por rejeição.

Resultados favoráveis com normalização dos níveis glicêmicos, GTT e dosagem do peptídeo C, foram obtidos por VALENTE et al., 1985b, em 6 dos 8 pacientes submetidos ao transplante pancreático PSR com o ducto obliterado com polamina, por um período variável de 45 dias a 40 meses de seguimento.

A partir de 1985, até o início dos anos 90, inúmeros trabalhos clínicos e experimentais foram publicados documentando a boa performance de enxertos segmentares do pâncreas isolados ou combinados com o rim, com ductos obliterados com polímeros sintéticos, nos quais a função endócrina do pâncreas não foi afetada, enquanto os enxertos estiveram funcionantes. A tabela 15 sumariza os resultados dessas observações, segundo os seus autores.

Tabela 15 - Avaliação da função endócrina de enxertos pancreáticos com oclusão do ducto pancreático com polímero sintético, segundo os seus autores.

Autores	Polímero utilizado	Nº de casos	Parâmetros analisados	Seguimento
Dubernard et al. (1985)	Neoprene	52 pacientes	glicemia, Hb glicada (A ₁)	6 – 39 meses
Munda et al. (1985)	Neoprene	6 pacientes	glicemia, insulina, peptídeo C	1 – 32 meses
Piatti et al. (1985)	Neoprene	8 pacientes	glicemia, GTT insulina, peptídeo C, glucagon	P.O. imediato
Abendroth et al. (1987)	Prolamina	18 pacientes	glicemia, GTT, HbA ₁ , insulina livre	6 – 30 meses
Klingler et al. (1989)	Poliuretano	8 cães	glicemia, GTT, insulina somatostatina, glucagon	2 semanas – 6 meses
Tydén et al. (1989)	Neoprene	33 pacientes	glicemia, GTT, HbA ₁	12 – 48 meses
Konigsrainer et al. (1991)	Prolamina	17 pacientes	glicemia, GTT, insulina	2 – 12 meses

Infelizmente, porém, igual número de autores na literatura tem restrições ao emprego dos polímeros sintéticos, na obliteração ductal pancreática, em virtude de achados indicando que a performance funcional pancreática pode ser afetada pela fibrose periductal que se instala no pâncreas, a longo prazo.

SCHNEIDER et al., 1987a, estudando as funções exócrina e endócrina de pacientes com pancreatite crônica, com ductos pancreáticos ocluídos com prolamina, através das dosagens dos níveis basais e estimulados de insulina e peptídeo C, concluíram que ocorre uma redução de aproximadamente 40% da função endócrina do pâncreas até o 18º mês após a oclusão, mas que após este período a atividade funcional se estabiliza.

IHSE, 1987, estudando ratos com o ducto ligado ou ocluído com prolamina, concluiu que a função endócrina do pâncreas diminui pronunciadamente nos primeiros meses após a oclusão, mas que depois se estabiliza em condições basais do metabolismo. Por outro lado, a resposta ao teste de tolerância à glicose e os níveis estimulados de insulina plasmática permaneceram moderadamente alterados, indefinidamente.

WILLIAMSON et al., em 1988, realizaram um dos estudos experimentais mais importantes sobre a função endócrina de auto-enxertos segmentares de pâncreas, com o ducto ocluído com cianoacrilato. A relevância deste trabalho deve-se, fundamentalmente, ao fato de o estudo ter sido realizado sem a inclusão de variáveis que interferem no metabolismo glicídico, como o uso de drogas imunossupressoras, e por ter sido um estudo de longo prazo, com 5 anos de seguimento. Neste estudo, WILLIAMSON acompanhou 11 cães pancreatectomizados, submetidos ao transplante pancreático bem-sucedido, tendo analisado durante todo o período de seguimento, os seguintes parâmetros: GTT, níveis

basais e estimulados de insulina e gucagon, e hemoglobina glicada (A₁). O autor concluiu que, após 5 anos, todos os cães operados mostraram preservação da capacidade funcional do pâncreas em condições basais. Por outro lado, todas as respostas estimuladas do metabolismo endócrino mostraram alterações, caracterizadas por intolerância à sobrecarga de glicose e baixa resposta à secreção estimulada de insulina e glucagon. Os níveis de hemoglobina glicada (A₁), por sua vez, permaneceram normais durante todo o experimento.

Clinicamente, LAND et al., 1987, também observaram redução da utilização de glicose e alteração na secreção de insulina e do glucagon à estimulação pela sobrecarga de arginina, em 50% dos pacientes (18 casos) submetidos ao transplante segmentar de pâncreas, com o ducto ocluído por prolamina, durante um período de seguimento de 10 a 45 meses.

SECCHI et al., 1991, também publicaram os resultados da função endócrina de 9 pacientes submetidos ao transplante segmentar de pâncreas, com o ducto ocluído com neoprene, durante um período de seguimento de 3 a 24 meses após o transplante, tendo avaliado os seguintes parâmetros: GTT, HbA₁ e teste da arginina. Os autores concluíram que o transplante pancreático restaurou o controle glicêmico de todos os pacientes, contudo, os mesmos apresentaram um atraso na secreção de insulina, ao teste da arginina, e intolerância à sobrecarga de glicose ao GTT.

Assim, pela análise dos trabalhos clínicos e experimentais apresentados nesta discussão, é possível afirmar que uma posição definitiva sobre o real efeito da oclusão ductal com polímero sintético, sobre a função endócrina do pâncreas é, ainda, um assunto passível de muitas discussões. Resumidamente, porém, é

sugestivo dizer que a oclusão ductal com polímero sintético, em geral, não afeta a função endócrina do pâncreas. Se o faz, contudo, as alterações surgem, apenas, em condições estimuladas pela sobrecarga de glicose, ou na vigência de uma maior solicitação endócrina do pâncreas na produção de insulina.

5. Quanto ao estudo anatomopatológico

As alterações anatomopatológicas do pâncreas de coelhos submetidos à drenagem livre de secreções para o peritônio, ligadura ductal e injeção de prolamina no ducto pancreático principal, apresentaram características bastante comuns, variando, no entanto, a intensidade das diferentes alterações observadas no pâncreas exócrino e endócrino.

Macroscopicamente, as alterações mais marcantes dessas abordagens técnicas foram a retração do parênquima pancreático e a dilatação ductal; microscopicamente os eventos comuns foram a pancreatite aguda e crônica, seguida de graus variados de atrofia, dilatação ductal e fibrose do parênquima pancreático.

Essas alterações foram compatíveis com as descritas pela maioria dos trabalhos clínicos e experimentais, onde foi possível o estudo anatomopatológico de necrópsia ou de biópsia.

DUBERNARD et al., 1979, mostraram extensa fibrose do parênquima pancreático, com preservação das ilhotas de Langerhans, em cães com o ducto ligado e/ou injetado com neoprene. Segundo estes autores, a fibrose não interferiu com a função das ilhotas, por um período de seguimento variável de 12 a 24 meses.

A integridade ou não das ilhotas de Langerhans, todavia, é um dos aspectos microscópicos com maior variabilidade. Por outro lado, não existe uma correlação muito nítida entre a identificação de ilhotas classificadas como alteradas e a função endócrina do

pâncreas, isto é, tecidos pancreáticos aparentemente dotados de uma significativa diminuição do número de ilhotas não se correlacionam com a secreção de baixos níveis de insulina e elevação da glicose sangüínea.

Esse achado ficou bastante evidente em alguns animais do nosso estudo, principalmente dos grupos aberto e ligado, onde a destruição parcial ou completa dos componentes exócrino e endócrino não afetou a capacidade funcional do pâncreas. Resultados similares também têm sido descritos por vários autores (BREKKE et al., 1980; du TOIT et al., 1984; LIMMER et al., 1985; CATALA et al., 1990) sugerindo que a secreção de insulina pelas células beta remanescentes do pâncreas possuem uma reserva funcional compensatória muito grande.

Em nosso estudo, todas as abordagens ductais resultaram em comprometimento histológico das ilhotas de Langerhans. Porém, no grupo obliterado com polímero sintético o comprometimento foi parcial, presente apenas em pequeno número de animais, principalmente, em coelhos sacrificados com 6 meses de seguimento. Isto fato, no entanto, poderia sugerir que as alterações determinadas pela prolamina podem ter início, no coelho, mais tardiamente; diferentemente do observado nos demais grupos (ligado e aberto) onde as alterações do componente endócrino do pâncreas são mais precoces.

Por outro lado, o trabalho de WILLIAMSON et al., 1988, sugere que as alterações histológicas observadas nas ilhotas de Langerhans com o uso de polímeros não progridem, ao longo do tempo, a ponto de causar insuficiência endócrina do pâncreas, mesmo após 5 anos da injeção de cianoacrilato no ducto pancreático do cão.

Embora as alterações anatomopatológicas observadas nos três grupos tratados deste experimento tenham muitos pontos em

comum, como salientamos no início, didaticamente é possível ressaltar as diferenças e similaridades.

5.1. Quanto aos achados anatomopatológicos dos grupos aberto e ligado

As alterações histopatológicas desses dois grupos serão tratados conjuntamente, em razão de o grupo aberto se comportar, experimentalmente em coelhos, como uma técnica de ducto fechado.

Histologicamente ambos os grupos revelaram obliteração total do ducto pancreático por fibrose, com secundária dilatação ductal e atrofia do parênquima exócrino do pâncreas. Estes achados também foram relatados por du TOIT et al., 1984, estudando macacos submetidos ao auto-transplante segmentar do pâncreas com o ducto aberto. Na oportunidade os autores relataram, também, infiltrado inflamatório de graus variados de intensidade, já com 6 semanas de seguimento, achado presente também no nosso material. Ultraestruturalmente du TOIT relatou extensa fibrose pancreática, com marcadas alterações nucleares e citoplasmáticas das ilhotas de Langerhans, aos 6 meses de seguimento, as quais poderiam explicar as alterações da resposta endócrina estimulada dos seus animais.

KYRIAKIDES et al, 1979, avaliando, em porcos, as vantagens e desvantagens de ligar o ducto pancreático, ou deixá-lo aberto na cavidade peritoneal, concluíram que a técnica de ducto aberto parece mostrar melhor preservação histológica do parênquima pancreático do que a ligadura ductal, em virtude da ausência do dano causado pela obstrução. Este achado é incompatível com os nossos resultados, visto que a intensidade das alterações histológicas encontradas nos dois grupos foi praticamente igual, ou mesmo até mais intensa no grupo aberto, em alguns aspectos.

Esta discrepância pode ser explicada pelo fato de os ductos dos nossos animais não terem permanecido aberto na maioria das vezes. KYRIAKIDES, no entanto, manteve seus animais vivos por apenas 33 dias, o que pode ter colaborado para o sucesso com a técnica.

A manutenção da perviedade do ducto pancreático seccionado, no entanto, merece aqui algumas considerações. A priori acreditávamos que o calibre e a vazão do ducto seria o elemento diferencial nos resultados, haja vista as experiências bem-sucedidas em cães e no homem (SUTHERLAND et al., 1980), e em porcos (KYRIAKIDES et al., 1979). Todavia, du TOIT et al., 1984, também não conseguiram manter o ducto pancreático pérvio em macacos, os quais supostamente têm o ducto pancreático de proporções parecidas com as do homem e de outros animais de maior porte.

Assim, ainda que o diâmetro maior do ducto possa favorecer a manutenção da perviedade, estamos convencidos de que as características biológicas de cada espécie, e de cada indivíduo, em relação ao processo de reparação cicatricial das feridas cirúrgicas, e o tempo de manutenção do ducto aberto, se constituem nos elementos fundamentais para explicar esse processo.

Outra característica comum aos grupos aberto e ligado foi a intensa dilatação ductal que se segue ao procedimento. Este processo, todavia, foi mais precoce no ducto ligado, o que não deixa de ser um processo natural, secundário à obstrução inicialmente mecânica do ducto.

BREKKE et al., 1980, também observaram este fato em ratos diabéticos submetidos ao transplante pancreático, com o ducto ligado. Segundo esses autores, processo inflamatório agudo do pâncreas (pancreatite aguda) foi observada precocemente, sendo substituída por infiltrado inflamatório crônico progressivo e atrofia

acinar, já observada com 4 semanas de seguimento. Estas alterações foram acompanhadas de dilatação ductal e fibrose periductal, caracterizada por espessamento da membrana basal do epitélio e aumento da quantidade de tecido conectivo circundando o ducto; todos esses achados também foram uniformemente observados no nosso material, em todos os grupos tratados.

BREKKE também observou, a longo prazo, parcial ou completo desaparecimento dos ductos e substituição do parênquima exócrino por fibrose e tecido gorduroso (lipomatose). Similarmente aos nossos achados, este autor também observou preservação da ilhotas de Langerhans, em meio à fibrose ou do tecido gorduroso, na maioria dos pâncreas analisados.

5.2. Quanto aos achados anatomopatológicos do grupo ocluído com polímero sintético

A obliteração do ducto pancreático com polímeros sintéticos invariavelmente desencadeia uma seqüência de eventos histopatológicos no pâncreas, que independem da substância utilizada.

Após a injeção do polímero a glândula sofre inicialmente um edema intersticial intenso que dura, em média, 10 a 12 dias. Progressivamente esta agressão inicial vai se organizando, e sendo substituída por um processo inflamatório crônico, seguido de fibrose e atrofia do tecido acinar (GEBHARDT & STOLTE, 1978; HORNIG et al., 1987). A alteração acinar inicia-se pela perda dos grânulos de zimógeno, e é seguida por vacuolização e atrofia das células acinares. As ilhotas de Langerhans ficam discretamente comprimidas pelo edema inicial, sendo isoladas progressivamente por um "muro" cicatricial, representado pela fibrose. Apesar disso, as ilhotas permanecem intactas, ou eventualmente hiperplásicas (GEBHARDT &

STOLTE, 1978). Vestígios do polímero no interior dos ductos são encontrados na maioria dos relatos, mesmo muito tempo depois da obliteração (HORNING et al., 1987; EKBERG et al., 1988; KLINGLER et al., 1989).

Nossos achados histopatológicos no pâncreas de coelhos com o ducto obliterado por prolamina são inteiramente compatíveis com a descrição anterior. Curiosamente, não observamos vestígios de prolamina em 100% das análises histológicas dos subgrupos tardios, com 3 e 6 meses de seguimento.

STOLTE et al., 1987, realizaram um interessante estudo à microscopia eletrônica a respeito das alterações ultraestruturais que se seguem à obliteração ductal com prolamina, em cães, tendo observado importantes lesões mitocondriais e perda de grânulos de insulina das células beta. Além disso, a fibrose peri e intra-insular que se instala obriga as células beta do pâncreas a tomarem um distanciamento maior dos capilares, o que aumenta o campo de difusão entre as células endócrinas e os referidos capilares. Tal fato poderia explicar porque a resposta estimulada da secreção hormonal do pâncreas pode estar alterada em algumas pesquisas (SCHNEIDER et al., 1987a; IHSE, 1987; WILLIAMSON et al., 1988).

Clinicamente, os achados anatomopatológicos de pâncreas obliterados com polímeros sintéticos são os mesmos encontrados em animais. Porém, como os estudos se referem à análises histológicas realizadas em fragmentos de biópsias ou em peças cirúrgicas retiradas em decorrência de complicações ou falência endócrina – como no caso dos enxertos – nem sempre as alterações encontradas poder ser atribuídas exclusivamente ao polímero.

Pancreatite do enxerto é um achado comumente encontrado na maioria das publicações sobre transplantes, sendo caracterizada por edema e infiltrado inflamatório intersticial linfo-

plasmocitário, às vezes acompanhado de necrose parenquimatosa de vários graus de intensidade. Este achado, no entanto, tanto pode ser uma consequência do polímero, como resultante de isquemia do enxerto, rejeição aguda ou crônica ou determinado por ação de drogas (TOLEDO-PEREYRA et al., 1982; McMASTER et al., 1984; DUBERNARD et al., 1985, podendo ser observados em outras formas de tratamento da secreção exócrina do pâncreas, como a derivação intestinal (PINOTTI et al., 1969, 1972) e urinária (SOLLINGER et al., 1984; SUTHERLAND et al., 1987).

Cronicamente, porém, a injeção de polímeros sintéticos no ducto pancreático do homem, também determina a fibrose periductal e a progressiva substituição do parênquima glandular por tecido conectivo, que eventualmente poderia determinar a falência endócrina do pâncreas (ILLNER et al., 1987; TYDÉN et al., 1989; SECCHI et al., 1991).

Embora a obliteração ductal com polímero sintético tenha sido preterida em favor de outras técnicas de abordagem da secreção exócrina de enxertos pancreáticos, as conclusões de todas as análises prospectivas e retrospectivas efetuadas sobre o assunto dão conta de que a técnica é bastante simples, tem baixos índices de complicações prevalecendo, contudo, a hipótese de que o processo fibrótico induzido pelo polímero pode comprometer, a longo prazo, a função das ilhotas (BLANC-BRUNAT et al., 1983; SUTHERLAND et al., 1987, 2001; BROOKS, 1989; ÖSTMAN, 1991).

Em nosso estudo, porém, considerando um paralelo entre a expectativa de vida do homem e do coelho, para uma idade base, respectivamente, de 70 e de 5 anos, podemos afirmar que a injeção de prolamina no ducto pancreático principal não determinou, a despeito da fibrose e atrofia do parênquima pancreático, o comprometimento das células beta do pâncreas e a consequente

perda da sua função endócrina, durante um período de seguimento de 6 meses ou, analogamente, o equivalente a 7 anos no homem.

Conclusões

CONCLUSÕES

Baseados nos resultados obtidos e nas condições experimentais do presente trabalho, podemos concluir que:

1. A ligadura ductal, a livre drenagem de secreções para o peritônio e a oclusão do ducto pancreático principal com prolamina, não alteraram parâmetros clínicos de coelhos, incluindo: atividade, apetite, evolução da curva ponderal e medidas da ingestão hídrica e alimentar, durante um período de seguimento de 6 meses.
2. À exceção da amilase sangüínea, cujos níveis basais foram significativamente elevados, no 1^o e 2^o dias de pós-operatório, as três modalidades técnicas de abordagem da secreção exócrina do pâncreas, utilizadas em coelhos, não determinaram quaisquer alterações dos níveis basais de glicose sangüínea, glicose urinária e de insulina plasmática, durante 6 meses de seguimento.
3. A ligadura ductal, a livre drenagem de secreções para o peritônio e a oclusão do ducto pancreático principal com prolamina, determinaram alterações macro e microscópicas do pâncreas do coelho, caracterizadas por inflamação aguda e crônica do pâncreas, dilatação ductal, fibrose periductal e atrofia do parênquima pancreático, em graus variáveis de intensidade.
4. Em geral, todas as técnicas de abordagem do ducto pancreático do coelho, não determinaram alterações histopatológicas do componente endócrino do pâncreas (ilhotas de Langerhans).

Quando ocorreram, elas estiveram presentes com maior intensidade nos grupos aberto e ligado.

5. As eventuais alterações do componente endócrino do pâncreas, não se correlacionaram com quaisquer alterações dos níveis basais de glicose sanguínea e insulina plasmática, durante todo o experimento.

Resumo

RESUMO

Nas ressecções pancreáticas por pancreatite crônica o pâncreas remanescente poderá sofrer novos surtos de pancreatite, em gravidade variável.

Nas ressecções por tumores ou pancreatite a mais comum complicação é a fístula pancreática, com suas conseqüentes morbidade e mortalidade.

Nos transplantes pancreáticos a drenagem da parte exócrina do enxerto para o intestino ou para a bexiga, além das peculiaridades técnicas da execução, não é isenta de diversas complicações.

Visando evitar ou atenuar tais conseqüências e simplificar a técnica cirúrgica, têm sido usadas outras abordagens para o tratamento do coto/enxerto pancreático: drenagem livre das secreções com o ducto pancreático aberto, ligadura ductal e oclusão do ducto com polímeros.

O propósito de nossa investigação foi estudar os efeitos clínicos, laboratoriais e histopatológicos destes procedimentos sobre os componentes endócrino e exócrino do pâncreas em coelhos.

Foram realizadas 200 operações, divididas em 4 grupos: laparotomia/controle (n=50), grupo aberto (n=50), ligado (n=50) e injetado/ocluído com prolamina (n=50).

Os momentos de observação foram pré-operatório, dia 0 (dia da operação) e pós-operatório (observação e sacrifício): 7 dias, 14 dias, 28 dias, 90 dias e 180 dias. (Considerando a expectativa de vida do homem como 70 anos e 5 anos para o coelho, esta cronologia adotada equivale a 7 anos de observação em humanos).

Todos os grupos tiveram evolução clínica similar: ganho ponderal progressivo, ingestão hídrica, ingestão alimentar e bom estado geral.

Exceto uma significativa elevação da amilase sangüínea nas 1^{as} 24-48 hs para os 3 grupos com interferência ductal, não houve qualquer alteração da glicemia, glicosúria e insulinemia nos 4 grupos, em todos os momentos de observação.

Não houve alteração morfológica nem histológica no grupo controle.

A dilatação ductal progressiva foi mais intensa no grupo ligado que no aberto (este, com poucas exceções, comportou-se como ligado) que no injetado, respectivamente.

Retração, pancreatite e fibrose periductal foram semelhantes nos 3 grupos.

Atrofia do parênquima, destruição acinar e de ilhotas foi maior no grupo aberto. No grupo ocluído com prolamina houve maior preservação de ilhotas de Langerhans, bem como de ácinos.

São mencionados e discutidos aspectos históricos e evolutivos, tanto no campo clínico como no experimental.

Summary

SUMMARY

After pancreatic resections due to chronic pancreatitis the remnant pancreas can lead to new outbreaks of pancreatitis in variable degrees of severity.

After the resections by tumors or pancreatitis, the most common complications are the pancreatic fistulas with their resultant morbidity and mortality.

In the pancreas transplantation the bowel or bladder drainage of the exocrine part of the graft, beyond the technical peculiarities of the execution, is not exempt of several complications.

In order to avoid or reduce such consequences and trying to simplify the surgical technique, there have been used other approaches for the treatment of the pancreatic stump/graft: free drainage of the secretions with the duct left open, ductal ligation and duct occlusion with polymers.

The proposal of our investigation was to study the clinical, laboratorial and histopathological effects of these procedures in the endocrine and exocrine compounds of the rabbit pancreas.

200 operations were performed, divided in 4 groups: laparotomy/control (n=50), opened group (n=50), ligated (n=50) and injected/occluded with prolamine (n=50).

The moments of observation were pre-operative, day 0 (operation's day) and post-operative (observation and sacrifice): 7 days, 14 days, 28 days, 90 days and 180 days. (Considering the human life-expectation to be 70 years and 5 years for the rabbit, this adopted chronology could be equivalent to 7 years of observation in humans).

All the groups had a similar clinical evolution: progressive body weight gain, water and food intake, as well as in good health conditions.

Except for a significant serum-amylase elevation in the first 24-48 hours for the 3 ductal interference groups, there were no other blood glucose and insulin and urine-glucose variations in the 4 groups, in all observation moments.

There were nor morphological neither histological alterations in the control group.

The progressive ductal dilatation was more intense in the ligated group than in the opened (with few exceptions, this group had the same evolution as the ligated) and in the injected, respectively.

Retraction, pancreatitis and peri-ductal fibrosis were similar in the 3 groups.

Parenchyma atrophy, acinar and islets destruction was greater in the opened group. In the prolamine occluded group there was more preservation of Langerhan's islets and acini.

Historical and evolutive aspects, both in clinical and experimental trials, are mentioned and discussed.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ABENDROTH, D., PLASSMANN-SUNDER, L., LAND, W., LANDGRAF, R. Changes of diabetic microangiopathy after pancreas transplantation. **Transplant. Proc.**, v.19(5), p.3886-7, 1987.

ALLAN, J.W. Transplantation of pancreas in diabetes and of suprarenal gland in Addison's disease. **Brit. Med. J.**, v.1, p.253, 1903.

AMMAN, R.W., AKOVBIANTZ, A., LARGIADÈR, F., SCHUELLER, G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. **Gastroenterology**, v.86, p.820-8, 1984.

ANDRÉN-SANDBERG, A., IHSE, I. Factors influencing survival after total pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. **Ann. Surg.**, v.198, p.605-10, 1983.

BANTING, F.G., BEST, C.H. The internal secretion of the pancreas. **J. Lab. Clin. Med.**, v.7, p.251-6, 1922.

BANTING, F.G., BEST, C.H., COLLIP, J.B., CAMPBELL, W.R., FLETCHER, A.A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. **Canad. Med. Ass. J.**, v.12, p.141-5, 1922.

BAUHIN (1560 - 1624) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI 1987.

*UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – Coordenadoria Geral de Bibliotecas. **Normas para publicações da Unesp**, 1994. V2: Referências bibliográficas.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 1997

BERNARD, C. (1856) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

BLANC-BRUNAT, N., DUBERNARD, J.M., TOURAINE, J.L. Pathology of the pancreas after intraductal neoprene injection in dogs and diabetic patients treated by pancreatic transplantation. **Diabetologia**, v.25, p.97-107, 1983.

BOUCHARDT (1875) apud PRATT, J.H. The relation of the pancreas to diabetes. **J. Amer. Med. Ass.**, v.55, p.2112-7, 1910.

BRANCATI, R. Innessi sperimentali di pancreas. **Arch. Atti. Soc. Ital. Chir.**, v.35, p.951-4, 1929.

BREIM, L.C. **Estudo comparativo entre o transplante total de pâncreas, transplante de ilhotas de Langerhans, e o tratamento convencional com insulina no controle das manifestações clínicas do diabetes aloxânico no rato.** Botucatu, 1990. 127p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

BREKKE, I.B., DYRBEKK, D., JACOBSEN, A. Combined pancreas and kidney transplantation for diabetic nephropathy. **Transplant. Proc.**, v.18, p.1125-6, 1986.

BREKKE, I.B., GULLESEN, I., REFSUM, S.B., FLATMARK, A. Long-term endocrine function of duct-ligated pancreas isotransplants in rats. **Europ. Surg. Res.**, v.12, p.167-78, 1980.

BREKKE, I.B., OYASOETER, S. Effect of pancreas transplantation on plasma lipids and plasma concentrations of pancreatic hormones in streptozotocin diabetic rats. **Europ. Surg. Res.**, v.13, p.361-70, 1981.

BROCKMAN (séc. XIX) apud BENSLEY, R.R. Studies on the pancreas of guinea pig. **Amer. J. Anat.**, v.12, p.297-387, 1911.

BROOKS, J.R. Presidential address: Where are we with pancreas transplantation? **Surgery**, v.106, p.935-945, 1989.

BRÜNNER (1683) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

CALHOUN, P., BROWN, K.S., KRUSH, D.A., BARIDO, E., FARRIS, H., SCHENK, W.G. 3rd, RUDOLF, L.E., ANDERSEN, D.K., HANKS, J.B. Evaluation of insulin secretion after pancreas autotransplantation by oral or intravenous glucose challenge. **Ann. Surg.**, v.204, p.585-93, 1986.

CASTELLANOS, J., MANIFACIO, G., TOLEDO-PEREYRA, L.H., SHATNEY, C.H., LILLEHEI, R.C. Consistent protection from pancreatitis in canine pancreas allografts treated with 5-fluorouracil. **J. Surg. Res.**, v.19, p.305-11, 1975.

CATALA, J., HADJIISKY, P., BONNAFOUS, R., FICHAUX, F. Cell features in pancreas of prediabetic and diabetic rabbits after Wirsung duct ligation. Histochemical and histoenzymatic studies. **Acta diabetol. lat.**, v. 27, p.59-69, 1990.

CAVALINI, G., FRULLONI, L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never ending story. **Dig. Liver Dis.**, v. 33, p.192-201, 2001.

CAVALINI, M., TALLERINI, A., STIPA, F. Occlusion of the duct with a fibrin glue and preservation of the pylorus after resection of the duodenum and head of the pancreas for periampullary carcinoma. **Minerva Chir.**, v. 46, p.738-9, 1991.

CAVUOTI, O.P., MOODY, F.G., MARTINEZ, G. Role of pancreatic duct occlusion with prolamine (Ethibloc) in necrotizing pancreatitis. **Surgery**, v.103, p.361-4, 1988.

CUTFIELD, R.G., POLONSKY, K., OLSON, L., KYRIAKIDES, G., MILLER, J., MINTZ, D.H. Long-term follow-up of canine segmental pancreatic autographs. **Diabetes**, v.34, p.174-8, 1985.

DE GRAAF (1664) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

DI CARLO, V., ZERBI, A. E BALZANO, G. Treatment of the pancreatic stump after cephalic pancreatoduodenectomy. **Ann. Ital. Chir.**, v.68, p.617-22, 1997.

DICKERMAN, R.M., TWIEST, M.W., CRUDUP, J.M., TURCOTTE, J.G. Transplantation of the pancreas into a retroperitoneal jejunal loop. **Amer. J. Surg.**, v.8, p.137-42, 1975.

du TOIT, D. F., HEUDENRYCH, J.J., BEN SMIT, LOUW, G., ZUURMOND, T., LAKER, L., ELS, D., WEIDEMAN, A., WOLFE-COOTE, S., van der MERWE, E., GROENEWALD, W.A. Experimental vascularized segmental pancreatic and islet transplantation in the baboon. **World J. Surg.**, v.8, p.236-243, 1984.

DUBERNARD, J.M. TRAEGER, J., NEYRA, P., TOURAINÉ, J.L., BLANC, N., DEVONEC, M. Long-term effect of neoprene injection in the canine pancreatic duct. **Transplantation Proceedings**, v.11, p.1498-9, 1979.

DUBERNARD, J.M., TRAEGER, J., NEYRA, P., TOURAINÉ, J.L., TRANCHANT, D., BLANC-BRUNAT, N. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. **Surgery**, v.84, p.633-9, 1978.

DUBERNARD, J. M., TRAEGER, J., PIATTI, P. M., GELET, A., EI YAFI, S., MARTIN, X., DEVONEC, M., HENRIET, M., KAMEL, G., CANTON, F., CODAS, H., TOURAINÉ, J.L. Report of 54 human segmental pancreatic allografts prepared by duct obstruction with neoprene. **Transplantation Proc.**, v.17, p.312-4, 1985.

EDSTRØM, C., FALKMER, S. Pancreatic morphology and blood glucose level in rats at various intervals after duct ligation. **Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.**, v.345, p.139-153, 1968.

EGYPTIAN PAPIRUS EBERS (1500 a.C.) apud CAHILL Jr, G.F. Current concepts of diabetes. In: MARBLE A., KRALL, L.P., BRADLEY, R.F., CHRISTLIEB, A.R., SOELDNER, J.S. (Eds). **Joslin's diabetes mellitus**. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, p.1-11.

EKBERG, H., DEANE, S.A., WILLIAMSON, P., HAWTHORNE, W.J., GRIESON, J.M., EASTMAN, C.J., STEWART, G.J. E LITTLE. J.M. Long-term duct occluded segmental pancreatic autografts. Does Fibrosis lead to graft loss? **Transplantation**, v.46, p.21-5, 1988.

FARMER, R.C., TWEEDIE, J., MASLIN, S., REBER, H.A., ADLER, G., KERN, H. Effects of bile salts on permeability and morphology of main pancreatic duct in cats. **Dig. Dis. Sci.**, v.29, p.740-51, 1984.

FICHAUX, F., BONNAFOUS, R. Responsiveness and memory of the pancreatic B-cells to the insulinsecretagogues D-glucose and L-arginine in prediabetic on diabetic rabbits. **Pancreas**, v.7, p.585-94, 1992.

FRIESS, H., BEGER, H.G., SULKOWSKI, U., BECKER, H., HOFBAUER, B., DENNLER, H.J., BUCHLE, M.W. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. **Br. J. Surg.**, v.83, p.422-3, 1996.

GALENO (129 - 201 d.C.) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

GALL, F.P., GEBHARDT, C., MEISTER, R., ZIRNGIBL, H., SCHNEIDER, M. Severe chronic cephalic pancreatitis use of partial duodenopancreatectomy with occlusion of the pancreatic duct in 289 patients. **World J. Surg.**, v.13, p.809-16, 1989.

GALL, F.P., MUHE, E., GEBHARDT, C. Results of partial and total pancreatectomy in 117 patients with chronic pancreatitis. **World J. Surg.**, v.5, p.269-75, 1981.

GALL, F.P., ZIRNGIBL, H., GEBHARDT, C., SCHNEIDER, M. Duodenal pancreatectomy with occlusion of the pancreatic duct. **Hepatogastroenterology**, v.37, p. 290-4, 1990.

GANEM, E.M. **Efeitos da administração subaracnoídea de grandes volumes de lidocaína a 2% e rovipacaína a 1% sobre a medula espinhal e as meninges. Estudo experimental em cães.** Botucatu, 2001. 65p. Tese para Comissão de Livre Docência (Departamento de Anestesiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

GEBHARDT, C. The value of surgical occlusion of the pancreatic duct in combination with a partial duodenopancreatectomy. **Endoscopy**, v.16, p.178-9, 1983.

GEBHARDT, C. Indications, techniques and results of surgical or endoscopic pancreatic duct occlusion in chronic pancreatitis. **Tijdschrift voor Gastro-enterologie**, v.17, p.349-58, 1987.

GEBHARDT, C., GALL, F.P. Partielle Duodenopankreatektomie mit intraoperative Pankreasschwanzverödung bei chronischer Pancreatitis. **Langenbecks Arch. Chir.**, v.353, p.57-63, 1980.

GEBHARDT, C., GALL, F.P., MÜHE E., LAUTERWALD, A. Ist die totale Pankreatektomie zur Behandlung der chronischen Pankreatitis noch zu verantworten?. **Langenbecks Arc. Chir.**, v.350, p.129-37, 1979.

GEBHARDT, C., STOLTE, M. Pankreasgang-Okklusion durch Injektion einer schnellartenden Aminosäurelösung. **Langenbecks Arc. Chir.**, v.346, p.149-66, 1978.

GIGAURI, V.S., MOVCHUM, A.A., GOT'E, S.V., SHEREMET'EVA, G.F., ZHIDKOV, I.L. Use of fibrin glue in surgery of parenchymatous organs. **Khirurgiia**, v.4, p.89-93, 1989.

GROTH, C.G. Clinical pancreatic transplantation. **Transplant. Proc.**, v.17(1), p.302-6, 1985.

GROTH, C.G., LUNDGREN, G., ARNER, P., COLLSTE, H., HARDSTEDT, C., LEWANDER, R., ÖSTMAN, J. Rejection of isolated pancreatic allografts in patients with diabetes. **Surg. Ginecol. Obstet.**, v.143, p.933-40, 1976.

HIRANO, T., MANABE, T. Fragility of subcellular organelles induced by pancreatic duct obstruction in rabbits. **Arch. Jpn. Chir.**, v.61, p.334-49, 1992.

HOFMANN (1641) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

HOHNKE, C., ILLNER, W.D., ABENDROTH, D., SCHLEIBNER, S., LANDGRAF, R., LAND, W. Seven-year experience in clinical pancreatic transplantation using duct occlusion technique. **Transplant Proc.**, v.21, p.2862-3, 1988.

HOLLENDER, L.F. Chronische Pankreatitis. **Dtsch. Med. Wochenschr.**, v.102, p.546-7, 1977.

HORNIG, D., STOLTE, M., STOMMER, P., GEBHARDT, C. Histologie des menschlichen Pankreas nach gangsookklusion. IN: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.85-9, 1987.

HOWARD, J.M. Surgical treatment of chronic pancreatitis. In: HOWARD, J.M., JORDAN, J.L. REBERS, H.H. (Eds). **Surgical disease of pancreas**. Philadelphia, Lea & Febiger, p.496-520, 1987.

HOWARD, J.M. Pancreatojejunostomy: leakage is a preventable complication of the Whipple resection. **J. Am. Col. Surg.**, v.184, p.454-7, 1997.

HULQUIST, G.T., THORELL, J. Isolation of pancreatic islet tissue by transplantation. **Nord. Med.**, v.69, p.47-51, 1963.

IHSE, I. Endo- and exocrine consequences from pancreatic duct occlusion. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.85-89, 1987.

ILLNER, W.D., ABENDROTH, D., LANDGRAF, R., LAND, W. Pancreatic transplantation using the duct occlusion technique. **Clin. Transpl.**, v.2, p.65-8, 1988.

ILLNER, W.D., SCHLEIBNER, S., ABENDRONTH, D., LANDGRAF, R., LAND, W. Recent improvement in clinical pancreas transplantation. **Transplant. Proc.**, vol.19, p.3870-1, 1987.

International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Year-end update. www.iptr.umn.edu/ar_yearupdate/page1.htm, Oct. 2000.

KELLY, W.D., LILLEHEI, R.C., MERKEL, F.K., IDEZUKI, Y., GOETZ, F.C. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. **Surgery**, v.61, p.827-37, 1967.

KLINGLER, K., ZHANG, X., REDHA, F., GERBER, P., DECURTINS, M., UHLSCHMID, G., HÄCKI, W., STAMM, B., LARGIADÈR, F. Experimentelle Pankreasgang-Okklusion mit Polyurethane. **Helv. Chir. Acta**, v.56, p.189-93, 1989.

KOBAYASI, S. **Sutura contínua em plano único, extra-mucosa, sem hemostasia prévia, em gastrojejunoanastomose após gastrectomia, no cão: estudo comparativo entre os fios de náilon monofilamentar, catégute cromado e ácido poliglicólico. Avaliação endoscópica da evolução cicatricial.** Botucatu, 1978. 55p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

KONIGSRAINER, A., STEURER, W., AICHBERGER, C., GASSNER, R., SCHMID, T., MARGREITER, R. Pancreatic transplantation with delayed duct occlusion versus bladder drainage: long-term results. **Diabetologia**, 34(suppl.): S 4-7, 1991.

KONISHI, T., HIRAISHI, M., KUBOTA, K., BANDAI, Y., MAKUUCHI, M. E IDEZUKI, Y. Segmental occlusion of the pancreatic duct with prolamine to prevent fistula formation after distal pancreatectomy. **Ann. Surg.**, v.221, p.165-70, 1995.

KYRIAKIDES, G.K., ARORA, V.K., LIFTON, J., NUTTAL, F.Q., MILLER, J. Porcine pancreatic transplantation. I Allotransplantation of duct ligated segments. **J. Surg. Res.**, v.20, p.451-60, 1976a.

KYRIAKIDES, G.K., ARORA, V.K., LIFTON, J., NUTTAL, F.Q., MILLER, J. Porcine pancreatic transplantation. II Autotransplantation of duct ligated segments. **J. Surg. Res.**, v.20, p.461-72, 1976b.

KYRIAKIDES, G.K., MILLER, J., LIFTON, J. Effect of steroids on the structure and endocrine function of the duct ligated pancreatic autograft. **Surg. Forum**, v.15, p.384-8, 1974.

KYRIAKIDES, G.K., NUTRALL, F.Q., MILLER, J. Segmental pancreatic transplantation in pigs. **Surgery**, v.85(2), p.154-9, 1979.

LAGUESSE (1893) apud BENSLEY, R.R. Studies on the pancreas of guinea pig. **Amer. J. Anat.**, v.12, p.297-387, 1911.

LANCEREAUX (1877) apud PRATT, J.H. The relation of the pancreas to diabetes. **J. Amer. Med. Ass.**, v.55, p.2112-7, 1910.

LAND, W., LANDGRAF, R., ILLNER, W.D. Klinische Aspekte der Pankreastransplantation bei Typ I Diabetes Mellitus. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.121-5, 1987.

LANG, J. The nutrition of the commercial rabbit. **Nutrition Abstracts and Reviews – series B**. 51, p.197-225, 1981.

LANGERHANS (1869) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

LERCO, M. M. **Caracterização do modelo experimental de Diabetes Mellitus induzido pela aloxana: estudo clínico, laboratorial e histopatológico do rim, retina, coronária, aorta e artéria íliaca do rato.** Botucatu, 2000. 112p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

LI-LING, J., IRVING, M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. **Br. J. Surg.**, v.88, p.190-9, 2001.

LILLEHEI, R.C., SIMMONS, R., NAJARIAN, J.S., WEIL, R., UCHIDA, H., RUIZ, J.O., KJELLSTRAND, C.M., GOETZ, F.C. Pancreatico-duodenal allotransplantation. Experimental and clinical experience. **Ann. Surg.**, v.172, p.405-36, 1970.

LIMMER, J., BEISCHER, W., BÜCHLER, M., BEGER, H.G. Heterotopic pancreas transplantation in the rat. **Transplantation Proceedings.**, v.17, p.400-1, 1985.

LITTLE, J.M., LANER, C., HOGG, J. Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue: A new method for producing pancreatic atrophy. **Surg.**, v.81, p.243, 1977.

LORENZ, D., LIPPERT, H., WOLFF, H. Fruhergebnisse nach Wipple'scher Operation mit und ohne Gangockklusin. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.104-10, 1987.

LUISADA (1927) apud FICHERA, G. Implanti omoplastici fetu-umani nei cancro e nel diabete. **Tumori**, v.14, p.434-6, 1928.

LUTHEN, R.E., NIEDERAU, C., GREDELL, J.H. Effects of bile and pancreatic digestive enzymes on permeability of the pancreatic duct system in rabbits. **Pancreas.**, v.8, p.671-81, 1993.

MACHADO, J.L.M. **Cicatrização de anastomoses intestinais e diabetes experimental. Estudo clínico, laboratorial, biomecânico e histopatológico de anastomoses realizadas no íleo terminal e cólon distal de ratos diabéticos.** Botucatu, 2002. 151p. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

MACK, E.A., HIEBERT, J.M., GOODMAN, M.L., EGDAHL, R.H. Insulin secretion in dogs with long-term pancreatic duct ligation. **Surg. Forum**, v.19, p.364-6, 1968.

MARCZELL, A.P., STIERER, M. Partial pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a non-anastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. **HPB Surg.**, v.5, p.256-60, 1992.

McMASTER, P., MICHAEL, J., ADU, D., GIBBY, O.M., VLASSIS, T. Experience in human segmental pancreas transplantation. **World J. Surg.**, v.8, p.253-6, 1984.

MERING, J.V., MINKOWSKI, O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. **Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.**, v.26, p.371-87, 1889.

MERKEL, F.K., KELLY, W.D., GOETZ, F.C., MANEY, J.W. Irradiated heterotopic segmental canine pancreatic allografts. **Surgery**, v.63, p.291-7, 1968.

MINKOWSKI, O. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. **Berl. klin. Wschr.**, v.29, p.90-4, 1892.

MINKOWSKI, O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. **Arch. Exp. Path. Pharm.**, v.31, p.85-189, 1893.

MOURA, R.A. **Técnicas de Laboratório**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1982, 822p.

MUNDA, R., FIRST, M.R., JOFFE, S.N., ALEXANDER, J. W. Experience with pancreatic allografts in renal transplant recipients. **Transplantation Proc.**, v.17, p.353-7, 1985.

NORMAN, G.R., STREINER, D.L. **Biostatistics: The Bare Essential**. 1st edition, 1998, p.324.

OPIE (1901) apud CAHILL Jr, G.F. Current concepts of diabetes. In: MARBLE A., KRALL, L.P., BRADLEY, R.F., CHRISTLIEB, A.R., SOELDNER, J.S.

(Eds). **Joslin's diabetes mellitus**. Philadelphia, Lea & Febiger, p.1-11, 1985.

ORLOFF, M.J., LEE, S., CHARTERS, A.C., GRAMBORT, D.E., STORCK, G., KNOX, D. Long-term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus. **Ann. Surg.**, v.182, p.198-206, 1975.

ÖSTMAN, J.I.C Update of pancreatic transplantation. **Ann. Med.**, v.23, p.101-7, 1991.

PAIVA, E.V.O. **Avaliação de parâmetros de cicatrização em ratos normais e diabéticos: estudo clínico, laboratorial, biomecânico e histopatológico do intestino delgado e intestino grosso**. Botucatu, 2001. 130p. Dissertação (Mestrado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

PAPACHRISTOU, D.N., AGNANTI, N., FORTNER, J.G. Duct-ligated versus duct-obiterated canine pancreatic autografts: early postoperative results. **Transplant. Proc.**, v.11, p.522-6, 1979.

PAWLOW, S. Folgen der Unterbindung des Pankreasganges beim Kaninchen. **Arch. Ges. Physiol.**, v.16, p.123, 1878.

PELISSARI, C.E.B. **Eletromanometria, termometria, anatomopatologia e estudo funcional com o carbacol na esofagite induzida pela soda cáustica. Estudo em coelhos**. Botucatu, 2001. 211p. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

PETRONIO, R., VANTINI, J., MARZOLLI, G.P., PTUBELLO, W., PEDERZOLI, P., PUCHETTI, V., NICOLI, N., SÉRIO, G. Il trattamento chirurgico delle pancreatiti croniche. **Minerol. Med.**, v.68, p.2109-21, 1977.

PIATTI, P.M., TRAEGER, J., DUBERNARD, J.M., BOSI, E., FINAZ, J., MONGIN-LONG, D., EI YAFI, S., SECCHI, A., POZET, N., MONTI, L.D., POZZA, G. Hormonal evaluation of immediate pancreatic function in simultaneous kidney plus pancreas transplantation during artificial pancreas monitoring. **Transplat. Proc.**, v.17(1), p.346-8, 1985.

PINOTTI, H.W., ELLENBOGEN, G., RAIA, A., LINS, V., DURAN, J., LOPES, E.A., FERA, S., GARBIN, W., LOUZA, W. Transplante heterotopico de pâncreas; estudo experimental. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.24, p.177-80, 1969a.

PINOTTI, H.W., ELLENBOGEN, G., RAIA, A., ZILBERSTEIN, B., POLARA, W.M. Transplante experimental substitutivo de pâncreas em cães: estudo bioquímico e ação terapêutica imunossupressiva. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.27, p.162-5, 1972.

PLUSCZYK, T., WESTERMANN, S., BERSAL, B., MENGER, M., FEIFEL, G. Temporary pancreatic duct occlusion by Ethibloc: cause of microcirculatory shutdown, acute inflammation, and pancreas necrosis. **World J. Surg.**, v.25, p.432-7, 2001.

PLUSCZYK, T. WESTERMANN, S., RATHGEB, D., FEIFEL, G. Acute pancreatitis in rats: effects of sodium taurocholate, CCK-8, and SEC on pancreatic microcirculation. **Am J. Physiol.**, v.272, p.G310, 1997.

POPPER (1868) apud PRATT, J.H. The relation of the pancreas to diabetes. **J. Amer. Med. Ass.**, v.55, p.2112-7, 1910.

RAUSIS, C., CHOUDHURY, A., OGATA, Y. Influence of pancreatic duct anastomosis on function of autotransplanted canine pancreatic segments. **J. Surg. Res.**, v.10, p.551-7, 1970.

REINHOFF, W apud MARTIN, L., CANESCO, J.D. Pancreatic calculosis. **J. Amer. Med. Ass.**, v.135, p.1055, 1947.

RIOLANO (1580 - 1657) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

ROHNER, A., SPILIOPOULOS, A. Pancrêatite chronique primitive. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, v.100, p.1203-5, 1970.

ROSCH, W., PHILLIP, J., GEBHARDT, C. Endoscopic duct obstruction in chronic pancreatitis. **Endoscopy**, v.11, p.43-6, 1979.

SAAD-HOSSNE, R. **Efeito histolítico da injeção de solução bicarbonatada de ácido acetil salicílico e da solução aquosa de ácido acético em fígados de coelhos normais e em portadores de carc. VX -2 e citolítico *in vitro***. Botucatu, 2001. 216p. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

SAUVANET, A., BELGHITI, J. Prevention of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. **Ann. Chir.**, v.53, p.612-7, 1999.

SCHELLINI, S.A. **Retinopatia diabética experimental: estudo estrutural, ultraestrutural e morfométrico da retina de ratos normais, diabéticos e diabéticos tratados.** Botucatu, 1992. 160p. Tese (Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

SCHNEIDER, M.U. Exokrine und Endokrine Pankreasfunktion im natürlichen Verlauf der chronischen Pankreatitis und nach Pankreasgang-Okklusion. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.114-20, 1987a.

SCHNEIDER, M.U., LUX, G., GEBHARDT, C., MEISTER, R., PICHL, J., HEPTNER, G., KNORR, H., RODLE, T.H., DOMSCHKE, S., DOMSCHKE, W. Therapeutische Pankreasgangokklusion bei chronischer Pankreatitis: klinische, exocrine und endocrine Konsequenzen bei 12 monatiger Nachbehandlung. **Langenbecks Arch. Chir.**, v.363, p.149-63, 1985.

SCHNEIDER, M.U., MEISTER, R., DOMSCHKE, S., ZIRUGIBL, H., STREBL, H., HEPTNER, G., GEBHARDT, Ch., GALL, F.P., DOMSCHKE, W. Whipples's procedure plus intraoperative duct occlusion for severe chronic pancreatitis: clinical, exocrine and endocrine consequences during a 3-year follow-up. **Pancreas**, 2(6): 715-26, 1987b.

SCHULTZE (1900) apud CAHILL Jr, G.F. Current concepts of diabetes. In: MARBLE A., KRALL, L.P., BRADLEY, R.F., CHRISTLIEB, A.R., SOELDNER, J.S. (Eds). **Joslin's diabetes mellitus.** Philadelphia, Lea & Febiger, p.1-11, 1985.

SCHWILLE, P.O., MEISTER, R., BERGER, I., GEBHARDT, C., GALL, F.P. Wirkung von Pankreasgang-Okklusion auf die intravenöse Glukosetoleranz und Serum-Insulin beim Beagle-Hund. Langzeitergebnisse nach 30 Monaten. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.74-80, 1987.

SECCHI, A., DUBERNARD, J.M., La ROCCA, E., LeFRANCOIS, N., MELANDRI, M., MARTIN, X., TOURAINE, J.L., TRAEGER, J., POZZA, G. Endocrinometabolic effects of whole versus segmental pancreas allotransplantation in diabetic patients – A two-year follow-up. **Transplantation**, v.51(3), p.625-9, 1991.

SELVAGGI, G. Etero-innesti sperimentale di pancreas normale e modificato. **Pol. Clin.**, v.43, p.155-6, 1936.

SOLLINGER, H.W., COOK, K., KAMPS, D. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. **Transplant. Proc.**, v.16, p.749-51, 1984.

SPADELLA, C.T. **Avaliação funcional do transplante pancreato-duodenal no rato diabético: estudo clínico, laboratorial, anatomopatológico e imunohistoquímico**. Botucatu, 1989. 221p. Tese (Doutorado em Bases Gerais de Cirurgia e Cirurgia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista.

SPADELLA, C.T., MERCADANTE, M.C.S., MACHADO, J.L.M., SCHELLINI, S.A., MACEDO, A.R. Transplante pancreato-duodenal em ratos com

microcirurgia. A técnica e os resultados após 12 anos de experimentação. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, 33(3): 158-66, 1996.

SSOBOLEW, L.W. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. **Virchows Arch. Path. Anat. Physiol.**, v.168, p.91-128, 1902.

STOLTE, M., BURNER, W., GEBHARDT, C. Tierexperimentelle Grundlagen der Pankreagangookklusion. In: Gebhardt CH., Stolte M.: Pankreagangookklusion. **Witzstroock, Baden-Baden**, 1980.

STOLTE, M., LAUER, E., BURNER, W., ZIRNGIBL, H., GEBHARDT, Ch. Elektronenmikroskopische Befunde an den Langerhans-Inseln nach Pankreasgangookklusion. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.67-73, 1987.

SUTHERLAND, D.E.R. Pancreas and islet transplantation. I. Experimental studies. **Diabetologia**, v.20, p.161-85, 1981a.

SUTHERLAND, D.E.R. Pancreas and islet transplantation. II. Clinical trials. **Diabetologia**, v.20, p.435-50, 1981b.

SUTHERLAND, D.E.R. Pancreas and islet transplant registry data. **World J. Surg.**, v.8, p.270-75, 1984.

SUTHERLAND, D.E.R., BAUMGARTNER, D., NAJARIAN, J.S. Free intraperitoneal drainage of segmental pancreas grafts: clinical and experimental observations on technical aspects. **Transplant. Proc.**, v.12, p.26-32, 1980.

SUTHERLAND, D.E.R., GOETZ, F.C., NAJARIAN, J.S. Intraoperative transplantation of immediately vascularized segmental pancreatic grafts without duct ligation: a clinical trial. **Transplantation**, v.28, p.485-91, 1979.

SUTHERLAND, D.E.R., GOETZ, F.C., NAJARIAN, J.S. Pancreas transplantation. **Clin. Chem.**, v.32(10B), p.B83-B96, 1986.

SUTHERLAND, D.E.R., GOETZ, F.C., NAJARIAN, J.S. Current status of transplantation of the pancreas. **Adv. Surg.**, v.20, p.303-340, 1987.

SUTHERLAND, D.E.R., GOETZ, F.C., RYNASIEWICZ, J.J., BAUMGARTNER, D., ELICK, B.A., WHITE, D.C., NAJARIAN, J.S. Segmental pancreas transplantation from living related and cadaver donors: a clinical experience. **Surgery**, v.90, p.159-69, 1981.

SUTHERLAND, D.E.R., GRUENNER, R.W.G., DUNN, D.L., MATAS, J., ABDNAV, H., KANDASWAMY, R., MAUER, S., KENNEDY, W.R., GOETZ, F.C., ROBERTSON, P., GRUENNER, A.C., NAJARIAN, J.S. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. **Ann. Surg.**, v.233, p.463-501, 2001.

SUTHERLAND, D.E.R., KENDALL, D.M. Pancreas transplantation – Registry report and a commentary. **West. J. Med.**, v.143, p.845-852, 1985.

SUZUKI, Y., KURODA, Y., MORITA, A., FUJINO, Y., TANIOKA, Y., KAWAMURA, T., SAITOH, Y. Fibrin glue sealing for prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. **Arch. Surg.**, v.130, p.952-5, 1995.

THIROLOIX, J. Note sur la physiologie du pancreas. **Arch. Physiol. Norm. Path.**, v.4, p.716-20, 1892.

TOLEDO-PEREYRA, L., MITTAL, V.K. Clinical segmental pancreatic transplantation. **Amer. Surg.**, v48, p.584-93, 1982.

TYDÉN, G., BRATTSTRÖM, C., BOLINDER, J., BOHMAN, S.O., GROTH, C.G., BREKKE, I.G., HOLDAAS, H., FLATMARK, A. Long-term metabolic control in recipients of segmental-pancreas grafts with pancreaticoenterostomy or duct obstruction. **Diabetes**, v.36 (suppl. 1), p.94-6, 1989.

VALENTE, U., ARCURI, V., BAROCCI, S., BONAFINI, E., COSTIGLIOLO, G., DARDANO, G., Di LEO, V., GROSSO, M.I., MANCA, F., NOCERA, A., PANICHELLA, W., PARODI, F., PETRELLI, L., TOCCAFONDI, G. Islet and segmental pancreatic autotransplantation after pancreatectomy: Follow-up of 25 patients for up to five years. **Transplantation Proc.**, v.17, p.363-5, 1985a.

VALENTE, U., BARABINO, C., BAROCCI, S., BORINI, I., CATALDI, L., CICIO, G., Di LEO, V., FONTANA, I., MANCA, F., MARINARI, G., NOCERA, A., PASTORINO, S., PETRELLI, L., SCORDAMAGLIA, R. Segmental pancreatic transplantation in diabetics: follow-up of eight patients. **Transplantation Proc.**, v.17, p.349-52, 1985b.

VESALIUS (1514 - 1564) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

WACLAWICZEK, H.W., BOECKL, O., LORENZ. Pancreatic duct occlusion with fibrin (glue) to protect the pancreatico-digestive anastomosis after resection of the head of the pancreas in oncologic surgery. **Langenbecks Arc. Chir.**, v.113, p.252-4, 1996.

WACLAWICZEK, H.W., LORENZ, D. Protection of the pancreatico-digestive anastomosis following resection of the head of the pancreas by pancreatic duct with fibrin (glue). Animal experiment and clinical experiences. **Chirurg.**, v.60, p.403-9, 1989.

WARREN, K.W. Surgical management of chronic relapsing pancreatitis. **Am. J. Surg.**, v.117, p.24-32, 1969.

WEINZIERL, G., MEISTER, R., SCHWILLE, P.O., MEISTER, R.H. Pancreas transplantation with and without duct occlusion in the diabetic rat. Evidence of normoinsulinemia but differences in intravenous glucose tolerance and islet morphology after one year. **Transplantation**, v.49, p.644-8, 1990.

WHARTON (1614 - 1673) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

WILLIAMSON, P., DEANE, S.A., EKBERG, H., HAWTHORNE, W.J., GARVEY, J.F.W., STEWART, G.J., EASTMAN, C.J., LITTLE, J.M. Long-term canine duct-occluded segmental pancreatic autografts: endocrine function. **Pancreas**, v.3(6), p.646-52, 1988.

WIRSUNG (1642) apud GALL, F. P. Vorwort. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.IX-XI, 1987.

WITTRING (1980) apud HORNIG, D., STOLTE, M., STOMMER, P. E GEBHARDT, C. Histologie des menschlichen Pankreas nach gangsookklusion. In: GALL, F.P., GEBHARDT, C., GROITL, H. Fortschritte in der Pankreaschirurgie. **W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-San Francisco**, v.3, p.85-9, 1987.

YOTSUMOTO, F., MANABE, T., OHSHIO, G. Bradykinin involvement in the aggravation of acute pancreatitis in rabbits. **Digestion**, v.54, p.224-30, 1993.

Apêndice

APÊNDICE

Nas tabelas incluídas neste tópico, apresentamos os resultados individuais das variáveis estudadas, em todos os animais.

Tabela I - GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	1800	2090				
2	30	1700	2000				
3	13	1700	2000				
4	59	2200	2200				
5	78	1840	1920				
6	86	1800	1950				
7	101	1850	2000				
8	120	2000	2120				
9	119	2000	2150				
10	145	2000	2100				
11	16	2030	2070	2300			
12	21	1840	1900	1700			
13	26	1670	1840	2000			
14	24	1500	1550	1830			
15	36	1770	2100	2100			
16	45	2030	2100	2380			
17	56	1900	2100	2180			
18	87	1950	2000	2350			
19	102	1900	2250	--			
20	109	1900	1970	2150			
21	1	1670	1750	2080	2620		
22	6	1920	1750	2180	2470		
23	8	1870	1950	2250	2670		
24	65	1650	1750	2230	2385		
25	108	1800	1950	2080	2700		
26	104	1850	1900	2150	2600		
27	134	2090	2150	2350	2600		
28	133	2000	2050	2100	2520		
29	132	2100	2100	2370	2700		
30	153	1870	1810	2100	2550		
31	2	1700	1850	2000	2000	2920	
32	14	2050	2010	2180	2550	3300	
33	31	1900	1930	2210	2700	3670	
34	69	1820	1780	2070	2550	3500	
35	73	1750	1910	2160	2500	3150	
36	80	1800	1960	2250	2750	3500	
37	85	1840	2000	2100	2450	2850	
38	103	1850	2000	2200	2570	3150	
39	110	1920	2100	2200	2470	3200	
40	130	1950	1940	2180	2500	3450	
41	48	1800	1890	2200	2700	3400	3840
42	42	1840	1870	2060	2410	3650	3100
43	46	1900	2130	2350	2800	2350	3710
44	55	1650	1550	1810	2250	3000	3100
45	18	1920	2000	2200	2200	3250	3100
46	40	1750	2060	1990	2320	3020	3475
47	62	1900	1480	1230	2535	3250	3130
48	75	1630	1790	2060	2600	3500	3650
49	111	1900	1910	2150	2420	3100	3275
50	250	1820	1980	2140	2510	3250	3180

Tabela II - GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	130	250				
2	30	400	430				
3	13	200	280				
4	59	420	150				
5	78	230	270				
6	86	240	240				
7	101	40	370				
8	120	500	500				
9	119	500	375				
10	145	425	150				
11	16	280	420	420			
12	21	450	380	420			
13	26	500	450	450			
14	24	180	310	450			
15	36	370	410	340			
16	45	380	320	400			
17	56	450	420	380			
18	87	340	300	300			
19	102	340	300	--			
20	109	375	275	350			
21	1	170	120	460	350		
22	6	90	260	250	250		
23	8	50	320	400	250		
24	65	380	450	450	450		
25	108	300	440	200	500		
26	104	420	400	400	320		
27	134	320	250	180	300		
28	133	350	300	350	350		
29	132	350	350	300	400		
30	153	310	220	250	325		
31	2	330	190	290	240	200	
32	14	325	300	500	320	400	
33	31	340	260	390	260	350	
34	69	250	320	290	450	300	
35	73	480	480	500	500	480	
36	80	200	330	300	450	450	
37	85	350	440	400	200	300	
38	103	390	400	425	100	180	
39	110	480	320	200	270	270	
40	130	350	200	470	350	335	
41	48	300	150	420	420	450	400
42	42	250	280	390	450	450	330
43	46	380	270	400	300	300	450
44	55	210	150	250	350	120	220
45	18	180	400	360	340	350	250
46	40	400	200	260	250	250	300
47	62	220	140	320	400	310	370
48	75	450	430	400	480	430	280
49	111	325	320	280	310	370	250
50	250	290	220	390	420	300	275

Tabela III - GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFÍCIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	130	140				
2	30	140	130				
3	13	25	140				
4	59	165	145				
5	78	110	120				
6	86	150	100				
7	101	110	105				
8	120	135	125				
9	119	135	100				
10	145	95	105				
11	16	100	140	160			
12	21	150	120	150			
13	26	150	135	130			
14	24	25	200	140			
15	36	120	90	140			
16	45	100	150	170			
17	56	150	150	80			
18	87	110	140	170			
19	102	105	120	--			
20	109	120	60	100			
21	1	7	20	180	175		
22	6	50	158	100	140		
23	8	40	140	140	140		
24	65	140	90	130	120		
25	108	115	150	110	140		
26	104	100	100	110	125		
27	134	145	130	145	125		
28	133	150	110	130	125		
29	132	150	120	150	135		
30	153	100	50	115	120		
31	2	5	30	155	140	130	
32	14	140	130	120	120	155	
33	31	110	80	150	130	160	
34	69	100	100	120	140	100	
35	73	135	120	140	125	120	
36	80	100	50	125	100	90	
37	85	70	85	110	110	90	
38	103	100	115	150	280	100	
39	110	120	130	80	90	140	
40	130	85	100	90	110	130	
41	48	20	150	150	165	140	130
42	42	170	80	150	90	60	100
43	46	150	140	100	155	125	150
44	55	85	40	130	120	270	120
45	18	0	120	125	111	110	100
46	40	100	150	115	140	80	100
47	62	125	10	165	130	140	140
48	75	65	120	125	140	150	180
49	111	100	90	100	130	130	80
50	250	98	85	170	120	110	135

Tabela IV – GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da amilase sangüinea, em Unidades Amilolíticas/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	1º DIA	2º DIA	SACRIFICIO				
					7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	220	186	199	202				
2	30	202	203	203	230				
3	13	243	196	--	248				
4	59	174	--	--	232				
5	78	232	231	218	--				
6	86	206	181	153	214				
7	101	228	--	258	204				
8	120	190	180	187	210				
9	119	200	262	273	255				
10	145	195	165	178	--				
11	16	179	224	--	288	171			
12	21	183	--	220	173	179			
13	26	188	205	191	175	206			
14	24	233	168	185	--	--			
15	36	197	165	233	160	182			
16	45	223	254	275	201	143			
17	56	--	--	223	206	231			
18	87	237	243	200	243	182			
19	102	227	184	--	183	232			
20	109	244	208	--	260	270			
21	1	255	184	213	247	178	206		
22	6	173	216	230	279	280	200		
23	8	286	--	234	206	297	226		
24	65	225	--	194	226	213	247		
25	108	231	238	--	191	227	247		
26	104	190	186	--	217	258	--		
27	134	176	244	230	179	186	202		
28	133	200	217	196	238	--	248		
29	132	204	175	239	--	206	212		
30	153	--	226	209	--	265	267		
31	2	195	166	238	197	215	177	196	
32	14	164	220	--	208	206	221	237	
33	31	182	203	210	193	181	197	163	
34	69	200	172	198	--	199	--	220	
35	73	190	242	237	225	230	251	247	
36	80	237	192	235	245	265	241	--	
37	85	234	248	215	246	228	216	227	
38	103	190	215	201	258	--	229	--	
39	110	202	245	243	205	221	237	279	
40	130	219	177	211	--	248	265	222	
41	48	204	229	--	206	216	--	218	198
42	42	210	163	178	209	216	276	232	229
43	46	212	205	225	246	--	235	203	201
44	55	209	187	247	269	225	255	256	192
45	18	221	237	216	--	254	197	217	182
46	40	208	241	202	236	270	218	208	297
47	62	203	243	203	163	187	194	195	190
48	75	169	245	254	243	225	248	221	235
49	111	--	155	--	209	210	--	220	--
50	250	233	192	202	219	222	244	216	212

Tabela V - GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFÍCIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	139	109				
2	30	140	130				
3	13	143	109				
4	59	179	129				
5	78	122	139				
6	86	169	189				
7	101	159	125				
8	120	122	152				
9	119	106	116				
10	145	118	131				
11	16	112	124	156			
12	21	156	189	109			
13	26	165	139	135			
14	24	156	140	173			
15	36	160	159	118			
16	45	143	112	138			
17	56	212	122	97			
18	87	174	119	125			
19	102	140	115	--			
20	109	152	112	103			
21	1	155	128	63	184		
22	6	131	103	159	100		
23	8	151	173	97	109		
24	65	124	100	164	114		
25	108	125	106	118	140		
26	104	143	112	118	140		
27	134	132	133	106	124		
28	133	151	129	157	118		
29	132	118	122	144	135		
30	153	189	151	128	122		
31	2	159	131	169	143	106	
32	14	139	173	128	129	206	
33	31	147	100	115	88	--	
34	69	109	121	151	160	125	
35	73	139	125	132	143	122	
36	80	150	132	125	139	129	
37	85	136	125	151	115	170	
38	103	119	94	143	136	125	
39	110	144	144	122	126	136	
40	130	195	190	103	89	125	
41	48	109	126	128	165	125	128
42	42	151	118	149	91	74	109
43	46	121	123	206	129	112	132
44	55	134	195	140	112	100	151
45	18	135	68	129	125	86	144
46	40	173	118	106	148	112	116
47	62	179	212	206	151	135	111
48	75	128	115	122	109	129	152
49	111	152	144	156	106	154	125
50	250	120	119	135	115	119	138

Tabela VI – GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFÍCIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	12	89				
2	30	34	14				
3	13	12	8				
4	59	26	33				
5	78	18	22				
6	86	13	8				
7	101	17	14				
8	120	21	20				
9	119	18	27				
10	145	13	20				
11	16	8	13	8			
12	21	9	10	11			
13	26	15	14	14			
14	24	11	22	13			
15	36	11	10	29			
16	45	10	9	7			
17	56	37	10	17			
18	87	15	8	0			
19	102	16	15	12			
20	109	13	9	21			
21	1	9	7	13	8		
22	6	16	16	15	23		
23	8	18	12	9	7		
24	65	35	24	11	12		
25	108	15	11	19	14		
26	104	15	14	17	14		
27	134	18	18	18	26		
28	133	19	18	20	63		
29	132	19	15	20	16		
30	153	7	16	21	18		
31	2	9	12	12	13	16	
32	14	12	8	8	53	31	
33	31	11	14	43	12	22	
34	69	19	19	22	17	11	
35	73	17	24	18	13	25	
36	80	13	15	14	48	21	
37	85	23	24	37	15	20	
38	103	19	15	12	26	26	
39	110	13	11	22	18	40	
40	130	18	17	18	17	9	
41	48	11	14	19	29	34	19
42	42	25	8	11	35	37	23
43	46	13	14	51	14	18	21
44	55	12	41	18	16	26	12
45	18	12	19	9	15	21	25
46	40	22	57	57	10	20	29
47	62	29	24	11	12	13	13
48	75	25	20	14	20	18	6
49	111	16	12	15	20	28	19
50	250	12	15	18	25	20	12

Tabela VII - GRUPO NORMAL MANIPULADO (N): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	35	9,0	11,8				
2	30	9,8	--				
3	13	11,2	12,4				
4	59	7,5	8,5				
5	78	--	12,3				
6	86	11,3	9,0				
7	101	--	--				
8	120	7,9	10,9				
9	119	10,9	8,4				
10	145	--	9,4				
11	16	8,1	9,7	7,9			
12	21	10,7	10,5	8,0			
13	26	9,1	--	--			
14	24	--	12,1	9,8			
15	36	9,7	8,6	10,0			
16	45	7,2	11,9	--			
17	56	11,6	10,4	10,2			
18	87	--	8,1	10,5			
19	102	8,5	10,2	8,9			
20	109	10,3	10,3	10,6			
21	1	7,3	--	--	9,6		
22	6	11,5	10,1	9,5	9,2		
23	8	8,0	12,0	9,6	-		
24	65	10,8	11,9	--	9,1		
25	108	--	--	10,3	7,3		
26	104	9,4	12,5	10,1	--		
27	134	11,5	9,8	7,6	9,1		
28	133	7,5	12,5	--	9,3		
29	132	12,1	10,6	9,7	--		
30	153	11,3	8,0	8,5	8,1		
31	2	--	--	9,7	9,7	11,6	
32	14	11,1	8,4	--	9,1	13,1	
33	31	7,6	11,8	--	8,5	10,1	
34	69	10,2	10,1	8,6	11,3	--	
35	73	8,6	12,2	9,1	--	12,4	
36	80	10,0	8,8	9,4	--	9,3	
37	85	--	11,7	8,7	10,0	13,0	
38	103	8,8	10,3	11,9	10,9	--	
39	110	9,5	12,6	--	9,2	12,8	
40	130	10,6	9,9	7,7	9,6	12,6	
41	48	--	--	8,0	9,0	11,7	9,4
42	42	8,4	13,1	8,7	11,7	11,2	--
43	46	9,3	10,4	--	7,6	12,3	12,4
44	55	9,7	11,9	10,1	--	11,0	8,9
45	18	11,4	11,0	8,6	8,3	--	10,3
46	40	7,6	10,1	--	10,5	12,9	8,9
47	62	--	12,0	9,5	9,1	12,1	11,1
48	75	10,5	--	11,1	9,9	11,7	12,3
49	111	8,5	10,6	10,8	--	10,9	12,0
50	250	11,0	--	8,9	7,8	11,9	11,0

Tabela VIII – GRUPO ABERTO (A): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	1800	1750				
2	88	1750	1750				
3	95	2000	2100				
4	121	2100	2250				
5	146	2300	2250				
6	148	2000	2070				
7	147	2200	2270				
8	149	2200	2250				
9	150	1560	2350				
10	151	1560	1750				
11	39	1870	2180	--			
12	64	1850	1850	2270			
13	71	1850	1930	2200			
14	113	2000	2100	2300			
15	144	1770	1740	1860			
16	163	1950	2000	--			
17	273	2200	2150	2000			
18	275	2150	2050	2400			
19	276	2000	1980	2300			
20	277	1980	1900	2160			
21	15	2050	1740	2030	1740		
22	23	1530	1400	1750	2150		
23	49	1800	1870	2100	2600		
24	82	1700	1850	2300	2550		
25	266	1940	1950	2220	2520		
26	265	1850	1900	2180	2500		
27	267	2100	1980	2300	2650		
28	268	2150	2100	2420	2710		
29	278	2100	2150	2100	2400		
30	280	2100	2000	2000	2680		
31	19	2000	2120	2275	1850	3460	
32	58	1800	2000	2170	2400	2850	
33	97	2000	2050	2250	2700	3700	
34	136	1860	1930	2200	2650	3650	
35	137	1670	1580	1920	2450	3600	
36	258	2000	1950	2140	2520	3100	
37	263	2300	2300	2450	2910	3270	
38	270	1850	1950	2260	2550	3300	
39	283	2400	2650	2570	3000	3150	
40	122	1945	1994	2180	2486	3264	
41	28	1850	2000	2130	2450	2870	3300
42	89	1550	1850	2000	2320	2800	3400
43	92	1850	1850	2100	2575	3550	3600
44	96	2100	2150	2350	2625	3500	3800
45	98	2180	2250	2450	2780	3700	3690
46	106	1950	2000	2220	2600	3050	3580
47	125	1950	1960	2100	2350	2900	3050
48	129	1960	1940	2200	2500	3220	3300
49	253	1870	1870	2050	2060	3000	3200
50	252	1800	1700	1950	2300	3350	3800

Tabela IX - GRUPO ABERTO (A): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	390	480				
2	88	350	340				
3	95	270	200				
4	121	380	375				
5	146	290	300				
6	148	500	350				
7	147	430	300				
8	149	350	200				
9	150	320	250				
10	151	320	200				
11	39	250	360				
12	64	340	450	360			
13	71	360	270	420			
14	113	170	330	270			
15	144	320	275	220			
16	163	200	280	--			
17	273	220	310	330			
18	275	220	400	300			
19	276	270	270	380			
20	277	250	300	300			
21	15	300	180	330	300		
22	23	240	300	370	400		
23	49	300	260	380	300		
24	82	250	250	350	370		
25	266	230	370	320	340		
26	265	320	330	330	340		
27	267	300	380	310	400		
28	268	470	350	200	430		
29	278	350	280	360	430		
30	280	280	400	400	420		
31	19	280	380	380	500	400	
32	58	250	280	300	300	250	
33	97	400	280	325	160	150	
34	136	320	250	270	470	250	
35	137	150	150	130	480	200	
36	258	380	200	150	220	250	
37	263	350	320	350	430	400	
38	270	200	300	410	390	370	
39	283	250	260	280	350	310	
40	122	321	302	314	373	321	
41	28	400	340	420	500	500	250
42	89	500	450	380	500	350	170
43	92	350	180	200	400	350	330
44	96	300	240	300	500	350	250
45	98	420	260	325	130	150	370
46	106	400	500	300	400	350	440
47	125	350	230	230	350	350	400
48	129	400	300	400	250	400	550
49	253	400	250	250	420	400	350
50	252	370	300	275	350	320	340

Tabela X – GRUPO ABERTO (A): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	130	120				
2	88	30	110				
3	95	90	105				
4	121	120	120				
5	146	110	100				
6	148	140	100				
7	147	105	80				
8	149	140	130				
9	150	70	115				
10	151	70	100				
11	39	100	125				
12	64	150	155	125			
13	71	105	100	150			
14	113	60	120	120			
15	144	130	90	130			
16	163	100	120	--			
17	273	150	115	150			
18	275	140	130	170			
19	276	125	90	125			
20	277	150	100	130			
21	15	80	130	110	100		
22	23	20	120	110	175		
23	49	80	100	150	135		
24	82	90	100	150	110		
25	266	110	110	110	140		
26	265	120	110	110	180		
27	267	100	80	90	320		
28	268	120	130	100	150		
29	278	100	100	140	200		
30	280	120	120	100	180		
31	19	140	150	150	180	140	
32	58	110	120	140	115	110	
33	97	115	100	135	500	190	
34	136	125	110	120	140	180	
35	137	0	20	180	130	200	
36	258	80	80	100	120	175	
37	263	100	130	150	160	190	
38	270	110	120	120	180	200	
39	283	85	130	80	100	100	
40	122	106	124	121	169	148	
41	28	140	100	125	130	140	90
42	89	120	120	75	120	85	0
43	92	105	80	90	140	100	100
44	96	100	70	100	70	90	125
45	98	85	110	120	500	190	170
46	106	130	125	120	150	175	140
47	125	120	120	110	110	120	120
48	129	145	90	100	110	120	150
49	253	110	110	100	170	160	110
50	252	140	80	110	100	150	80

Tabela XI - GRUPO ABERTO (A): valores individuais da amilase sangünea, em Unidades Amilolíticas/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	1º DIA	2º DIA	SACRIFICIO				
					7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	210	5300	1840	2865				
2	88	--	3040	1260	--				
3	95	218	2058	--	221				
4	121	275	3140	1270	414				
5	146	--	3000	968	--				
6	148	204	--	1275	590				
7	147	199	1823	1482	164				
8	149	224	3120	--	600				
9	150	221	--	1400	764				
10	151	--	3080	1280	575				
11	39	208	2150	1626	512	--			
12	64	210	--	1310	2190	183			
13	71	211	2620	1682	603	207			
14	113	--	2675	1200	284	124			
15	144	279	2685	--	580	182			
16	163	289	3045	1200	--	185			
17	273	178	1999	716	191	123			
18	275	209	3010	1141	180	179			
19	276	176	--	782	--	147			
20	277	217	--	1052	--	183			
21	15	234	3000	--	1195	190	301		
22	23	256	--	1180	1655	165	128		
23	49	202	3120	1085	--	173	191		
24	82	292	1960	1305	301	228	236		
25	266	208	1344	1896	969	144	126		
26	265	259	--	1089	186	132	150		
27	267	--	3014	925	237	192	193		
28	268	181	3105	817	232	137	119		
29	278	219	4880	1546	245	188	231		
30	280	206	5610	1210	263	248	203		
31	19	194	3170	--	--	315	171	199	
32	58	--	2200	1345	418	174	189	135	
33	97	200	3130	1200	245	149	164	116	
34	136	--	3200	1213	--	180	--	174	
35	137	197	--	1010	521	187	149	170	
36	258	204	3300	--	561	237	142	190	
37	263	201	1971	960	777	115	154	129	
38	270	230	3170	1693	327	196	196	208	
39	283	263	5094	1110	224	169	179	193	
40	122	--	3010	1260	580	--	183	--	
41	28	--	3120	1250	--	184	--	196	--
42	89	237	2595	1585	407	193	162	180	210
43	92	254	3700	1130	893	175	210	184	190
44	96	227	2870	--	250	168	136	137	165
45	98	216	2360	--	182	181	174	150	155
46	106	209	--	1203	590	182	--	171	206
47	125	215	3165	1535	437	165	183	--	205
48	129	--	3060	1208	--	180	246	170	252
49	253	209	--	1140	431	239	243	199	263
50	252	179	3891	1789	537	164	183	189	205

Tabela XII - GRUPO ABERTO (A): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	103	151				
2	88	132	160				
3	95	152	128				
4	121	160	103				
5	146	111	127				
6	148	121	128				
7	147	143	124				
8	149	115	121				
9	150	121	118				
10	151	94	121				
11	39	74	115	--			
12	64	160	129	132			
13	71	139	135	151			
14	113	140	148	125			
15	144	151	118	121			
16	163	106	118	122			
17	273	118	118	--			
18	275	122	164	--			
19	276	106	169	--			
20	277	125	169	--			
21	15	121	135	97	148		
22	23	129	144	109	128		
23	49	112	134	143	225		
24	82	132	125	100	122		
25	266	121	89	125	139		
26	265	151	112	159	125		
27	267	118	100	135	125		
28	268	147	121	139	128		
29	278	86	128	122	219		
30	280	147	143	125	109		
31	19	106	87	156	121	109	
32	58	184	129	122	100	118	
33	97	148	139	118	78	174	
34	136	128	133	152	121	174	
35	137	143	152	131	139	108	
36	258	100	112	109	147	89	
37	263	112	118	128	169	178	
38	270	118	132	139	125	103	
39	283	72	125	136	106	164	
40	122	128	129	128	150	149	
41	28	200	125	121	340	515	156
42	89	122	144	151	325	201	147
43	92	148	160	109	97	129	115
44	96	136	139	112	160	151	118
45	98	136	112	128	148	132	169
46	106	121	94	159	144	125	155
47	125	116	165	81	126	92	126
48	129	161	116	132	86	79	129
49	253	155	118	132	227	109	76
50	252	122	112	128	121	94	97

Tabela XIII - GRUPO ABERTO (A): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	17	19				
2	88	15	8				
3	95	14	15				
4	121	23	--				
5	146	--	--				
6	148	16	16				
7	147	14	21				
8	149	21	67				
9	150	16	17				
10	151	24	83				
11	39	13	8	--			
12	64	35	26	14			
13	71	20	25	19			
14	113	18	19	23			
15	144	31	14	32			
16	163	15	15	67			
17	273	15	24	--			
18	275	16	19	--			
19	276	16	31	--			
20	277	18	23	--			
21	15	13	11	25	11		
22	23	11	12	45	15		
23	49	27	9	10	33		
24	82	15	--	22	15		
25	266	11	10	41	19		
26	265	--	10	45	13		
27	267	5	16	57	13		
28	268	8	13	--	13		
29	278	16	12	29	29		
30	280	21	13	29	22		
31	19	10	32	21	14	31	
32	58	--	--	19	27	21	
33	97	--	18	17	38	23	
34	136	21	24	24	71	10	
35	137	--	18	22	27	--	
36	258	17	17	--	17	16	
37	263	12	15	10	11	17	
38	270	13	14	50	12	14	
39	283	15	15	28	29	17	
40	122	18	20	26	24	23	
41	28	89	25	16	--	60	25
42	89	21	--	--	71	--	16
43	92	18	--	15	16	35	17
44	96	11	18	16	--	23	32
45	98	17	18	14	40	26	19
46	106	15	14	14	19	35	54
47	125	18	13	19	24	10	18
48	129	20	17	18	24	12	16
49	253	12	23	20	22	13	17
50	252	13	16	19	20	17	20

Tabela XIV – GRUPO ABERTO (A): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	66	7,0	8,4				
2	88	7,9	8,3				
3	95	--	11,3				
4	121	11,0	9,8				
5	146	8,8	10,9				
6	148	10,1	10,7				
7	147	9,8	10,8				
8	149	9,0	--				
9	150	9,4	10,7				
10	151	7,8	8,0				
11	39	11,7	9,5	10,2			
12	64	--	9,3	10,3			
13	71	9,3	--	10,4			
14	113	7,3	10,3	11,5			
15	144	8,7	8,3	--			
16	163	9,5	9,9	9,6			
17	273	--	10,6	7,7			
18	275	10,0	9,8	8,8			
19	276	9,4	8,2	11,9			
20	277	9,7	9,6	13,0			
21	15	7,6	--	8,1	10,6		
22	23	7,9	10,4	8,2	--		
23	49	9,3	9,1	7,3	11,8		
24	82	9,6	11,2	11,6	9,4		
25	266	9,3	9,3	--	8,5		
26	265	--	9,4	--	9,2		
27	267	8,7	9,0	11,1	8,2		
28	268	9,6	9,6	9,4	13,8		
29	278	9,0	--	10,9	11,9		
30	280	9,1	7,4	9,0	9,0		
31	19	9,0	10,8	7,9	--	7,5	
32	58	9,8	--	8,5	9,4	7,8	
33	97	10,0	11,0	10,4	8,4	9,4	
34	136	8,6	8,9	--	11,8	8,2	
35	137	8,6	10,6	10,1	10,6	9,0	
36	258	--	10,6	10,9	11,0	--	
37	263	7,1	12,9	11,3	7,5	8,4	
38	270	7,9	--	10,0	9,4	9,1	
39	283	9,0	7,8	11,2	11,8	7,7	
40	122	8,2	8,4	10,5	9,9	8,0	
41	28	9,1	8,5	7,6	10,3	8,3	8,0
42	89	8,5	--	10,7	10,0	9,5	7,1
43	92	--	7,2	10,9	10,2	--	9,3
44	96	9,3	10,1	8,0	9,5	9,2	7,3
45	98	10,0	8,6	10,8	9,6	9,4	7,4
46	106	7,7	7,9	11,5	--	9,8	7,6
47	125	9,1	11,6	8,3	10,3	7,9	--
48	129	9,5	10,8	9,2	--	9,7	9,0
49	253	9,4	11,9	9,1	11,1	9,2	8,2
50	252	8,6	--	10,5	12,0	8,5	8,1

Tabela XV – GRUPO LIGADO (L): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	1900	1950				
2	5	1430	1415				
3	41	1850	1900				
4	50	2000	2000				
5	76	2040	2150				
6	91	2000	2180				
7	99	1900	1900				
8	124	2000	1970				
9	122	1850	1870				
10	123	2200	2400				
11	17	2000	2040	2200			
12	32	2150	1950	2260			
13	90	1750	1950	2180			
14	114	2200	2180	2400			
15	115	2060	2090	2250			
16	100	2100	2180	--			
17	139	1700	2000	2180			
18	140	1970	1900	2170			
19	142	2000	1750	1900			
20	143	2170	2200	2300			
21	20	2250	2250	2470	1670		
22	27	1750	1750	2120	2400		
23	84	2090	1760	2060	2400		
24	83	1690	2200	2500	2690		
25	68	1700	1810	2100	2500		
26	54	1800	2050	2260	2650		
27	105	1900	1920	2220	2250		
28	157	1900	2000	2180	2650		
29	259	2100	2150	2350	2720		
30	262	1900	2000	2040	2380		
31	29	1800	1750	2140	2550	3400	
32	60	2200	2400	2620	3020	3900	
33	79	1920	2070	2530	2530	3500	
34	70	1750	1810	2080	2340	3100	
35	118	1875	1770	1900	2190	3050	
36	127	2050	2200	2250	2500	3250	
37	126	1900	1950	2150	2350	3200	
38	138	1880	1920	2250	2500	3550	
39	254	2000	2000	2240	2550	3550	
40	279	--	--	--	--	--	
41	11	2050	2000	2290	2650	2900	3430
42	3	1840	1930	2000	2650	3370	3550
43	10	1530	1550	1815	2200	2660	2650
44	25	1620	1690	1870	2330	3150	3500
45	22	1550	1600	1820	2250	2970	3600
46	47	1750	1810	2020	2450	2450	3560
47	43	1860	1900	2150	2600	3450	3700
48	61	1850	2240	2420	2570	2950	3250
49	57	1900	1850	2100	2500	3350	3810
50	72	1600	1560	1900	2430	3400	3700

Tabela XVI – GRUPO LIGADO (L): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	300	340				
2	5	270	210				
3	41	260	500				
4	50	380	200				
5	76	250	200				
6	91	450	300				
7	99	380	300				
8	124	350	350				
9	122	380	225				
10	123	400	450				
11	17	350	370	340			
12	32	230	350	300			
13	90	350	230	260			
14	114	150	320	150			
15	115	200	325	350			
16	100	300	370	--			
17	139	250	275	325			
18	140	300	200	300			
19	142	300	275	300			
20	143	300	240	200			
21	20	280	380	450	500		
22	27	400	360	430	400		
23	84	500	400	500	250		
24	83	480	300	450	300		
25	68	350	300	280	370		
26	54	300	330	270	300		
27	105	350	425	400	350		
28	157	320	200	230	375		
29	259	360	250	200	300		
30	262	220	340	400	420		
31	29	350	370	340	330	260	
32	60	350	280	330	500	350	
33	79	300	400	380	450	420	
34	70	400	300	350	500	350	
35	118	500	275	350	350	210	
36	127	175	150	370	380	330	
37	126	320	370	425	300	300	
38	138	300	250	400	300	225	
39	254	330	370	250	300	400	
40	279	--	--	--	--	--	
41	11	330	180	460	500	420	280
42	3	310	190	500	300	250	250
43	10	220	260	250	210	490	260
44	25	210	330	400	380	490	400
45	22	350	320	450	380	380	375
46	47	300	250	420	300	300	420
47	43	290	290	400	450	250	400
48	61	250	250	280	320	300	150
49	57	380	340	250	470	300	175
50	72	200	250	350	320	300	350

Tabela XVII - GRUPO LIGADO (L): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	125	110				
2	5	5	25				
3	41	150	150				
4	50	120	20				
5	76	100	115				
6	91	125	110				
7	99	85	145				
8	124	120	100				
9	122	90	90				
10	123	100	135				
11	17	110	80	160			
12	32	130	90	150			
13	90	130	100	125			
14	114	120	90	90			
15	115	110	80	110			
16	100	50	80	--			
17	139	110	90	135			
18	140	125	70	125			
19	142	120	80	110			
20	143	100	120	110			
21	20	120	110	130	170		
22	27	135	110	130	130		
23	84	80	130	120	110		
24	83	150	70	130	60		
25	68	110	120	130	175		
26	54	160	125	115	150		
27	105	135	115	150	100		
28	157	110	130	125	200		
29	259	120	125	120	130		
30	262	150	100	130	110		
31	29	90	130	120	150	194	
32	60	180	120	135	180	150	
33	74	150	150	160	175	135	
34	70	100	120	150	140	140	
35	118	120	70	95	100	170	
36	127	105	120	100	125	140	
37	126	120	100	105	110	150	
38	138	120	115	100	110	95	
39	254	160	110	120	125	140	
40	256	--	--	--	--	--	
41	11	125	100	140	175	160	80
42	3	15	15	200	190	120	80
43	10	15	132	115	125	115	100
44	25	110	150	125	120	150	100
45	22	100	120	110	110	140	130
46	47	100	120	125	140	100	140
47	43	100	140	160	160	100	140
48	61	120	110	100	110	90	130
49	57	135	110	110	140	145	100
50	72	20	100	140	160	144	150

Tabela XVIII – GRUPO LIGADO (L): valores individuais da amilase sangüinea, em Unidades Amilolíticas/dl, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	1º DIA	2º DIA	SACRIFÍCIO				
					7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	206	--	1323	231				
2	5	241	2765	1200	--				
3	41	--	2770	1178	--				
4	50	262	2985	1105	420				
5	76	--	2760	--	360				
6	91	223	1340	608	156				
7	99	216	1695	1130	176				
8	124	211	3105	732	329				
9	122	145	1355	415	204				
10	123	173	2065	--	229				
11	17	220	2769	--	264	236			
12	32	175	2770	1415	188	193			
13	90	201	3095	--	299	167			
14	114	209	--	1327	--	190			
15	115	191	1690	1107	965	214			
16	100	196	2940	--	398	203			
17	139	--	1679	1179	715	176			
18	140	218	--	1140	304	220			
19	142	208	2768	1062	--	205			
20	143	206	5760	1230	--	210			
21	20	210	2710	1110	336	166	182		
22	27	179	--	1045	305	154	165		
23	84	202	4095	1275	347	200	187		
24	83	194	2105	995	214	195	185		
25	68	239	2280	547	204	189	169		
26	54	208	4345	1575	302	189	155		
27	105	163	3317	--	529	177	129		
28	157	--	2958	1215	--	200	--		
29	259	213	4288	1515	213	166	157		
30	262	209	2635	1310	--	193	--		
31	29	--	2700	1382	504	--	168	156	
32	60	236	1850	937	213	209	190	162	
33	79	247	4250	1385	2500	220	160	189	
34	70	191	1150	871	195	170	191	191	
35	118	--	2610	616	--	194	175	--	
36	127	246	--	1245	237	163	208	152	
37	126	206	2550	1205	275	177	--	--	
38	138	187	4322	--	217	208	182	177	
39	254	160	1287	986	162	155	153	156	
40	279	240	2479	787	163	178	150	183	
41	11	207	--	1325	370	201	171	167	--
42	3	210	2130	--	368	175	173	186	188
43	10	--	2040	1105	350	--	170	167	192
44	25	209	2011	1211	318	202	--	180	176
45	22	187	5550	1625	387	161	130	160	137
46	47	210	1955	826	216	213	210	192	163
47	43	--	2215	656	217	235	172	179	178
48	61	269	--	1147	183	165	139	180	177
49	57	240	4140	1240	371	161	217	171	201
50	72	209	2780	1210	--	190	--	--	175

Tabela XIX – GRUPO LIGADO (L): valores individuais da glicemia de jejum, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	112	122				
2	5	128	135				
3	41	132	121				
4	50	112	130				
5	76	143	160				
6	91	200	176				
7	99	132	132				
8	124	133	73				
9	122	112	157				
10	123	136	137				
11	17	143	103	106			
12	32	121	139	115			
13	90	240	172	128			
14	114	160	136	148			
15	115	148	140	136			
16	100	119	115	--			
17	139	174	128	121			
18	140	160	127	127			
19	142	125	103	89			
20	143	151	100	124			
21	20	118	124	156	155		
22	27	206	115	135	310		
23	84	155	151	112	128		
24	83	155	147	123	174		
25	68	125	143	132	200		
26	54	138	206	136	169		
27	105	109	121	124	160		
28	157	169	112	136	94		
29	259	103	128	109	147		
30	262	125	122	128	109		
31	29	150	128	109	277	194	
32	60	152	125	109	160	121	
33	79	184	143	118	100	189	
34	70	119	128	132	310	169	
35	118	125	122	169	122	130	
36	127	109	148	115	109	118	
37	126	137	140	118	106	9	
38	138	112	129	144	124	151	
39	254	143	164	128	128	128	
40	279	--	--	--	--	--	
41	11	151	159	97	156	140	92
42	3	92	106	121	143	103	174
43	10	173	112	89	151	118	129
44	25	160	148	121	155	135	112
45	22	156	156	125	128	132	136
46	47	100	97	139	232	122	164
47	43	125	143	119	174	169	--
48	61	160	109	124	115	97	131
49	57	212	109	91	139	132	151
50	72	139	121	174	151	156	132

Tabela XX – GRUPO LIGADO (L): valores individuais da glicose urinária, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	31	28				
2	5	12	12				
3	41	11	8				
4	50	12	18				
5	76	16	13				
6	91	13	8				
7	99	11	15				
8	124	--	--				
9	122	--	26				
10	123	21	20				
11	17	8	13	12			
12	32	21	34	47			
13	90	16	12	17			
14	114	--	21	19			
15	115	16	24	19			
16	100	--	20	--			
17	139	29	93	23			
18	140	29	69	18			
19	142	31	27	20			
20	143	29	14	13			
21	20	10	51	15	14		
22	27	11	47	11	23		
23	84	17	14	25	13		
24	83	9	20	25	--		
25	68	19	14	30	18		
26	54	11	16	35	31		
27	105	18	18	17	23		
28	157	73	123	--	--		
29	259	--	18	27	30		
30	262	12	--	34	19		
31	29	11	28	16	--	21	
32	60	39	37	22	22	18	
33	79	24	20	12	8	13	
34	70	24	22	27	15	11	
35	118	16	24	19	11	11	
36	127	--	18	21	20	5	
37	126	18	15	21	20	12	
38	138	18	24	18	14	23	
39	254	13	12	20	18	13	
40	279	--	--	--	--	--	
41	11	15	10	13	9	29	16
42	3	11	12	12	18	18	16
43	10	13	19	13	11	22	12
44	25	11	37	23	68	22	23
45	22	--	19	11	--	19	27
46	47	72	14	14	33	20	19
47	43	45	19	9	33	30	--
48	61	26	22	18	19	28	27
49	57	31	37	24	16	25	23
50	72	22	24	13	--	9	6

Tabela XXI – GRUPO LIGADO (L): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	73	11,5	7,5				
2	5	--	8,7				
3	41	11,4	8,4				
4	50	10,2	11,3				
5	76	10,4	7,6				
6	91	11,9	--				
7	99	10,3	10,8				
8	124	11,8	8,6				
9	122	11,6	7,8				
10	123	10,6	8,1				
11	17	10,3	7,9	9,0			
12	32	8,6	8,8	--			
13	90	10,1	7,4	8,3			
14	114	12,2	7,8	9,0			
15	115	--	10,3	8,2			
16	100	11,1	7,7	9,9			
17	139	11,3	11,8	7,5			
18	140	9,0	--	9,1			
19	142	12,0	9,3	7,6			
20	143	11,8	7,5	7,5			
21	20	8,8	9,0	7,4	12,7		
22	27	11,6	7,0	9,4	7,5		
23	84	9,0	9,2	--	9,0		
24	83	--	--	8,9	7,3		
25	68	7,2	9,5	10,3	7,8		
26	54	10,1	10,1	8,4	7,0		
27	105	10,8	7,7	9,3	10,3		
28	157	11,2	--	9,6	8,5		
29	259	9,1	10,5	9,7	7,1		
30	262	11,0	8,4	8,0	8,0		
31	29	11,3	8,5	8,3	10,9	7,2	
32	60	12,3	8,0	--	11,0	7,2	
33	79	11,3	8,9	7,3	9,8	7,0	
34	70	7,8	7,1	8,6	8,3	--	
35	118	11,2	--	7,4	10,5	7,1	
36	127	11,4	8,1	7,8	7,2	8,1	
37	126	10,4	10,6	11,1	11,9	6,4	
38	138	10,9	9,8	7,2	11,3	7,	
39	254	11,7	7,4	11,5	9,9	7,1	
40	279	8,4	7,6	7,7	8,6	7,6	
41	11	--	10,2	7,1	9,1	7,0	8,5
42	3	11,8	8,0	7,0	9,6	6,0	7,0
43	10	11,7	11,9	9,6	8,8	8,2	6,8
44	25	11,5	8,8	8,2	9,7	7,7	7,4
45	22	12,2	7,7	--	9,5	6,9	--
46	47	10,6	9,8	7,7	8,7	8,3	6,8
47	43	8,1	7,9	8,2	--	--	7,2
48	61	12,8	10,1	9,2	--	6,8	7,9
49	57	11,0	9,5	8,4	11,1	7,0	7,1
50	72	10,9	7,4	10,2	11,3	7,0	7,0

Tabela XXII – GRUPO INJETADO (I): valores individuais do peso, em gramas, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFÍCIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	1650	1700				
2	165	2070	2200				
3	164	1750	1550				
4	216	2200	2200				
5	217	2050	2100				
6	218	2050	1800				
7	219	1750	2020				
8	227	2250	2150				
9	231	2540	2590				
10	233	2330	2620				
11	159	2050	2100	2100			
12	160	1800	2000	2300			
13	161	1740	1700	1980			
14	220	2200	2200	2550			
15	221	1850	1800	2050			
16	222	2400	2800	2980			
17	224	2400	2520	2650			
18	223	2400	2440	2380			
19	225	2300	2500	2680			
20	226	2050	2200	2350			
21	156	1800	1910	2250	2650		
22	155	1650	1810	2020	2400		
23	152	1750	1500	1740	2450		
24	241	1650	1700	2000	2500		
25	234	2250	2600	2860	3060		
26	235	2650	2720	2970	3060		
27	236	2550	2550	2900	2700		
28	238	2850	2800	3130	3300		
29	239	2300	2400	2520	2750		
30	240	2300	2350	2700	2800		
31	203	1670	1650	1940	2300	3330	
32	202	1940	1920	1950	1990	3140	
33	196	2200	1680	2050	2410	3325	
34	194	1950	1400	1800	1560	3320	
35	193	2000	1870	2060	2460	2530	
36	116	2150	2130	2350	2650	3600	
37	185	1820	1800	2100	3400	2650	
38	229	2550	2700	2900	3440	4000	
39	232	2670	2670	2920	2390	3850	
40	244	1800	1800	2030	2530	3370	
41	174	1900	1740	2170	2790	3000	3750
42	178	1950	1750	1750	2260	3000	3300
43	171	2100	1650	1950	2100	3050	3230
44	175	2400	2370	2050	2620	3010	3150
45	183	1900	1970	2170	2820	3250	3500
46	212	1580	1200	1950	2200	3100	3250
47	214	1830	1600	1710	2400	3100	3350
48	207	2410	2340	2825	2800	3160	3350
49	208	2370	2360	2720	2650	3160	3500
50	206	2400	2460	2850	2700	3330	3625

Tabela XXIII – GRUPO INJETADO (I): valores individuais da ingestão hídrica, em ml/24h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFÍCIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	300	240				
2	165	350	230				
3	164	220	260				
4	216	380	310				
5	217	280	400				
6	218	150	420				
7	219	300	370				
8	227	220	350				
9	231	450	500				
10	233	400	250				
11	159	225	300	400			
12	160	260	300	210			
13	161	275	320	225			
14	220	180	300	420			
15	221	200	250	275			
16	222	250	430	380			
17	224	370	320	380			
18	223	130	250	250			
19	225	350	350	450			
20	226	320	350	350			
21	156	380	210	240	300		
22	155	370	220	270	350		
23	152	320	150	210	300		
24	241	250	250	450	350		
25	234	350	450	250	350		
26	235	400	480	340	250		
27	236	350	360	340	480		
28	238	220	500	480	500		
29	239	250	480	430	450		
30	240	250	300	260	250		
31	203	150	270	425	330	330	
32	202	350	275	275	450	325	
33	196	370	300	400	470	390	
34	194	320	170	270	340	325	
35	193	270	370	250	450	80	
36	116	200	200	380	325	400	
37	185	420	370	400	420	300	
38	229	350	350	350	325	350	
39	232	420	400	370	450	300	
40	244	380	270	350	300	340	
41	174	370	350	280	470	420	350
42	178	70	320	300	475	275	300
43	171	350	300	380	300	320	370
44	175	280	350	270	350	380	225
45	183	420	350	300	300	310	440
46	212	325	225	270	430	350	450
47	214	260	325	105	230	330	420
48	207	250	220	330	300	275	200
49	208	500	330	450	430	250	250
50	206	320	375	300	450	480	500

Tabela XXIV - GRUPO INJETADO (I): valores individuais da ingestão alimentar, em gramas/12h, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	125	80				
2	165	130	120				
3	164	125	40				
4	216	150	140				
5	217	150	120				
6	218	120	170				
7	219	120	110				
8	227	110	140				
9	231	140	140				
10	233	100	25				
11	159	140	90	135			
12	160	40	90	110			
13	161	100	90	120			
14	220	0	100	125			
15	221	120	60	150			
16	222	120	120	150			
17	224	140	150	80			
18	223	130	100	60			
19	225	140	140	160			
20	226	100	110	120			
21	156	110	120	136	160		
22	155	110	50	115	140		
23	152	100	10	80	180		
24	241	70	80	150	170		
25	234	125	100	140	125		
26	235	170	180	200	125		
27	236	140	120	145	150		
28	238	100	150	160	150		
29	239	125	120	175	140		
30	240	120	120	125	125		
31	203	150	270	130	150	160	
32	202	110	100	60	130	160	
33	196	95	110	110	175	140	
34	194	50	30	150	90	140	
35	193	130	100	200	190	50	
36	116	100	110	115	10	180	
37	185	120	100	110	100	110	
38	229	120	180	170	170	130	
39	232	125	100	140	185	120	
40	244	100	40	140	150	110	
41	174	150	20	100	120	160	140
42	178	110	60	75	100	140	140
43	171	110	50	175	60	90	100
44	175	140	100	90	140	110	120
45	183	160	90	140	110	130	100
46	212	115	40	140	14	110	170
47	214	125	150	120	200	130	160
48	207	120	35	145	150	160	50
49	208	110	130	150	180	360	100
50	206	140	150	150	140	385	150

Tabela XXV – GRUPO INJETADO (I): valores individuais da amilase sangüínea, em Unidades Amilolíticas/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	1º DIA	2º DIA	SACRIFÍCIO				
					7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	226	2706	--	216				
2	165	--	2750	1392	--				
3	164	170	2680	1385	--				
4	216	249	2200	1410	208				
5	217	248	--	1512	312				
6	218	185	2920	--	290				
7	219	--	2134	1380	287				
8	227	246	3465	1415	300				
9	231	274	2990	2255	459				
10	233	231	2555	1305	175				
11	159	183	2280	1205	187	153			
12	160	263	1975	1030	396	149			
13	161	175	--	1340	300	175			
14	220	255	3795	1785	236	155			
15	221	216	2460	1430	556	198			
16	222	228	2325	1525	243	183			
17	224	162	2710	--	296	--			
18	223	--	2739	1515	291	--			
19	225	242	5960	1380	--	--			
20	226	230	2740	--	286	180			
21	156	--	2615	1390	308	170	--		
22	155	217	2265	1190	170	169	142		
23	152	220	--	1210	302	--	238		
24	241	187	3920	1218	335	212	184		
25	234	212	2700	--	275	176	195		
26	235	254	3585	1156	622	178	223		
27	236	170	2716	1577	--	--	196		
28	238	217	1740	--	207	199	199		
29	239	200	1760	783	183	176	142		
30	240	262	1805	882	398	260	262		
31	203	244	--	1585	353	171	158	131	
32	202	265	2650	705	205	171	158	180	
33	196	261	--	1610	324	128	143	155	
34	194	211	2812	--	346	131	176	171	
35	193	283	2710	--	262	172	190	--	
36	116	--	2700	1540	--	171	202	--	
37	185	194	2320	1388	298	158	200	186	
38	229	215	3814	1148	191	182	166	151	
39	232	214	5199	1032	347	230	246	195	
40	244	181	2424	1718	331	161	154	207	
41	174	218	2191	1360	152	152	175	169	202
42	178	243	2140	1412	260	160	--	170	165
43	171	195	1205	--	433	137	287	155	157
44	175	164	2645	1560	290	--	194	165	165
45	183	--	--	1565	301	168	--	--	172
46	212	210	1956	1715	--	175	188	172	--
47	214	209	2135	1618	303	--	180	192	160
48	207	--	2708	--	287	181	210	--	163
49	208	176	2719	1388	--	121	244	138	137
50	206	147	--	1406	298	131	329	164	175

Tabela XXVI – GRUPO INJETADO (I): valores individuais da glicose sanguínea, em mg/dL, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	143	125				
2	165	125	156				
3	164	128	136				
4	216	151	118				
5	217	151	125				
6	218	109	132				
7	219	132	103				
8	227	159	118				
9	231	132	118				
10	233	139	164				
11	159	125	125	160			
12	160	115	106	156			
13	161	92	106	143			
14	220	114	--	--			
15	221	139	147	--			
16	222	118	82	125			
17	224	128	164	143			
18	223	103	89	115			
19	225	87	151	151			
20	226	106	87	132			
21	156	164	122	136	160		
22	155	179	132	136	174		
23	152	160	118	122	156		
24	241	125	109	164	125		
25	234	121	71	106	144		
26	235	143	112	118	152		
27	236	143	86	115	136		
28	238	112	106	132	144		
29	239	148	106	112	122		
30	240	151	78	112	133		
31	203	147	143	109	125	140	
32	202	160	151	86	121	109	
33	196	149	164	152	169	125	
34	194	137	118	110	136	122	
35	193	130	109	125	139	103	
36	116	165	129	112	122	184	
37	185	119	125	97	97	121	
38	229	155	118	115	184	143	
39	232	121	97	100	112	89	
40	244	121	112	151	155	132	
41	174	169	19	92	151	128	125
42	178	143	132	76	212	169	103
43	171	139	104	128	103	164	125
44	175	155	164	139	297	195	135
45	183	115	122	183	127	128	159
46	212	94	118	178	61	97	151
47	214	86	100	189	125	104	100
48	207	128	89	86	118	115	97
49	208	122	121	70	147	109	112
50	206	155	109	97	--	--	--

Tabela XXVII – GRUPO INJETADO (I): valores individuais da glicose urinária, em mg/dl, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	38	--				
2	165	76	51				
3	164	33	--				
4	216	18	47				
5	217	18	51				
6	218	19	53				
7	219	21	21				
8	227	26	29				
9	231	--	12				
10	233	15	15				
11	159	25	63	30			
12	160	13	56	89			
13	161	10	18	30			
14	220	8	--	--			
15	221	11	13	21			
16	222	14	17	--			
17	224	11	14	14			
18	223	12	14	--			
19	225	11	--	15			
20	226	10	--	21			
21	156	56	31	--	12		
22	155	52	28	--	76		
23	152	21	--	12	10		
24	241	15	9	9	24		
25	234	15	26	30	18		
26	235	--	26	12	16		
27	236	14	21	12	16		
28	238	12	19	17	14		
29	239	40	21	32	25		
30	240	--	24	--	19		
31	203	10	12	13	16	16	
32	202	14	14	8	22	18	
33	196	21	20	23	20	21	
34	194	24	31	22	12	19	
35	193	23	27	21	14	18	
36	116	16	26	25	18	12	
37	185	14	13	18	--	15	
38	229	--	28	33	21	17	
39	232	14	--	16	18	12	
40	244	63	12	10	17	10	
41	174	92	21	40	48	--	16
42	178	17	--	19	52	--	16
43	171	22	19	26	46	22	19
44	175	24	19	12	165	10	31
45	183	19	23	18	22	11	17
46	212	14	16	10	26	20	8
47	214	16	17	15	--	20	55
48	207	15	14	14	42	12	23
49	208	17	17	17	21	10	12
50	206	15	13	16	26	23	17

Tabela XXVIII - GRUPO INJETADO (I): valores individuais da insulina plasmática, em microunidades/ml, nos vários momentos estudados.

	COELHO Nº	PRÉ-OPERATÓRIO	SACRIFICIO				
			7º DIA	14º DIA	28º DIA	3 MESES	6 MESES
1	166	12,0	9,5				
2	165	--	10,1				
3	164	10,7	9,4				
4	216	11,6	--				
5	217	12,3	9,0				
6	218	11,2	10,0				
7	219	--	10,3				
8	227	11,8	10,2				
9	231	10,9	--				
10	233	11,8	8,8				
11	159	10,5	10,8	10,0			
12	160	--	7,6	10,5			
13	161	10,1	11,0	8,4			
14	220	11,6	--	10,4			
15	221	11,9	9,6	11,5			
16	222	--	9,4	10,4			
17	224	12,0	8,7	--			
18	223	12,3	10,7	10,0			
19	225	11,4	10,4	9,6			
20	226	--	9,6	8,9			
21	156	12,8	10,0	9,9	10,5		
22	155	11,6	10,1	8,5	10,3		
23	152	11,3	--	10,3	9,8		
24	241	--	11,5	11,2	11,6		
25	234	11,2	9,5	--	10,0		
26	235	12,1	9,0	11,0	11,3		
27	236	--	--	8,3	10,4		
28	238	11,8	9,3	9,7	10,6		
29	239	11,6	10,5	10,2	10,8		
30	240	11,0	--	10,0	10,7		
31	203	10,1	9,4	11,2	11,5	7,0	
32	202	11,3	10,5	10,3	11,2	--	
33	196	10,9	10,6	10,4	--	8,7	
34	194	--	9,8	10,6	11,3	7,6	
35	193	11,5	9,6	11,0	9,4	7,1	
36	116	10,4	9,5	--	11,6	9,3	
37	185	11,0	--	9,5	11,8	--	
38	229	12,3	10,0	9,0	11,3	9,4	
39	232	11,3	9,0	10,3	--	9,0	
40	244	11,2	8,0	11,3	9,8	9,0	
41	174	12,1	10,7	8,0	--	7,5	8,3
42	178	--	8,9	10,6	10,8	7,4	10,2
43	171	10,2	9,9	10,4	11,2	8,2	11,4
44	175	10,7	9,6	9,5	10,2	8,3	10,8
45	183	11,6	10,3	9,1	11,4	9,4	9,3
46	212	10,9	--	--	11,0	10,2	10,0
47	214	--	10,1	11,8	10,0	--	8,4
48	207	10,1	12,0	10,8	11,3	11,2	--
49	208	12,3	7,6	11,5	11,0	9,3	12,0
50	206	12,4	11,1	9,5	--	7,6	9,2

