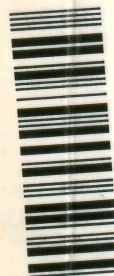


JOSÉ JOACYLIO MOREIRA LIMA

ANASTOMOSE PORTO-CAVA EXPERIMENTAL

*Estudo Clínico, Anatomoangiográfico e
Anatomopatológico em Ratos.*

Dissertação de Mestrado – Curso de
Pós-Graduação em Medicina, Área de
concentração em «Bases Gerais da
Cirurgia e Cirurgia Experimental»
(Recredenciado pelo C. F. E. 529/81) –
para obtenção do título de Mestre.



910001812

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA «JÚLIO DE MESQUITA FILHO»

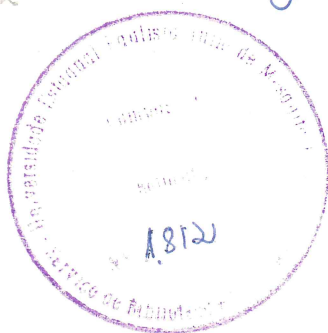
1 9 8 8

JOSÉ JOACYLIO MOREIRA LIMA

ANASTOMOSE PORTO-CAVA EXPERIMENTAL

*Estudo Clínico, Anatomoangiográfico e
Anatomopatológico em Ratos.*

T
L628a



Dissertação de Mestrado – Curso de
Pós-Graduação em Medicina, Área de
concentração em «Bases Gerais da
Cirurgia e Cirurgia Experimental»
(Recredenciado pelo C. F. E. 529/81) –
para obtenção do título de Mestre.

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA «JÚLIO DE MESQUITA FILHO»

1 9 8 8

Lima, José Joacylio Moreira

Anastomose porto-cava experimental: estudo clínico anatomoangiográfico e anatomopatológico em ratos / José Joacylio Moreira Lima. Botucatu, 1988.

(Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina - Universidade Estadual Paulista)

1. Fígado - Cirurgia 2. Anastomose porto-cava - ratos

CDD 617.556027

À memória de meu pai e de meu irmão,
JOACY e JOACYRAN

A minha mãe e a meus irmãos,
YÁRA, JOACIARA e JUCYÁRA

A minha noiva,
ÂNGELA

Ao Prof. Dr. ARTHUR ROQUETE DE MACEDO o meu agradecimento pela orientação nas diferentes fases da elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A todos que me ajudaram e estimularam na realização do presente trabalho e, em particular:

- Ao Dr. JOSÉ MORCELI, pela padronização do exame angiográfico, pelas sugestões relativas à sua especialidade e por ter-me posto à disposição o Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas desta Faculdade de Medicina.
- À Dra. MARIA APARECIDA MARCHESAN RODRIGUES, pela realização dos exames histopatológicos do fígado, pelas sugestões importantes e estímulo durante o desenvolvimento deste trabalho.
- À Profa. MARIA DO CARMO OLIVEIRA DAYOUB, pela colaboração na realização dos estudos anatômicos, pela amizade e pelo apoio na execução do presente trabalho.
- Ao prof. PAULO ROBERTO CURI, pela elaboração da análise estatística dos resultados.
- Ao Prof. EDMÍLSON MONTEIRO LOPES, pela competente revisão gramatical do texto e sugestões dadas.
- À Sra. GLAURA MARIA OLIVEIRA BARBOSA DE ALMEIDA, pela valiosa orientação na elaboração das referências bibliográficas.
- Ao Sr. SÍLVIO GARCIA MANOEL e demais funcionários da Seção de Documentação Fotográfica, pelo preparo das fotos.
- Ao Sr. JOSÉ CARLOS TRINDADE, pelo auxílio técnico na realização dos exames radiológicos.
- À Sra. MARIA CECÍLIA SALGADO MERCADANTE, pela relevante orientação na padronização da anastomose porto-cava no rato.
- Ao Sr. SUDÁRIO BERNARDO DA SILVA, pelos cuidados despendidos na manutenção dos animais no pós-operatório.

- À Sra. VERA LÚCIA APARECIDA MENGUE e aos demais funcionários da Seção de Pós-Graduação, pela colaboração e ajuda durante minha estada nesta Faculdade de Medicina.
- Ao Sr. MODESTO BOLOVENTA, pelo fornecimento dos ratos utilizados neste trabalho experimental.

SUMÁRIO

	Páginas
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO PRIMEIRO: LITERATURA	8
CAPÍTULO SEGUNDO: MATERIAL E MÉTODOS	19
1 - Animais utilizados	20
2 - Grupos experimentais	20
3 - Atributos estudados	21
4 - Seqüência das etapas experimentais	21
5 - Técnicas utilizadas	22
5.1 - Número de animais utilizados para a formação dos grupos experimentais	22
5.2 - Anestesia	23
5.3 - Cirurgia	23
5.3.1 - Anastomose porto-cava terminolateral	24
5.3.2 - Operação simulada	30
5.4 - Pós-operatório	31
5.5 - Sacrifício dos animais	32
5.6 - Esplenoportografia seriada pós-morte	32
5.6.1 - Material de contraste radiológico	32
5.6.2 - Punção da polpa esplênica	33
5.6.3 - Técnica de injeção	34
5.7 - Técnica radiológica	34
5.8 - Exame anatomopatológico	35
5.8.1 - Necropsia	35
5.8.2 - Exame histopatológico	35
5.9 - Documentação fotográfica	35
5.9.1 - Fotografia do ato cirúrgico	35
5.9.2 - Fotografia das radiografias	36
5.9.3 - Fotografia do fígado	36
6 - Métodos estatísticos	37

6.1 - Análise de regressão linear	37
6.2 - Teste para duas amostras independentes	37
6.3 - Fatorial Inteiramente Aleatorizado	37
CAPÍTULO TERCEIRO: RESULTADOS	39
1 - Considerações relativas ao procedimento cirúrgico ..	40
2 - Evolução clínica	41
2.1 - Mortalidade e observações gerais	41
2.1.1 - Grupo-Controle	41
2.1.2 - Grupo anastomose porto-cava	41
2.2 - Peso corporal	43
2.3 - Ingestão alimentar/ 100 g de peso corporal	44
2.4 - Ingestão hídrica/ 100 g de peso corporal	45
2.5 - Diurese/ 100 g de peso corporal	45
3 - Esplenoportografia seriada pós-morte	55
3.1 - Grupo-Controle	55
3.2 - Grupo anastomose porto-cava	56
4 - Exame anatomopatológico	72
4.1 - Necropsia	72
4.1.1 - Grupo-Controle	72
4.1.2 - Grupo anastomose porto-cava	72
4.2 - Relação peso do fígado/ peso corporal	73
4.3 - Exame histopatológico	74
4.3.1 - Grupo-Controle	74
4.3.2 - Grupo anastomose porto-cava	74
CAPÍTULO QUARTO: DISCUSSÃO	85
1 - QUANTO À METODOLOGIA	86
1.1 - Escolha do animal de experimentação	86
1.2 - Tempo de observação dos animais	87
1.3 - Anestesia	87
1.4 - Cirurgia	88
1.5 - Estudo angiográfico pós-morte	89
1.5.1 - Material de contraste radiológico	89
1.5.2 - Injeção do contraste	90

1.6 - Critérios anatomopatológicos	91
2 - QUANTO AOS RESULTADOS	93
2.1 - Evolução clínica	93
2.1.1 - Mortalidade e observações gerais	93
2.1.2 - Peso corporal	95
2.1.3 - Ingestão alimentar	97
2.1.4 - Ingestão hídrica e diurese	98
2.2 - Esplenoportografia seriada pós-morte	98
2.3 - Exame anatomopatológico	101
2.3.1 - Necropsia	101
2.3.2 - Relação peso do fígado/ peso corporal	102
2.3.3 - Exame histopatológico	104
CAPÍTULO QUINTO: CONCLUSÕES	106
CAPÍTULO SEXTO: RESUMO	109
CAPÍTULO SÉTIMO: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
APÊNDICE	128

INTRODUÇÃO

No século passado, o cirurgião russo ECK (1877), pela primeira vez na história da cirurgia, divulgou a realização da anastomose porto-cava experimental, em cães, com o intuito de esclarecer alguns problemas referentes à fisiologia hepática e determinar se seria possível aplicar seu modelo experimental no homem para o tratamento de alguns casos de ascites. Desde então, as derivações porto-sistêmicas tornaram-se instrumento de estudos experimentais por parte de importantes pesquisadores, em todo o mundo, interessados em elucidar questões concernentes à fisiopatologia do fígado, e método adequado para o tratamento, em casos selecionados, da hipertensão porta e suas complicações.

Entretanto, uma série de acontecimentos, tais como conclusões precipitadas, resultados experimentais conflitantes, além de erros na análise dos efeitos clínicos da anastomose porto-cava, tornaram a fístula de Eck um dos assuntos mais controvertidos dentro da medicina em geral e da cirurgia em particular.

De fato, dezesseis anos após ECK ter afirmado precipitadamente que o sangue portal poderia ser desviado diretamente para a circulação sistêmica sem nenhum perigo para o organismo, os fisiologistas russos HAHN, MASSEN, NENCKI e PAWLOW (1893), baseados em estudos bem conduzidos, empregando a fístula de Eck em cães, relataram que a derivação do sangue portal para a veia cava era acompanhada de sérias consequências fisiopatológicas para os animais de experimentação, e que estes morriam após apresentarem uma seqüência característica de sintomas neurológicos.

No século passado, o cirurgião russo ECK (1877), pela primeira vez na história da cirurgia, divulgou a realização da anastomose porto-cava experimental, em cães, com o intuito de esclarecer alguns problemas referentes à fisiologia hepática e determinar se seria possível aplicar seu modelo experimental no homem para o tratamento de alguns casos de ascites. Desde então, as derivações porto-sistêmicas tornaram-se instrumento de estudos experimentais por parte de importantes pesquisadores, em todo o mundo, interessados em elucidar questões concernentes à fisiopatologia do fígado, e método adequado para o tratamento, em casos selecionados, da hipertensão porta e suas complicações.

Entretanto, uma série de acontecimentos, tais como conclusões precipitadas, resultados experimentais conflitantes, além de erros na análise dos efeitos clínicos da anastomose porto-cava, tornaram a fístula de Eck um dos assuntos mais controvertidos dentro da medicina em geral e da cirurgia em particular.

De fato, dezesseis anos após ECK ter afirmado precipitadamente que o sangue portal poderia ser desviado diretamente para a circulação sistêmica sem nenhum perigo para o organismo, os fisiologistas russos HAHN, MASSEN, NENCKI e PAWLOW (1893), baseados em estudos bem conduzidos, empregando a fístula de Eck em cães, relataram que a derivação do sangue portal para a veia cava era acompanhada de sérias consequências fisiopatológicas para os animais de experimentação, e que estes morriam após apresentarem uma seqüência característica de sintomas neurológicos.

Não obstante estes resultados experimentais, o francês VIDAL (1903) comunicou, com primazia, o emprego da anastomose porto-cava no homem com o objetivo de controlar episódios repetidos de hemorragia digestiva em um paciente com cirrose hepática. VIDAL, após discutir com detalhes as manifestações clínicas observadas em seu paciente e confirmar os achados experimentais do grupo de PAWLOW, concluiu o seu trabalho condenando o uso clínico da fístula de Eck, em razão dos efeitos deletérios para o organismo, inerentes à cirurgia.

Seguiu-se, então, durante vários anos, uma sucessão de investigações experimentais (CARREL & GUTHRIE, 1906; WHIPPLE & SPERRY, 1909; ROUS & LARIMORE, 1920; FISHBACK, 1927; MANN et alii, 1931; HIGGINS et alii, 1932; STEPHENSON, 1932; WHIPPLE et alii, 1945), objetivando estudar os efeitos fisiológicos, patológicos e farmacológicos da privação, no fígado, do sangue portal. Neste período, a fístula de Eck foi aperfeiçoada e sofreu várias modificações, mas, por causa dos resultados insatisfatórios obtidos até então, só raro era empregada clinicamente (DE MARTEL, 1910; VILLARD & TAVERNIER, 1910; ROSENSTEIN, 1912; BOGORAS, 1913; KRESTOVSKY, 1926).

Todavia, a falta de um tratamento eficaz para a hipertensão porta e suas complicações, aliada aos avanços técnicos da cirurgia vascular e melhor suporte terapêutico no pré e pós-operatório, levaram WHIPPLE, BLAKEMORE & LORD (1945) a reintroduzirem a anastomose porto-cava na prática clínica, empregando-a em pacientes mais selecionados.

Com o subsequente reconhecimento clínico das alterações metabólicas que se seguiam ao desvio do sangue portal do fígado para a circulação sistêmica, manifestadas por encefalopatia e agravamento da função hepática, os pesquisadores foram despertados ainda mais para a realização de novos estudos experimentais (FREEMAN, 1948; GRINDLAY & BOLLMAN, 1952; MARKOWITZ et alii, 1952; CHILD III et alii, 1953; FISHER et alii, 1954; JOLLY et alii, 1965), já que, no homem, os efeitos

da anastomose porto-cava eram difíceis de serem determinados em consequência da insuficiência hepática pré-existente.

No entanto, estudos fisiopatológicos definitivos eram impedidos pela necessidade de se recorrer habitualmente ao cão, no qual era difícil a obtenção de condições experimentais favoráveis, isto devido quer aos inconvenientes do emprego dos animais de experimentação de grande porte (dificuldade de obtenção de um lote homogêneo, necessidade de grande espaço físico para alojamento dos animais e dificuldade de estudos a longo prazo), quer por estes animais não tolerarem bem a anastomose porto-cava, tornando-se, na maioria das vezes, extremamente debilitados no pós-operatório (HAHN et alii, 1893; FISHBACK, 1927; FREEMAN, 1949; BOLLMAN, 1961).

Por isso, outros animais foram testados na busca de um modelo experimental mais adequado para o estudo dos efeitos da fístula de Eck, como por exemplo: o gato (GUTHRIE, 1910); coelhos (KLAGES & KÜRTE, 1938); o rato (WHITAKER, 1946; BURNETT et alii, 1951) e primatas (MANNIX et alii, 1956).

A técnica proposta por WHITAKER (1946), da aplicação da fístula de Eck em ratos, não era segura (WEINBREN, 1955) e foi abandonada. Não obstante, este autor já enfatizava as vantagens do uso do rato como animal de experimentação, pela rapidez com que a cirurgia era feita, pela necessidade de um único pesquisador para realizar o experimento e pela utilização de uma técnica não estéril. BURNETT et alii (1951), por sua vez, realizaram a anastomose porto-cava em ratos, empregando um método que dispensava sutura, graças à utilização de uma prótese tubular.

A partir de 1960, no entanto, com a reprodução da hipertensão porta experimental em ratos, hemodinamicamente semelhante à humana (BONO et alii, 1960), e, subseqüentemente, com o desenvolvimento de uma técnica microcirúrgica segura e precisa da anastomose porto-cava em tais roedores por LEE & FISHER (1961), teve início uma nova era para os estudos com a

anastomose porto-cava experimental. Desde então, o modelo original de LEE & FISHER tornou-se instrumento de investigações experimentais por parte de importantes grupos de pesquisadores, os quais acumularam ampla variedade de informações sobre as conseqüências metabólicas, fisiopatológicas e morfológicas do desvio do sangue portal do fígado para o organismo do rato (BISMUTH et alii, 1963; MASLAND, 1964; DORDAL et alii, 1967; BEL et alii, 1968; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971; HERZ et alii, 1972; OSSENBERG et alii, 1972; CARLON et alii, 1973; KERAAN et alii, 1974; LATHAM, 1975; LAUTERBURG & BIRCHER, 1976; DE FRANCO et alii, 1978; DI MARCOTULLIO et alii, 1980; DUBUISSON et alii, 1982; ALMEIDA et alii, 1983; MASSAGLIA et alii, 1985; EVARTS et alii, 1986; WALLACE et alii, 1987).

Entretanto, decorridos mais de vinte anos de pesquisas com aprimorada metodologia científica, algumas questões conflitantes ainda permanecem sem respostas, como por exemplo:

- Quais as alterações no sistema venoso porta do rato, que sucedem à anastomose porto-cava?
- Ocorre recanalização porto-hepática em ratos com fístula de Eck?
- Quais as repercussões clínicas e anatomopatológicas do desenvolvimento de circulação colateral para o organismo do rato?

Apesar dos inúmeros trabalhos experimentais já publicados, poucos têm abordado as alterações angiográficas do território venoso esplâncnico em ratos com fístula de Eck, e as informações disponíveis na literatura a este respeito são deveras contraditórias.

Diversos autores (BISMUTH et alii, 1963; KYU & CAVANAGH, 1970; LATHAM, 1975; DE FRANCO et alii, 1979; DI MARCOTULLIO et alii, 1980; MASSAGLIA et alii, 1985) têm sugerido e até demonstrado a formação de circulação colateral em ratos submetidos à anastomose porto-cava, além de atribuírem a

este fenômeno efeitos clínicos e fisiopatológicos para o animal de experimentação. Por outro lado, outros (LEE & FISHER, 1961; DAY et alii, 1963; BEL et alii, 1968; ASSAL et alii, 1971; ALMEIDA et alii, 1983) não evidenciaram qualquer alteração angiográfica no sistema venoso porta de ratos com fístula de Eck.

Estas controvérsias não estão esclarecidas, em parte pelo fato de que, na maioria dos trabalhos experimentais, os pesquisadores (MASLAND, 1964; KENNAN, 1964a; RUBIN et alii, 1964; DORDAL et alii, 1967; FISHER et alii, 1967; FLYNN & KENNAN, 1968; DOYLE, 1969; CAVANAGH et alii, 1972; OSSEMBERG et alii, 1972; MEYERS et alii, 1975; WHITTEMORE et alii, 1975; LAUTERBURG & BIRCHER, 1976; ROSSOUW et alii, 1978; DI MARCOTULLIO et alii, 1980; DUBUISSON et alii, 1982; EVARTS et alii, 1986; WALLACE et alii, 1987) não realizaram esplenoportografias em seus experimentos, pois a simples inspeção visual, durante o ato cirúrgico ou na necropsia, era tida como satisfatória para averiguar o estado da anastomose porto-cava e, ainda, a sobrevivência dos animais no pós-operatório era um sinal seguro da permeabilidade desta (BISMUTH et alii, 1963). Além disso, os exames angiográficos, quando realizados em algumas investigações experimentais (LEE & FISHER, 1961; DAY et alii, 1963; HENZEL et alii, 1963; BEL et alii, 1968; ASSAL et alii, 1971), foram feitos em um pequeno número de animais, com o fim principal de verificar a permeabilidade da anastomose venosa e, em virtude de o método angiográfico não ser adequado, as radiografias obtidas não permitiam um estudo anatômico detalhado do eixo venoso esplenoportal do rato.

Outro aspecto para ser considerado são as informações divergentes no que concerne às alterações morfológicas hepáticas em ratos com fístula de Eck. Enquanto alguns investigadores (LEE & FISHER, 1961; DORDAL et alii, 1967; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971) não relataram modificações histológicas importantes, outros (HENZEL et alii, 1963; OUDEA & BISMUTH, 1965; MEYERS et alii, 1975; SCHRÖDER et alii, 1979;

BALABAUD et alii, 1984; EVARTS et alii, 1986) evidenciaram efeitos morfológicos relevantes nas células hepáticas. Este problema pode ser atribuído: ao limitado número de estudos anatomopatológicos ordenados em seqüência (OUDEA & BISMUTH, 1965; RUBIN et alii, 1965; CARLON et alii, 1973; DE FRANCO et alii, 1979; RONCHETTI et alii, 1983), que demonstrem a evolução das alterações hepáticas; ao fato de que, em muitos dos trabalhos experimentais, os autores (KENNAN, 1964b; RUBIN et alii, 1964; OSSENBERG et alii, 1972; FISHER et alii, 1973; WHITTEMORE et alii, 1975; LIEHR et alii, 1976; ROSSOUW et alii, 1978; CASTAING et alii, 1983; SECCHI et alii, 1986) estudaram alterações hepáticas muito específicas por um curto período de tempo; ou também ao estabelecimento de circulação colateral, a qual interferiria nos efeitos morfológicos da fístula de Eck sobre o fígado do rato.

Tendo em vista as considerações citadas, foi delineada a presente investigação, objetivando:

- 1) padronizar técnica angiográfica pós-morte, adequada para o estudo do estado da anastomose venosa em ratos com fístula de Eck;
- 2) estudar, a curto, médio e longo prazo, as alterações clínicas, morfológicas hepáticas e angiográficas do sistema venoso porta, após a realização da anastomose porto-cava no rato;
- 3) correlacionar as alterações angiográficas com os efeitos clínicos e anatomopatológicos da fístula de Eck no rato.

CAPÍTULO PRIMEIRO

LITERATURA

Dentre a vasta bibliografia relativa ao estudo dos efeitos do desvio do sangue portal para a circulação sistêmica, serão considerados, neste capítulo, apenas as publicações referentes aos aspectos históricos evolutivos da anastomose porto-cava experimental e diretamente relacionados com o presente trabalho.

ECK (1877), com o propósito de esclarecer algumas questões concernentes à fisiologia hepática, assim como encontrar uma solução para alguns casos de ascites, realizou, com primazia, a anastomose porto-cava experimental em cães. Originalmente, a anastomose venosa era laterolateral, mas funcionava como terminolateral, pois, terminada a derivação, a veia porta era ligada próximo a sua bifurcação no hilo hepático (FIG. 1). Dos oito animais operados, sete morreram nos primeiros sete dias do pós-operatório. O oitavo cão recuperou-se completamente após a cirurgia e foi observado pelo período de dois meses e meio e, por um descuido, escapou do laboratório e nunca mais foi encontrado. ECK concluiu o seu trabalho clássico sugerindo que seu modelo experimental poderia ser aplicado clinicamente sem nenhum perigo para o organismo.

HAHN et alii (1893) realizaram estudos minuciosos empregando a fístula de Eck em cães. Dos sessenta animais operados, 20 sobreviveram e foram subseqüentemente avaliados. Estes autores observaram que os animais submetidos à anastomose porto-cava apresentaram uma seqüência característica de gra-

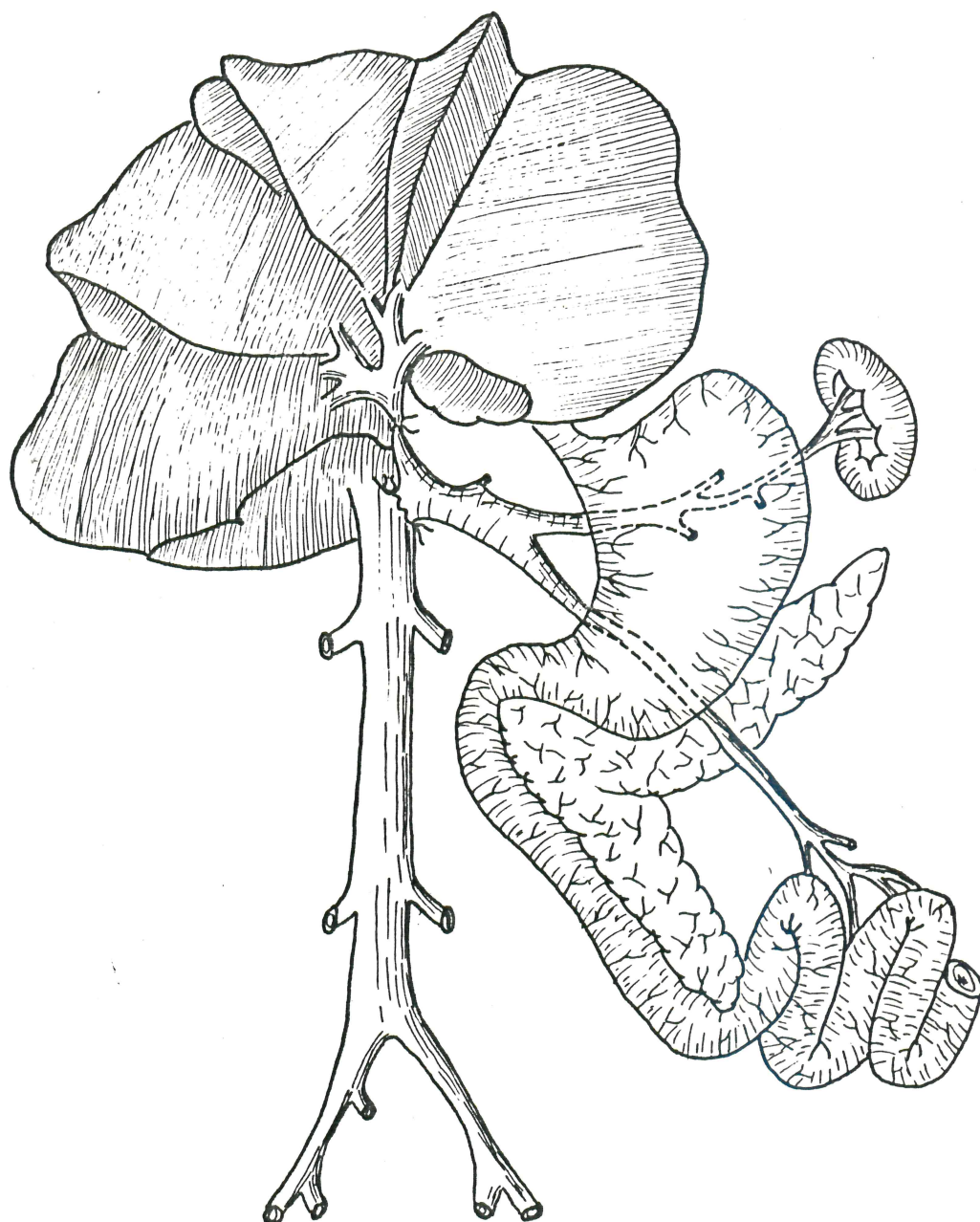


FIGURA 1¹ - Desenho esquemático da anastomose porto-cava proposta por ECK (1877), em cães. A anastomose era laterolateral, mas funcionava como terminolateral, pois a veia porta era ligada acima da derivação e junto a sua bifurcação no hilo hepático.

¹ Modificado de STARZL et alii (1975).

ves sintomas neurológicos que precediam à morte. Detectaram, ainda, alterações anatomopatológicas no fígado dos cães com fístula de Eck, além de observarem que os animais que desenvolveram circulação colateral hepatopetal, em consequência de uma estenose da anastomose porto-cava, não manifestaram os efeitos clínicos deletérios do desvio do sangue portal do fígado para a circulação sistêmica.

VIDAL (1903) comunicou, pela primeira vez na história da cirurgia, o emprego da anastomose porto-cava no homem, segundo técnica proposta por TANSINI (1902), com o objetivo de controlar episódios repetidos de hemorragia digestiva em um paciente com cirrose hepática. O paciente faleceu no 4º mês do pós-operatório provavelmente em razão de uma septicemia enterógena. Concluiu o seu trabalho condenando o uso clínico da fístula de Eck em razão dos efeitos nocivos à saúde, inerentes ao procedimento cirúrgico.

WHIPPLE & SPERRY (1909) foram os pioneiros, se não os primeiros em ilustrar detalhadamente as alterações histopatológicas do fígado de cães com fístula de Eck. Estes autores tinham por objetivo estudar a intoxicação pelo clorofórmio e os cães com anastomose porto-cava faziam parte do grupo-controle.

GUTHRIE (1910) aplicou a fístula de Eck em gatos. Verificou que estes animais não manifestaram alterações clínicas, mesmo após dois anos de seguimento.

MANN et alii (1931) descreveram meticulosamente as alterações macroscópicas do fígado de cães com fístula de Eck. Verificaram uma redução no fígado para metade do seu tamanho normal e o aparecimento de aspecto macroscópico por eles

considerado característico, seis a dez semanas após a cirurgia.

BLAKEMORE & LORD (1945) realizaram anastomoses porto-sistêmicas com interposição de tubo de vitálio em dez pacientes selecionados. Em cinco, fizeram anastomose da veia esplênica com a veia renal esquerda. Nos demais pacientes, realizaram anastomose porto-cava. Afirmaram que a esplenectomia acarretava diminuição de 40% do volume circulante do sistema venoso porta. Relataram, ainda, que a anastomose porto-cava permitia um fluxo venoso do sistema esplâncnico para a veia cava 30 a 40% maior do que a anastomose esplenorrenal.

WHIPPLE (1945), com base em estudo retrospectivo concernente ao tratamento cirúrgico da hipertensão porta, reintroduziu a anastomose porto-cava na prática clínica, juntamente com BLAKEMORE & LORD (1945), empregando-a com mais critério na seleção dos pacientes.

VASCONCELOS (1946) realizou, a 5 de fevereiro de 1946, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a primeira anastomose porto-cava feita no Brasil.

WHITAKER (1946) propôs a aplicação da fístula de Eck em ratos. Inicialmente, era feita uma ligadura na veia porta sem ocluí-la e, com o fio agulhado 6-0, era dado um ponto transfixante nas veias cava caudal e mesentérica cranial (FIG. 2). Passados cinco dias, a veia porta era ocluída. Sua técnica não era segura e foi abandonada. Contudo, este autor já salientava as vantagens do uso do rato como animal de experimentação.

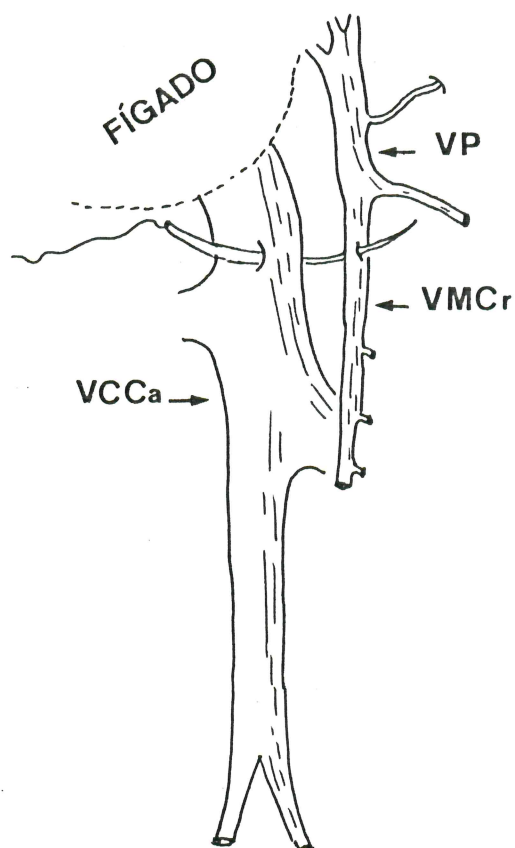


FIGURA 2¹ - Desenho esquemático do modelo experimental proposto por WHITAKER (1946), em ratos. Inicialmente era feita uma ligadura na veia porta (VP), sem ocluí-la, e com o fio agulhado 6-0 era dado um ponto transfixante nas veias cava caudal (VCCa) e mesentérica cranial (VMCr). Passados cinco dias, a veia porta era ligada.

¹ Modificado de WHITAKER (1946).

BURNETT et alii (1951), através de uma adaptação da técnica de BLAKEMORE & LORD (1945), empregaram a fístula de Eck no rato (FIG. 3). Dos oito animais operados, um morreu em consequência de trombose da veia porta. Os demais foram avaliados pelo período de um a seis meses. Os efeitos clínicos de maior relevância observados nos animais com anastomose porto-cava foram falha no crescimento, astenia e redução do apetite.

MANNIX et alii (1956) aplicaram a fístula de Eck em primatas, com o intuito de estudar experimentalmente a regeneração hepática.

BOLLMAN et alii (1957) verificaram que os cães com fístula de Eck que apresentaram desenvolvimento de circulação colateral não manifestaram os sintomas clínicos deletérios inerentes à cirurgia.

BONO et alii (1960) reproduziram a hipertensão porta experimental em ratos, hemodinamicamente semelhante à humana, e realizaram, com primazia, a esplenoportografia seriada "in vivo" nestes roedores.

LEE & FISHER (1961) desenvolveram uma técnica microcirúrgica segura e precisa da anastomose porto-cava em ratos. A anastomose venosa era feita por meio de sutura com pontos contínuos com fio de seda 7-0 (FIG. 4). Relataram uma mortalidade operatória menor do que 5% em mais de cem animais operados e demonstraram, através da esplenoportografia, que a anastomose venosa se encontrava pérvia sete meses após a cirurgia.

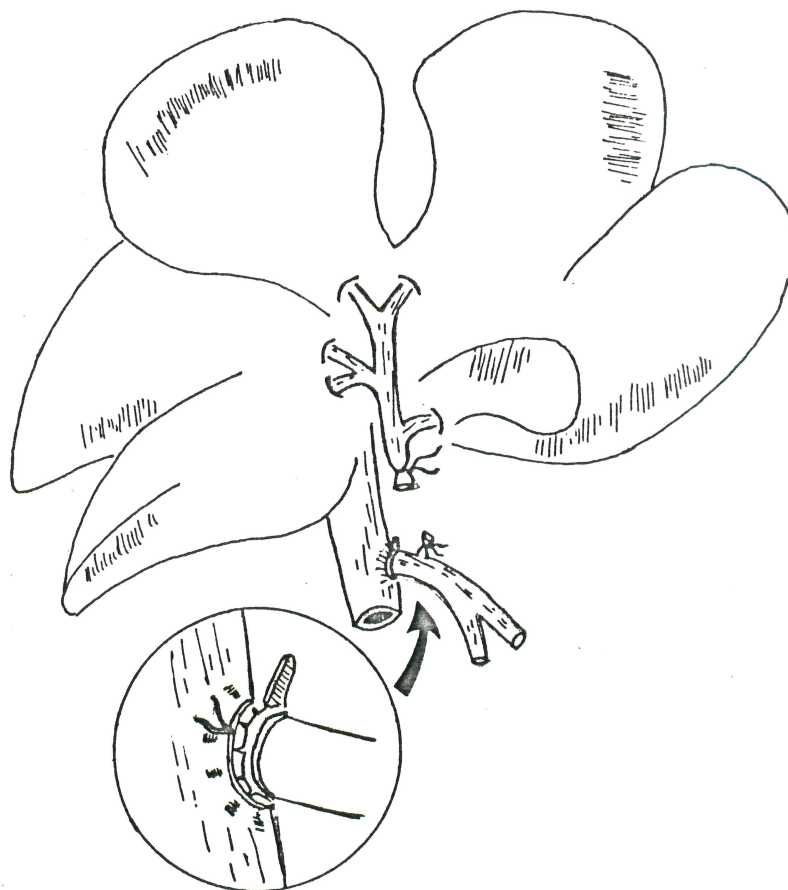


FIGURA 3¹ - Desenho esquemático da anastomose porto-cava experimental proposta por BURNNET et alii (1951), em ratos. A anastomose venosa era terminolateral e dispensava sutura, em razão do uso de prótese tubular.

¹ Modificado de BURNNET et alii (1951).

BISMUTH et alii (1963) foram os primeiros a chamar a atenção para a formação de vasos colaterais em ratos submetidos à anastomose porto-cava, após demonstrarem, através de uma esplenoportografia, a presença de circulação colateral hepatopetal em um dos animais com fístula de Eck, e inferiram que esta poderia ser a causa da boa tolerância de alguns ratos à derivação porto-cava.

STARZL et alii (1964) fizeram transplante hepático experimental, em cães. Verificaram que no transplante de fígado auxiliar os enxertos apresentaram acentuada atrofia nos animais que sobreviveram ao 13º dia do pós-operatório. Por outro lado, nos transplantes ortotópicos, não foi observada a atrofia hepática característica dos enxertos de fígado auxiliar. Estes resultados reviveram o conceito de que o sangue portal contém fatores específicos essenciais para a manutenção da integridade hepática.

FISHER et alii (1967) realizaram constrição da veia hepática do lobo médio do fígado de ratos com fístula de Eck. Observaram que a estase sinusoidal protegia o referido lobo da atrofia, que ocorria no restante do parênquima do fígado com drenagem supra-hepática normal. Concluíram, então, que a atrofia do fígado causada pela anastomose porto-cava não decorria da falta de nutrientes específicos do sangue portal, mas sim de outras causas, entre as quais modificação da pressão sinusoidal.

KYU & CAVANAGH (1970) atribuíram as aderências no sítio da cirurgia ao restabelecimento de comunicações entre a circulação esplâncnica e o fígado, em ratos submetidos à anastomose porto-cava, e sugeriram que elas estariam envolvidas com a reversão das alterações clínicas, metabólicas e anatomopato-

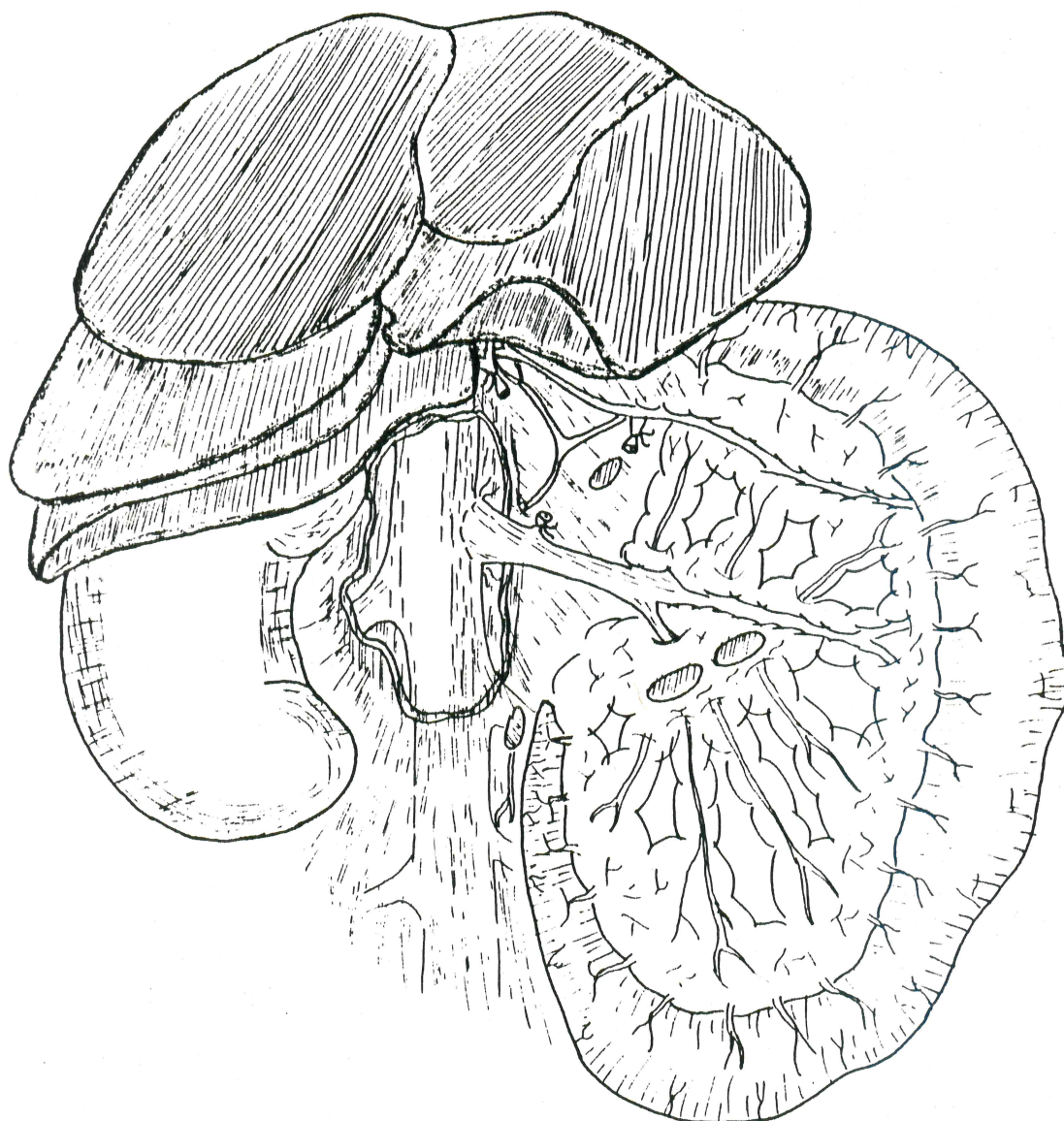


FIGURA 4 - Desenho esquemático da anastomose porto-cava experimental proposta por LEE & FISHER (1961), em ratos. A anastomose venosa era realizada por meio de técnica microcirúrgica, com fio de seda 7-0, de modo semelhante à realizada clinicamente.

lógicas observadas no pós-operatório precoce.

LATHAM (1975) demonstrou vasos colaterais em 14 das 21 esplenoportografias realizadas em ratos com anastomose porto-cava e, em 10 destes exames, a anastomose venosa se encontrava pérvia, sem sinais de estenose ou oclusão. Este autor correlacionou o estabelecimento de circulação colateral hepato-petal com o ganho ponderal e a sobrevida dos animais no pós-operatório.

DE FRANCO et alii (1979) estudaram as alterações vasculares e histológicas no fígado de ratos com fístula de Eck. Relataram que, após a anastomose porto-cava em ratos, mesmo na presença de uma anastomose venosa pérvia e na ausência de hipertensão porta, se desenvolve uma rica rede de circulação colateral.

DI MARCOTULLIO (1980) imputaram à existência de circulação colateral porto-hepática as respostas variadas relativas às alterações morfológicas dos testículos e atividade gonadotrófica observada nos ratos com fístula de Eck.

MASSAGLIA et alii (1985) realizaram estudo comparativo, envolvendo as diversas modalidades das derivações porto-sistêmicas, em ratos. Referiram que os ratos com anastomose porto-cava, nos quais não se verifica perda ponderal no pós-operatório, apresentam recanalização porto-hepática em consequência de uma estenose da anastomose venosa ou das aderências duodeno-hepáticas.

CAPÍTULO SEGUNDO

MATERIAL E MÉTODOS

1 - ANIMAIS UTILIZADOS

Foram utilizados 135 ratos (Rattus norvegicus, variedade albinus), do sexo masculino, saudáveis, idade variando entre 2 e 3 meses, com peso médio de 242 gramas, fornecidos pelo Biotério Central do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Os animais foram alojados em gaiolas individuais de plástico, que comportavam o máximo de quatro ratos, e alimentados com ração para animais de laboratório NUVILAB CR1¹ e água "ad libitum".

Dos 135 animais, 113 foram utilizados nos grupos experimentais. Os demais foram destinados à padronização da técnica da esplenoportografia e estudos anatômicos.

2 - GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os ratos foram distribuídos por randomização em dois grupos experimentais distintos, assim caracterizados:

Grupo 1 - Grupo-Controle - constituído de 41 ratos submetidos à operação simulada.

Grupo 2 - Grupo anastomose porto-cava - constituído de 72 ratos submetidos à anastomose porto-cava.

¹ Fabricado por Nuvital Nutrientes Produtos Veterinários Ltda.

3 - ATRIBUTOS ESTUDADOS

Foram estudados os seguintes atributos:

- 3.1 - Aspecto clínico dos animais no pré e pós-operatório.
- 3.2 - Peso corporal em gramas.
- 3.3 - Ingestão alimentar (g) / 100 g de peso corporal.
- 3.4 - Ingestão hídrica (ml) / 100 g de peso corporal.
- 3.5 - Diurese (ml) / 100 g de peso corporal.
- 3.6 - Esplenoportografia pós-morte.
- 3.7 - Peso do fígado relativo ao peso corporal (g%).
- 3.8 - Exame anatomopatológico do fígado.

4 - SEQUÊNCIA DAS ETAPAS EXPERIMENTAIS

- 4.1 - Exame clínico, identificação e pesagem inicial dos animais.
- 4.2 - Determinação inicial da ingestão hídrica, ingestão alimentar e diurese - Momento Mo.
- 4.3 - Distribuição por sorteio dos ratos nos grupos experimentais 1 e 2.
- 4.4 - Preparo pré-operatório - os ratos foram mantidos em jejum de 12 horas, com ingestão de água "ad libitum".
- 4.5 - Anestesia.
- 4.6 - Intervenção cirúrgica - realização de anastomose porto-cava terminolateral nos ratos do grupo 2 e operação simulada nos ratos do grupo 1.

- 4.7 - Documentação fotográfica do ato cirúrgico.
- 4.8 - Distribuição por sorteio dos animais operados de cada grupo em três subgrupos correspondentes aos momentos do sacrifício.
- 4.9 - Observação do aspecto clínico dos animais no pós-operatório e cuidados de manutenção.
- 4.10 - Determinação do peso corporal dos animais a cada mês até o sacrifício.
- 4.11 - Determinação da ingestão hídrica, ingestão alimentar e diurese, 24 horas antes do sacrifício.
- 4.12 - Sacrifício dos animais - os animais dos dois grupos foram sacrificados em três momentos distintos: 30 (M1); 90 (M2) e 180 (M3) dias após a cirurgia, ocasião em que foram realizadas as esplenoportografias seriadas pós-morte, as necropsias, pesagem do fígado e colheita do material para exame anatomopatológico.
- 4.13 - Documentação fotográfica do fígado removido, dos cortes histológicos e angiografias pós-morte.

5 - TÉCNICAS UTILIZADAS

- 5.1 - Número de animais utilizados para a formação dos grupos experimentais

Com base na taxa de mortalidade dos animais submetidos à anastomose porto-cava terminolateral, observada em trabalho experimental prévio, e considerando ser desejável o número mínimo de 8 animais sobreviventes para cada subgrupo delineado, 72 ratos foram submetidos à anastomose porto-cava e 41 à operação simulada.

5.2 - Anestesia

Inicialmente, após jejum de 12 horas, os ratos foram colocados em um recipiente de vidro que continha algodão embebido em éter sulfúrico para a indução anestésica (BEN et alii, 1969), onde permaneceram até ficarem com bom relaxamento muscular, em estado de repouso. Nesse instante, foram eles retirados do recipiente e colocados sobre superfície de borracha plana e retangular na qual suas patas foram fixadas com fita adesiva.

O nível da anestesia era mantido, colocando-se a narina do rato próxima a um cilindro de plástico com algodão embebido em éter, o qual era afastado ou aproximado conforme a profundidade da anestesia desejada. Nos casos de depressão respiratória, foram os animais ventilados com um tubo de ressusitação.

5.3 - Cirurgia

Foi utilizado material microcirúrgico (FIG. 5) limpo, mas não estéril, e uma lupa binocular¹ com aumento de 4x.

Para o pinçamento das veias cava caudal e porta utilizaram-se duas pinças hemostáticas com pontas curvas e estrias internas transversais revestidas com tubos de borracha (LEE et alii, 1974). A proteção e afastamento das alças intestinais e demais órgãos abdominais foram realizados com gaze cirúrgica e cotonetes embebidas em soro fisiológico.

A anastomose porto-cava terminolateral foi realizada pela técnica originalmente descrita por LEE & FISHER (1961), e padronizada por MACEDO et alii (1986)².

¹ Neitz BL-4.

² MACEDO, A.R. et alii. Anastomose porto-cava no rato; evolução clínica no

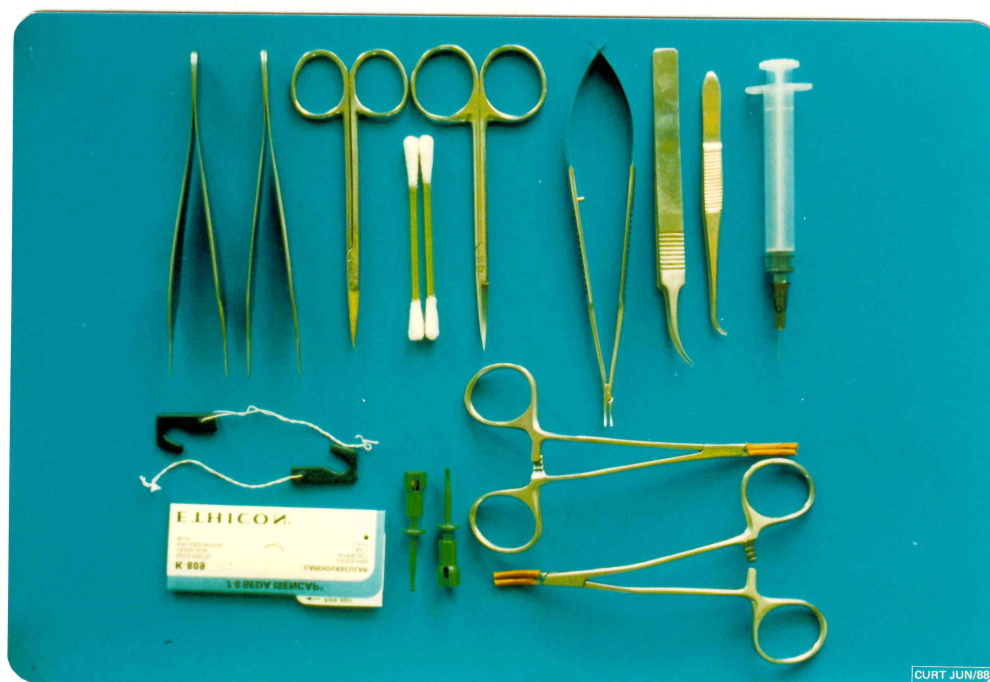


FIGURA 5 - Instrumental e material cirúrgicos utilizados no ato operatório.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo pesquisador.

5.3.1 - Anastomose porto-cava terminolateral

Após tricotomia da parede anterior do abdome, colocava-se o rato em decúbito dorsal horizontal e iniciava-se a cirurgia por meio de incisão mediana ampla, desde o apêndice xifóide até a sínfise pubiana. Efetuada a celiotomia, mantinham-se afastadas as bordas da incisão com dois ganchos. Realizava-se, então, a exploração da cavidade peritoneal e afastavam-se as alças intestinais lateralmente para a esquerda, com gaze úmida, para expor as veias cava caudal e porta (FIG. 6). A dissecação da veia cava era iniciada com a secção do ligamento

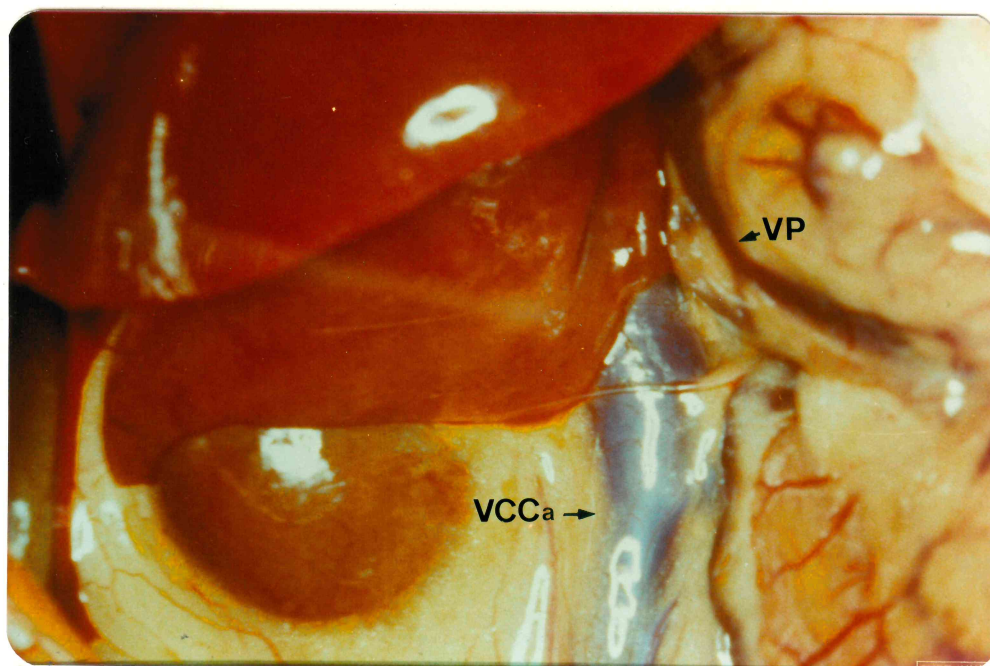


FIGURA 6 - Veias cava caudal (VCCa) e porta (VP) expostas após afastamento das alças intestinais. Aumento igual a 6x.

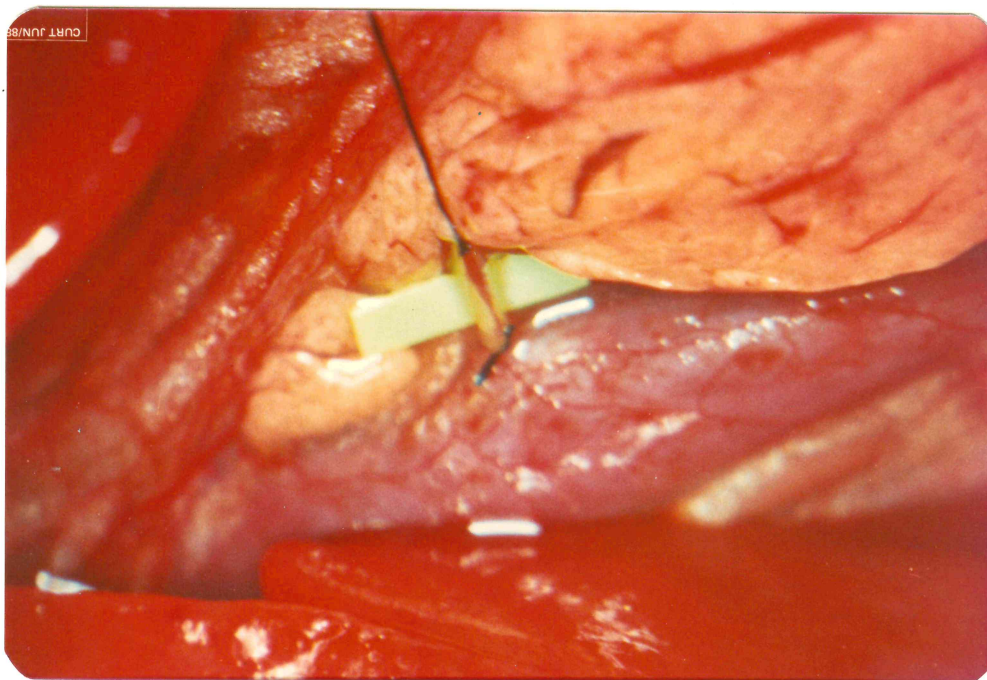


FIGURA 7 - Veia gastroduodenal dissecada e isolada entre duas ligaduras. Aumento igual a 16x.

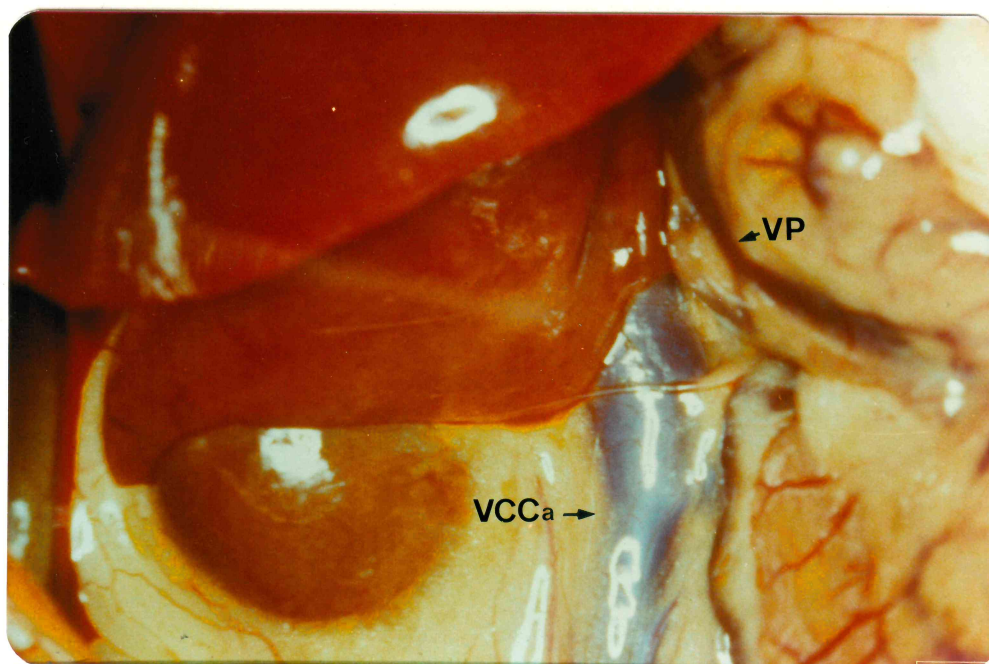


FIGURA 6 - Veias cava caudal (VCCa) e porta (VP) expostas após afastamento das alças intestinais. Aumento igual a 6x.

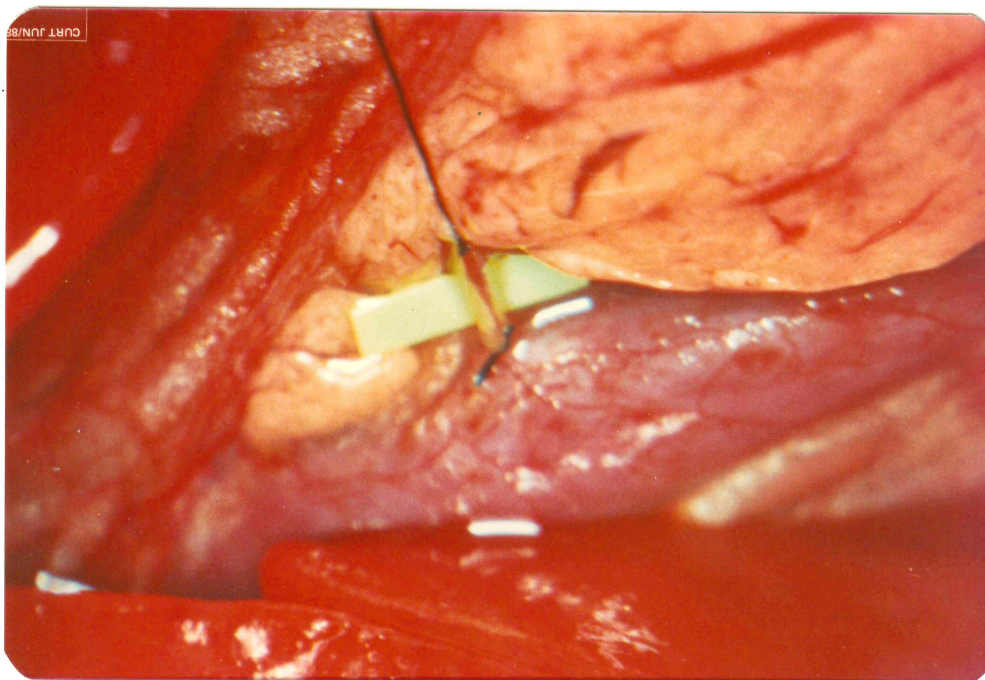


FIGURA 7 - Veia gastroduodenal dissecada e isolada entre duas ligaduras. Aumento igual a 16x.

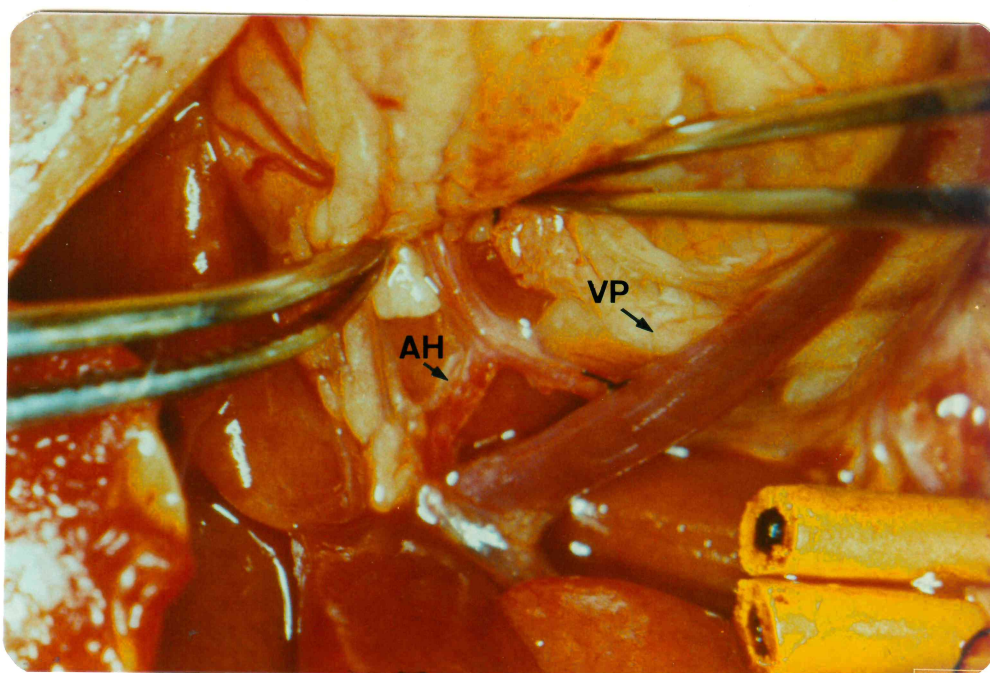


FIGURA 8 - Veia porta (VP) liberada com demonstração da artéria hepática (AH). Aumento de 10x.

que prende a margem inferior do lobo lateral direito do fígado   veia cava caudal. A seguir, por meio de dissecção romba com cotonetes, removia-se a fina película peritoneal que recobre a veia cava caudal até 1 cm abaixo da veia renal direita. Preparada a veia cava, iniciava-se a exposição da veia porta com a identificação, isolamento, e secção da veia gastroduodenal entre duas ligaduras de fio de seda 7-0 (FIG. 7), evitando-se a lesão da artéria gastroduodenal, próxima e paralela   veia seccionada. Em seguida, liberava-se a veia porta em toda a sua extensão, desde o hilo hepático até a confluência das veias lienal e mesentérica cranial, tendo-se o cuidado de não lesar a artéria hepática, que freqüentemente está aderida à sua parede posterior (FIG. 8). Terminada a dissecção da veia porta, pin ava-se a veia cava longitudinalmente e realizava-se uma flebotomia elíptica nesta, um pouco acima da veia renal direita. Após a retirada de eventuais coágulos da veia cava

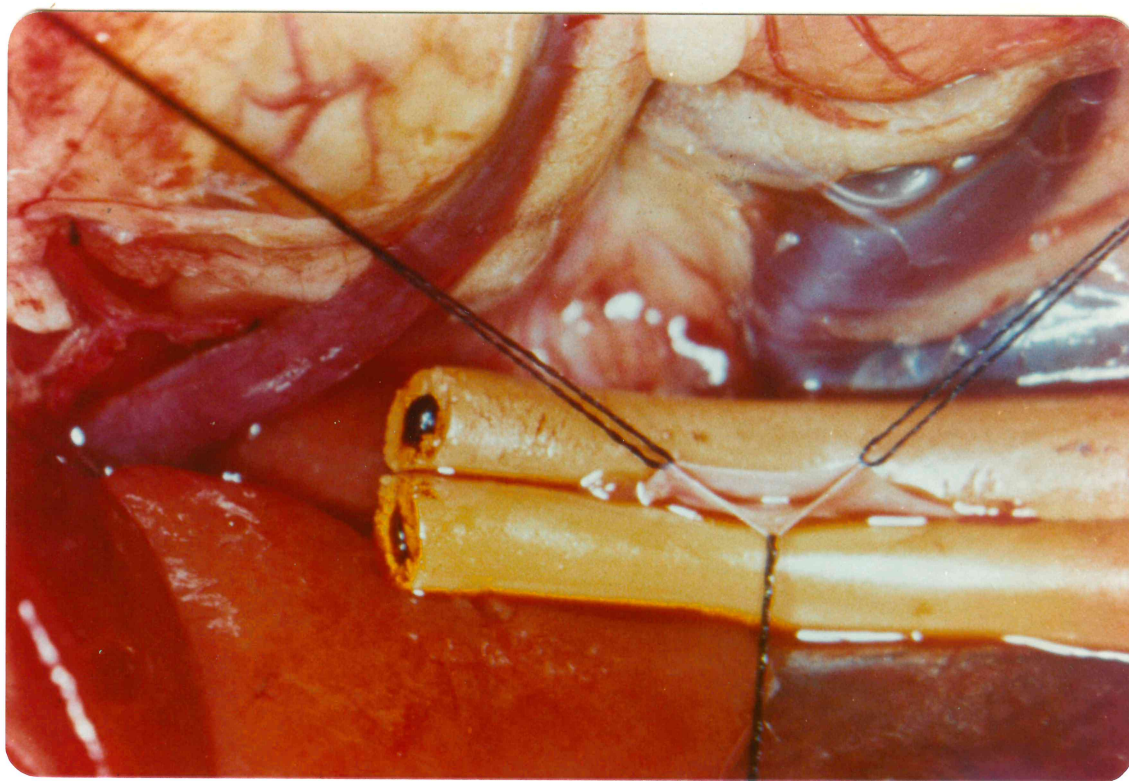


FIGURA 9 - Veia cava caudal com os reparos dos ângulos superior e inferior, além da parede lateral. Aumento igual a 10x.



FIGURA 10 - Veias porta e cava caudal reparadas. Aumento igual a 10x.

com solução fisiológica, efetuava-se a reparação dos ângulos superior e inferior com dois fios de seda 7-0 (FIG. 9). A veia porta, já liberada, era ligada o mais próximo possível da sua bifurcação hilar com fio de seda 5-0 e pinçada junto à sua origem. A seguir, esta era seccionada próximo à ligadura hilar, ocasião em que aproximavam-se os vasos com o auxílio das pinças hemostáticas. Aplicados os pontos nos ângulos superior e inferior da veia porta com os mesmos fios utilizados no reparo da veia cava (FIG. 10), iniciava-se a sutura posterior com pontos contínuos, a partir do ângulo superior da anastomose. Terminada a sutura posterior (FIG. 11), umedeciam-se os vasos com solução fisiológica e, logo após, realizava-se a sutura contínua do plano anterior. Concluída a anastomose venosa (FIG. 12), removiam-se as pinças hemostáticas, estabelecendo-se, assim, a circulação porto-cava (FIG. 13). A pequena hemorragia que costuma ocorrer através da sutura era controlada com uma delicada

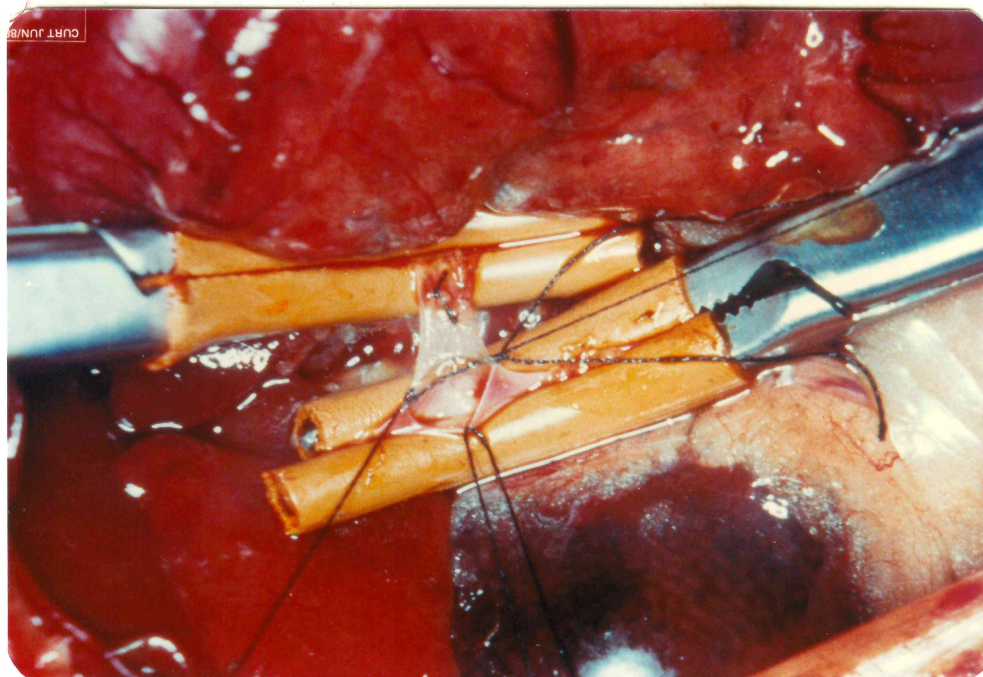


FIGURA 11 - Sutura posterior da anastomose venosa com pontos contínuos terminada. Aumento igual a 10x.

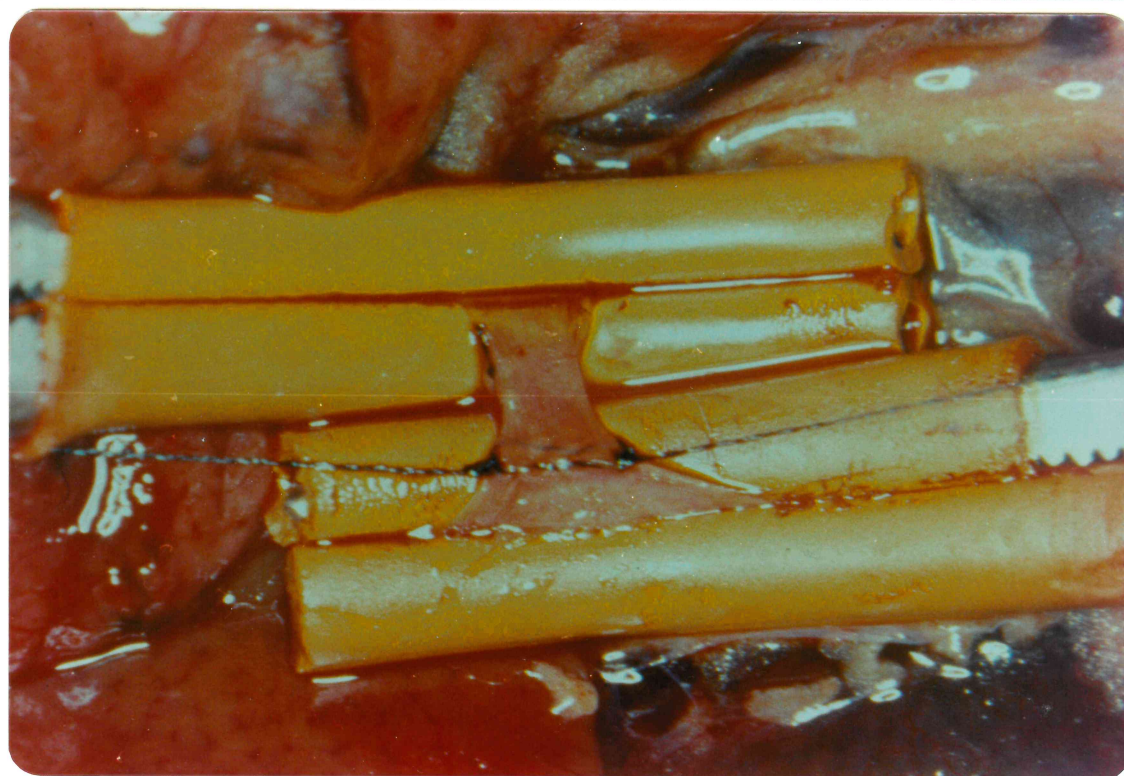


FIGURA 12 - Sutura dos planos anterior e posterior da anastomose venosa concluída. Aumento igual a 10x.

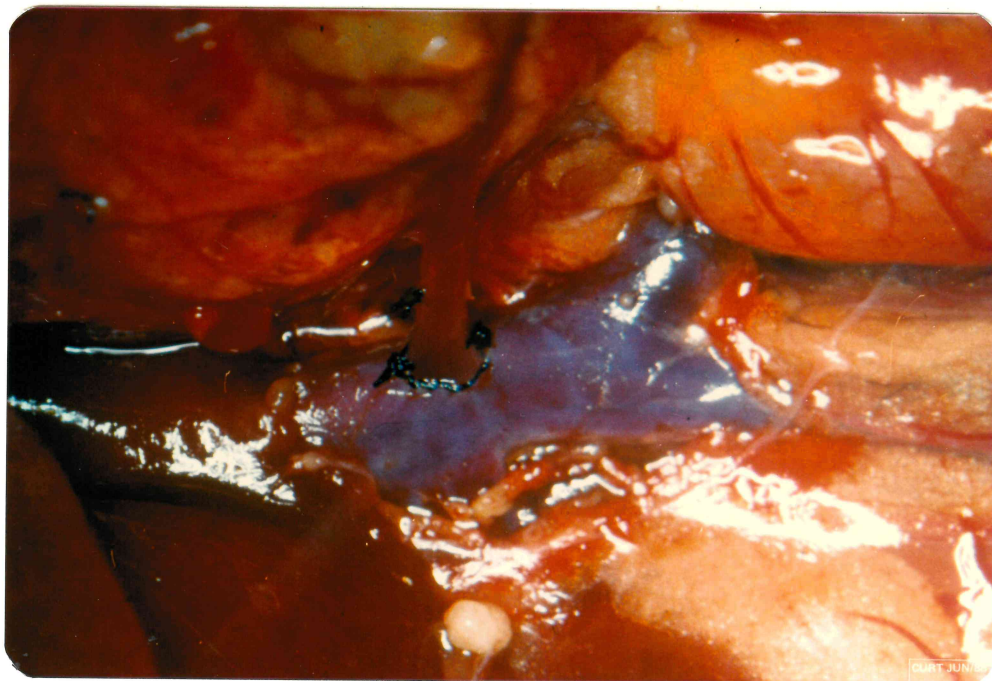


FIGURA 13 - Anastomose porto-cava pérvia e sem estenose. Aumento igual a 10x.

compressão da anastomose venosa com gaze úmida por 2 a 3 minutos. Cessado o sangramento, as alças intestinais eram recolocadas dentro da cavidade peritoneal e cuidadosamente examinadas. Por fim, efetuava-se a síntese da parede abdominal com sutura contínua, em dois planos, e com fio de algodão 3-0.

5.3.2 - Operação simulada

Foi realizada de modo semelhante à cirurgia anteriormente descrita até o tempo cirúrgico correspondente à liberação da veia porta. Em seguida, realizava-se o pinçamento das veias cava caudal e porta pelo período de 17 minutos (FIG. 14), que corresponde ao tempo médio de oclusão destes vasos durante a realização da anastomose vascular.

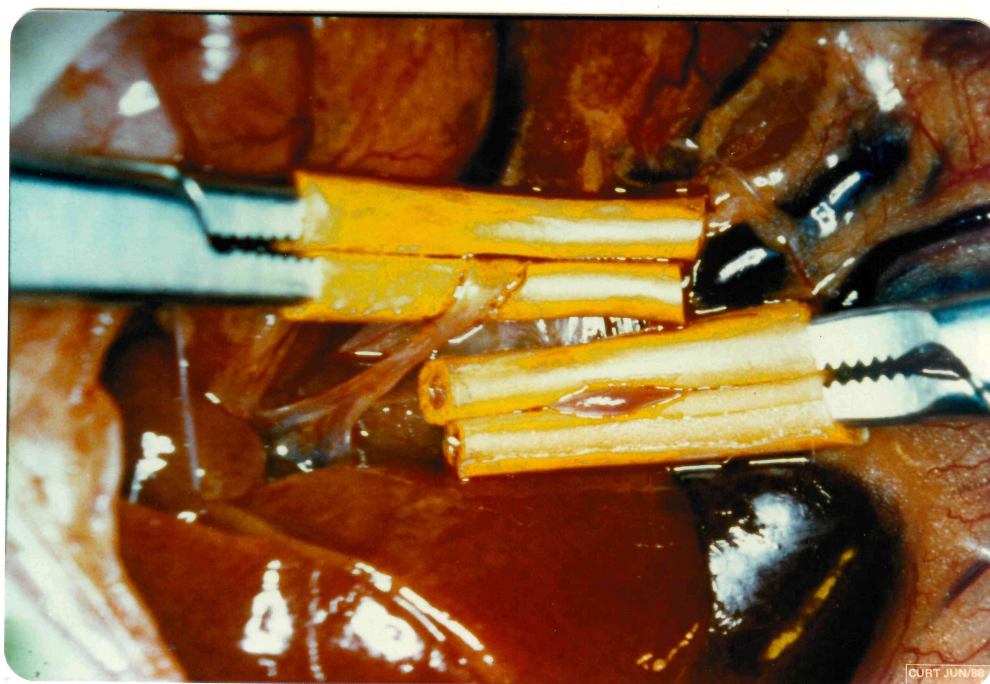


FIGURA 14 - Veias porta e cava caudal pinçadas durante a realização de uma operação simulada. Aumento igual a 6x.

5.4 - Pós-operatório

Terminada a cirurgia, os ratos eram alojados em gaiolas individuais com dieta e água "ad libitum" pelo período de 24 horas. Os animais que sobreviveram ao pós-operatório imediato eram mantidos em gaiolas coletivas permanentes, forradas com raspa de madeira, cuja troca era feita diariamente.

A avaliação clínica dos animais era realizada uma vez ao dia. Observavam-se o aspecto físico, a atividade motora, a ferida cirúrgica e a presença de parasitas na pelagem.

Vinte e quatro horas antes do sacrifício, os ratos eram colocados em gaiolas metabólicas para as determinações da ingestão hídrica, ingestão alimentar e diurese.

Quando o rato se tornava debilitado, era separado em gaiola individual e, em caso de piora do estado geral, efetuava-se o sacrifício seguido de necropsia.

5.5 - Sacrifício dos animais

Para o sacrifício dos animais foi utilizado um recipiente de vidro que continha algodão embebido em éter sulfúrico.

5.6 - Esplenoportografia seriada pós-morte

A esplenoportografia seriada pós-morte foi realizada com a técnica padronizada por MORCELI et alii (1987) no Laboratório de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu - UNESP.

Imediatamente após o sacrifício, realizava-se a tricotomia da parede anterior do abdome do rato. Em seguida, era este colocado em decúbito dorsal sobre papel cartão, para a realização do exame angiográfico.

5.6.1 - Material de contraste radiológico

Em cada grupo experimental, as angiografias foram realizadas em metade dos animais, empregando-se como substância radiopaca Hypaque¹ a 75% e, na outra metade, utilizou-se uma solução baseada na massa de SCHLESINGER (1957). Esta solução foi utilizada anteriormente em trabalho experimental (MORCELI, 1987), e apresenta a seguinte composição: uma mistura de 20 ml de octanol e 30 ml de fenol; 141 gramas de iodeto de potássio; 94 gramas de gelatina; 750 gramas de sulfato de bário (Duplobar^R) e 652 ml de água destilada. Antes de a massa ser utilizada, era aquecida em água morna até tornar-se líquida.

¹ Winthrop Products inc.

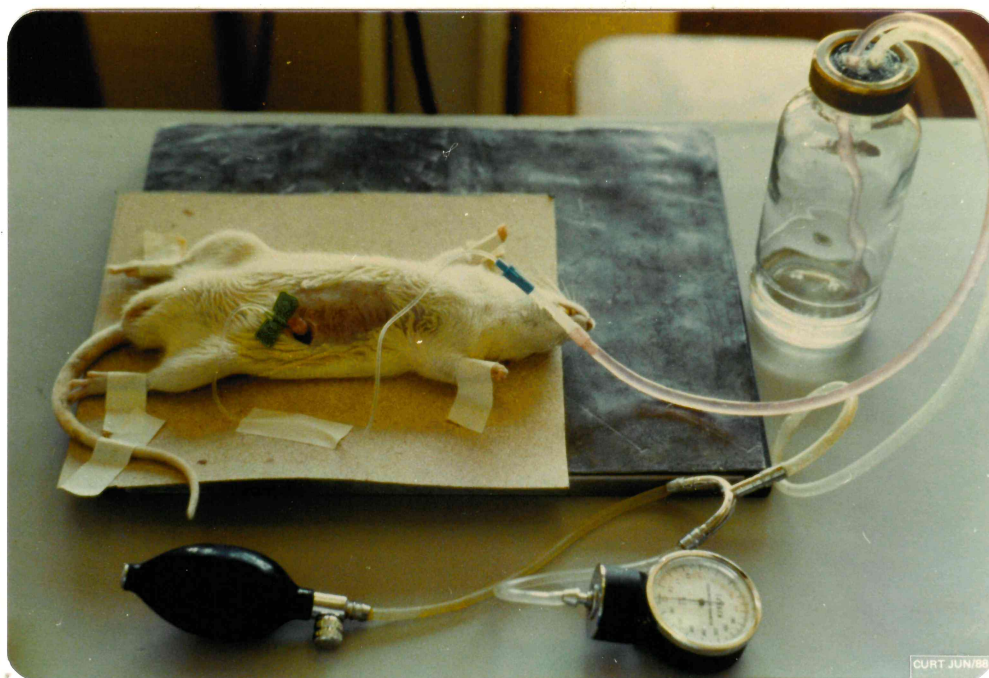


FIGURA 15 - Ilustração do método empregado na realização da esplenoportografia seriada pós-morte.

Não se adicionou formol a este meio de contraste.

5.6.2 - Punção da polpa esplênica

Para melhor exposição do baço, era realizada uma pequena incisão transversa no flanco esquerdo do abdome do rato. Aberta a cavidade peritoneal, o baço era exposto, sem tração ou torção dos vasos do pedículo, e puncionado no sentido do seu eixo maior com um "butterfly"¹ nº 23 (FIG. 15).

¹ Abbott Laboratórios do Brasil.

5.6.3 - Técnica de injeção

Utilizou-se um aparelho injetor usado anteriormente em trabalho experimental por MORCELI (1987). Este aparelho é formado pelos seguintes elementos: manômetro aneróide; pêra para insuflação; sistema tubular em "y" e frasco de soro de 500 ml (FIG. 15). Todo o sistema deste aparelho, inclusive o cateter com a agulha de punção, eram previamente cheios pelo contraste, com o fim de que fossem eliminadas todas as bolhas de ar. Em seguida, fazia-se a injeção do material de contraste sob pressão constante de 20 mm Hg durante 3 e 5 minutos, respectivamente, nos animais dos grupos: controle e anastomose porto-cava.

5.7 - Técnica radiológica

Empregou-se um aparelho de raios X portátil UNIMAX¹, com a seguinte técnica: distância foco-filme - 80 cm; intensidade de corrente - 25 mA; voltagem - 48 kV e tempo de exposição - 0,1 s.

Utilizou-se chassi com écran regular (Kodak) e filme (Kodak) 24x30 cm.

As radiografias foram tiradas em quatro momentos após o início da injeção. No grupo-controle os tempos eram de 30 segundos, 1, 2 e 3 minutos. No grupo anastomose porto-cava eram de 2, 3, 4 e 5 minutos.

Nos três primeiros momentos, as radiografias foram tiradas com projeção anteroposterior e, no último instante, em perfil.

A revelação das radiografias foi feita com máquina de processamento automático de filme².

¹ Fabricado pela SIEMENS.

5.8 - Exame anatomopatológico

5.8.1 - Necropsia

Realizado o exame angiográfico, fazia-se ampla incisão abdominal mediana complementada com toracotomia bilateral. Após exame dos órgãos abdominais e torácicos, o fígado era dissecado e removido com auxílio de lupa binocular com aumento de 4x. Feita a avaliação do peso deste órgão, eram retiradas amostras dos lobos direito, mediano e esquerdo, para exame histológico.

5.8.2 - Exame histopatológico

Os fragmentos do fígado foram fixados em solução de formalina a 10% e processados pelos métodos habituais para estudo em microscopia óptica: inclusão em parafina, cortes de 4 micras de espessura e coloração pela hematoxilina-eosina.

Nos cortes histológicos foram analisados a arquitetura geral do parênquima hepático e a presença, localização e intensidade de atrofia hepatocítica.

A identificação das lâminas foi feita de maneira tal que não permitisse ao investigador reconhecer a que grupo experimental pertencia o exame histológico.

5.9 - Documentação fotográfica

5.9.1 - Fotografia do ato cirúrgico

Para a fotografia das diversas etapas do procedimento cirúrgico, utilizou-se o microscópio D.F. Vasconcelos com adaptador para fotografias e "flash" eletrônico, e câmera Yashica FX-D QUARTZ de 35 mm. No adaptador, a abertura do diafragma era ajustada em 16 e o anel de velocidades do obturador da câmera em "x". O "flash" eletrônico funcionava com carga parcial. O filme empregado foi o "Ektachrome 64-ASA", revelado pelo processo E-6.

5.9.2 - Fotografia das radiografias

As radiografias eram colocadas sobre o negatoscópio em ambiente totalmente escurecido. O campo fotográfico era limitado com uma moldura de papel preto que cobria todo o negatoscópio. Utilizou-se câmera Nikon F-401 de 55 mm com objetiva AF MICRO-NIKKOR 55 mm.

Para fazer cópia em papel utilizou-se o filme "Panatomic-x 32-ASA".

5.9.3 - Fotografia do fígado

Imediatamente após a retirada do fígado, era este imerso em solução fisiológica para a retirada dos coágulos sanguíneos; em seguida era colocado sobre um plástico azul, para que fossem feitas as fotografias.

Empregou-se o seguinte equipamento: mesa copiadora; câmera Yashica FX-D QUARTZ de 35 mm com objetiva Yashica ML de 50 mm; lentes "close-up" com +5 dioptrias de aumento e lâmpadas "fotoflood" de 250 watts.

6 - MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados obtidos das variáveis estudadas foram analisados pelos seguintes métodos estatísticos:

6.1 - Análise de regressão linear

Utilizada para ajustar o peso médio dos animais ao longo do tempo em cada um dos grupos experimentais. Foi calculada a equação de regressão linear e verificada a bondade de seu ajustamento com o cálculo do coeficiente de determinação (r^2), e com a análise de variância de regressão (estatísticas F e p), conforme SNEDECOR & COCHRAN (1980).

6.2 - Teste t para duas amostras independentes

Foi utilizada para verificar diferença entre as médias dos grupos controle e anastomose porto-cava para as variáveis: tempo de cirurgia e tempo de pinçamento da veia porta. Determinou-se a estatística t e seu respectivo nível de significância (p).

6.3 - Fatorial Inteiramente Aleatorizado

Para a análise estatística das variáveis peso do fígado em relação ao peso corporal, diurese, ingestão alimentar e hídrica, foi efetuada a Análise de Variância - Fatorial Inteiramente Aleatorizado (SNEDECOR & COCHRAN, 1980), que possi-

bilitou testar as seguintes hipóteses de nulidade:

- Ho₁) não existe interação entre grupo (Fator A) e tempo (Fator B). Esta hipótese permitiu verificar se o comportamento da variável é análogo nos animais dos grupos controle e anastomose porto-cava ao longo dos três tempos estabelecidos;
- Ho₂) não existe efeito de grupo para o conjunto dos dados, nos animais dos grupos controle e anastomose porto-cava. Esta hipótese permitiu verificar se o tipo de procedimento cirúrgico realizado em cada grupo influi nos valores das variáveis em cada momento estabelecido;
- Ho₃) não existe efeito de tempo para o conjunto dos dados, nos animais dos grupos controle e anastomose porto-cava. Esta hipótese permitiu verificar se o tempo decorrido após o procedimento cirúrgico exerce influência sobre os atributos dos grupos estudados;
- Ho₄) não existe efeito de grupo em cada um dos tempos estabelecidos, separadamente. Esta hipótese verifica se, para cada um dos momentos, existe diferença estatisticamente significativa quando se confrontam os valores dos atributos obtidos nos animais dos grupos experimentais;
- Ho₅) não existe efeito de tempo em cada um dos grupos separadamente. Esta hipótese verifica o comportamento das variáveis estudadas em cada grupo experimental, considerando o tempo decorrido após a cirurgia como causa de variação.

A estatística F, calculada em cada teste, teve seu valor acompanhado do respectivo nível de significância (p), sendo dita significativa (caso em que se rejeitou Ho) quando $p < 0,05$. Neste caso foram efetuados os controles entre pares de médias pelo método de Tukey, calculando-se a diferença mínima significativa.

CAPÍTULO TERCEIRO

RESULTADOS

1 - CONSIDERAÇÕES RELATIVAS AO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

O tempo total de cirurgia nos animais submetidos à anastomose porto-cava foi, em média, de 60 minutos, enquanto nos animais submetidos à operação simulada foi de 45 minutos. O tempo de pinçamento da veia porta durante a realização da anastomose porto-cava foi, em média, de 17 minutos e não diferiu do tempo padrão estabelecido para o pinçamento das veias porta e cava caudal nos animais-controle.

Os resultados da análise estatística referentes ao tempo total de cirurgia e tempo de pinçamento da veia porta, de ambos os grupos experimentais, estão apresentados na TABELA 1. Na TABELA 11 do apêndice, encontram-se registrados os valo-

TABELA 1 - Valores das médias ($\bar{x}$) e desvios-padrões (s) do tempo total de cirurgia (TTC), e tempo de pinçamento da veia porta (TPVP), em minutos.

GRUPOS		TTC	TPVP
G1	$\bar{x}$	45,07	17,00
	s	4,50	
G2	$\bar{x}$	60,58	17,50
	s	8,98	2,3

G1: grupo-controle e G2: grupo anastomose porto-cava.

COMENTÁRIO: o tempo total de cirurgia de G1 é menor que G2 ($t=8,508$; $p < 0,001$). O tempo de pinçamento da veia porta do G2 não difere do padrão constante de G1.

res individuais correspondentes.

2 - EVOLUÇÃO CLÍNICA

2.1 - Mortalidade e observações gerais

2.1.1 - Grupo-Controle

Dos 41 animais utilizados neste grupo, verificaram-se 7 óbitos (17%). Deste total, 4 animais (9,7%) foram desprezados durante o ato cirúrgico em consequência de sangramento no hilo hepático, no tempo cirúrgico correspondente à liberação da veia porta. Do total de 37 ratos que sobreviveram ao procedimento cirúrgico, 3 (8,1%) não foram avaliados até o momento do sacrifício. Um destes animais foi sacrificado no 16º dia do pós-operatório por apresentar quadro clínico caracterizado por progressiva queda do estado geral e otite interna. Os outros dois morreram, respectivamente, no 82º e no 132º dia após a cirurgia, um dos quais apresentava extensa ferida infectada de órbita direita. As infecções da ferida cirúrgica foram freqüentes, mas resolveram-se com os cuidados locais de rotina. Dos 34 animais (82,9%) restantes, 29 foram avaliados até o momento do sacrifício com bom estado de saúde.

2.1.2 - Grupo anastomose porto-cava

Dos 72 animais utilizados neste grupo experimental, ocorreram 40 óbitos (55,5%). Deste total, 14 ratos (19,4%)

foram desprezados durante o procedimento cirúrgico por erros de técnica cirúrgica: sangramento importante no hilo hepático ou através da anastomose venosa; tempo de pinçamento da veia porta prolongado e estenose da anastomose porto-cava. Um animal faleceu durante a indução anestésica, e outros 12 (16,6%) faleceram nas primeiras 24 horas que se seguiram à intervenção cirúrgica. Do total de 45 ratos que sobreviveram ao pós-operatório imediato, 13 (18%) morreram entre o 4º e o 154º dia do pós-operatório. Em seis destes animais, os achados dos exames de necropsia (TABELA 2) foram os seguintes: trombose oclusiva ao nível da anastomose venosa (dois animais); obstrução uretral litiásica (dois animais) e infecção pulmonar (dois animais). Os 32 animais (44,4%) restantes foram estudados até o momento do sacrifício.

Os animais com fístula de Eck, exceto pelo menor tamanho, eram indistinguíveis dos animais do grupo-controle, permanecendo vigorosos e ativos até o momento do sacrifício (FIG. 16). Não foi observada nenhuma alteração no comportamento desses animais, no período pós-operatório, que fosse sugestiva de encefalopatia porto-sistêmica. As infecções da ferida cirúrgica foram freqüentes, mas resolveram-se sem maiores pro-

TABELA 2 - Causas de mortalidade no pós-operatório tardio nos animais do grupo anastomose porto-cava.

CAUSAS	Nº DE RATOS	PORCENTAGEM
Trombose ao nível da anastomose porto-cava	2	15,3%
Obstrução uretral litiásica	2	15,3%
Infecção pulmonar	2	15,3%
Causa ignorada	7	53,8%
TOTAL	13	100,0%

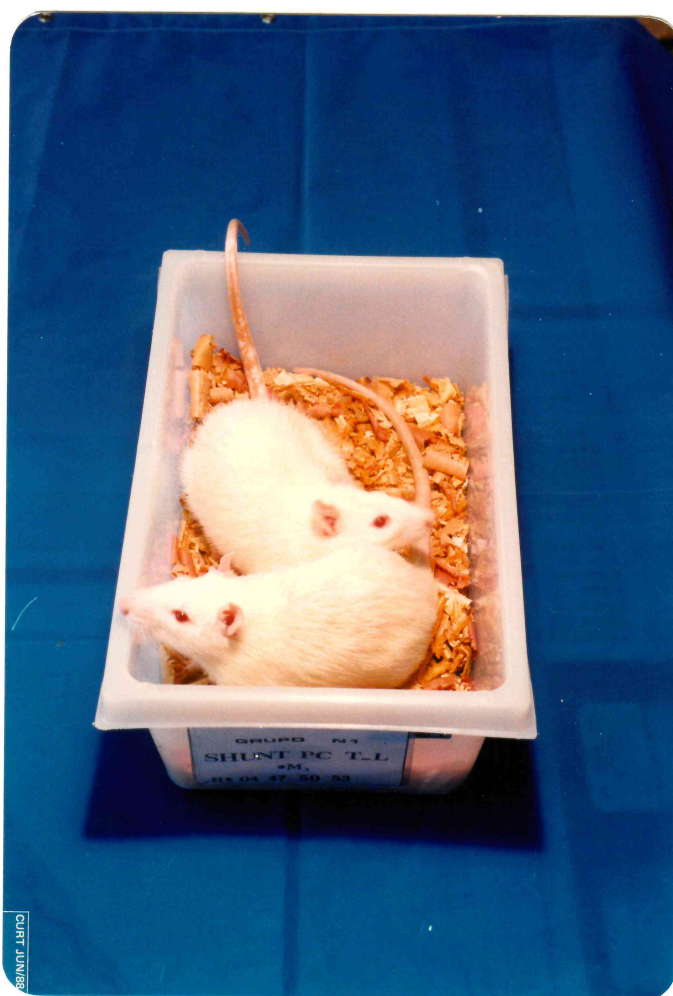


FIGURA 16 - Ratos submetidos à anastomose porto-cava com bom estado de saúde, seis meses após a cirurgia.

blemas, com os cuidados locais habituais. Em um animal verificou-se a existência de hernia incisional e outro apresentou quadro clínico de otite interna no 72º dia do pós-operatório, permanecendo com os sintomas até o momento do sacrifício.

2.2 - Peso corporal

A análise estatística dos valores referentes aos

pesos corpóreos dos animais estudados, encontra-se apresentada na TABELA 3. A FIGURA 17 ilustra a análise estatística por regressão linear. As TABELAS 12 e 13 do apêndice apresentam os valores individuais dos pesos corpóreos utilizados na análise estatística.

Nos animais submetidos à derivação venosa, verificou-se, em média, uma redução de 2,2 g (0,85%) nos seus pesos corpóreos nas primeiras quatro semanas que se seguiram à cirurgia. Neste mesmo período, os animais do grupo-controle tiveram um ganho médio de 85,1 g (38,2%). Após o primeiro mês do pós-operatório, no entanto, os animais com fístula de Eck ganharam peso paralelamente aos seus controles. Ao final dos seis meses, verificou-se um ganho médio de 153,1 g (59,7%) e 257,1 g (115,6%), respectivamente, nos animais dos grupos anastomose porto-cava e controle. Portanto, apesar de os animais-controle apresentarem pesos iniciais menores, chegaram ao final do experimento com pesos maiores que os animais com fístula de Eck.

Em três animais do grupo anastomose porto-cava, observou-se manutenção dos pesos iniciais durante o primeiro mês do pós-operatório. Demonstrou-se, ainda, que 14 animais deste grupo ganharam peso desde o início do experimento, mas em menor proporção que os animais-controle.

2.3 - Ingestão alimentar / 100 g de peso corporal

A ingestão alimentar dos animais submetidos à anastomose porto-cava não diferiu significativamente da verificada nos animais-controle, em cada momento estudado. Contudo, observou-se que, ao final do primeiro mês do pós-operatório, os animais com fístula de Eck apresentaram uma ligeira diminuição da ingestão alimentar em relação aos seus controles.

A TABELA 4 apresenta os valores estatísticos da relação ingestão alimentar/ 100 g de peso corporal (IA/PC), de ambos os grupos experimentais, em cada momento estudado. A FIGURA 18 ilustra estes dados. O QUADRO 1 demonstra os resultados da Análise de Variância com os comentários correspondentes. Na TABELA 15 do apêndice, encontram-se os valores individuais da relação IA/PC, usados na análise estatística.

2.4 - Ingestão hídrica / 100 g de peso corporal

A ingestão hídrica dos animais com fístula de Eck foi significativamente maior que a observada nos animais do grupo-controle nos três momentos estudados. Os valores da ingestão hídrica dos animais-controle não sofreram variação significativa com o tempo, enquanto no grupo anastomose porto-cava verificou-se um aumento relevante com um mês de experimento, em média de 48,2%.

A TABELA 4 apresenta os valores estatísticos da relação ingestão hídrica / 100 g de peso corporal (IH/PC) dos animais estudados. A FIGURA 19 ilustra estes dados. O QUADRO 2 demonstra os resultados da Análise de Variância com os respectivos comentários. Na TABELA 17 do apêndice, estão registrados os valores individuais da relação IH/PC, empregados na análise estatística.

2.5 - Diurese / 100 g de peso corporal

Os animais submetidos à derivação venosa apresentaram volume urinário significativamente maior que os animais-controle, em todos os momentos estudados. A diurese dos animais submetidos à operação simulada não sofreu variação signi-

ficativa ao longo do tempo, enquanto nos animais com fístula de Eck foi significativamente maior, um e seis meses após a cirurgia.

A TABELA 4 apresenta os valores estatísticos da relação diurese / 100 g de peso corporal, de ambos os grupos experimentais, em cada momento estudado. A FIGURA 20 ilustra estes dados. O QUADRO 3 demonstra os resultados da Análise de Variância com os comentários correspondentes. Na TABELA 19 do apêndice estão registrados os valores individuais da relação D/PC, usados na análise estatística.

TABELA 4 - Valores das médias ($\bar{x}$), desvios-padrões (s) e coeficientes de variação (CV) dos atributos submetidos à análise de variância, de ambos os grupos experimentais.

	GRUPO CONTROLE				GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA			
	Mo	M1	M2	M3	Mo	M1	M2	M3
$\bar{x}$	10,84	10,64	7,99	5,43	14,24	12,60	9,36	6,99
IA/PC s	4,0	2,8	2,5	1,2	3,2	2,8	3,0	1,4
CV	36,9	26,4	32,5	22,4	22,5	22,8	32,6	20,1
$\bar{x}$	14,06	12,29	9,19	7,72	20,44	30,30	15,33	15,49
IH/PC s	3,6	3,0	2,7	3,1	2,4	10,2	5,3	6,6
CV	25,7	25,1	29,9	40,6	11,8	33,6	34,6	43,2
$\bar{x}$	1,85	1,92	1,37	1,64	2,29	7,63	3,85	7,77
D/PC c	1,2	0,8	0,8	0,7	1,2	6,9	1,7	5,7
CV	65,2	46,5	65,5	44,8	55,7	91,1	46,4	73,8
$\bar{x}$		4,01	4,14	3,6		3,72	3,20	3,49
PF/PC s		0,4	0,5	0,3		0,5	0,4	0,6
CV		10,2	13,5	10,6		15,8	14,0	18,2

Mo, M1, M2 e M3: momentos das determinações dos atributos estudados no início, um, três e seis meses de experimento, respectivamente; IA/PC: ingestão alimentar por 100 gramas de peso corporal, expressa em percentagem; IH/PC: ingestão hídrica por 100 gramas de peso corporal, expressa em percentagem; D/PC: diurese por 100 gramas de peso corporal, expressa em percentagem; PF/PC: relação entre o peso do fígado e peso corporal, expressa em percentagem.

TABELA 3 - Valores das médias ($\bar{x}$) e desvios-padrões (s) dos pesos corpóreos, expressos em gramas, dos animais do grupo-controle (GI) e grupo anastomose porto-cava

GRUPOS	Po	P1	P2	P3	P4	P5	P6
GI ($\bar{x}$)	222,3	307,4	348,3	383,6	453,3	462,5	479,4
GI (s)	43,6	52,2	24,5	27,0	53,4	46,9	47,5
GII ($\bar{x}$)	256,2	254,0	282,7	317,9	361,4	392,9	409,3
GII (s)	55,1	50,7	61,5	68,0	100,7	94,7	96,5

Po, P1, P2, P3, P4, P5 e P6: pesos corporais um, dois, três, quatro, cinco e seis meses após a realização da cirurgia, respectivamente.

COMENTÁRIO: Para o peso inicial (Po) - $t = 2,631$; $p < 0,02$, (GI < GII).

No final do experimento (GI > GII).

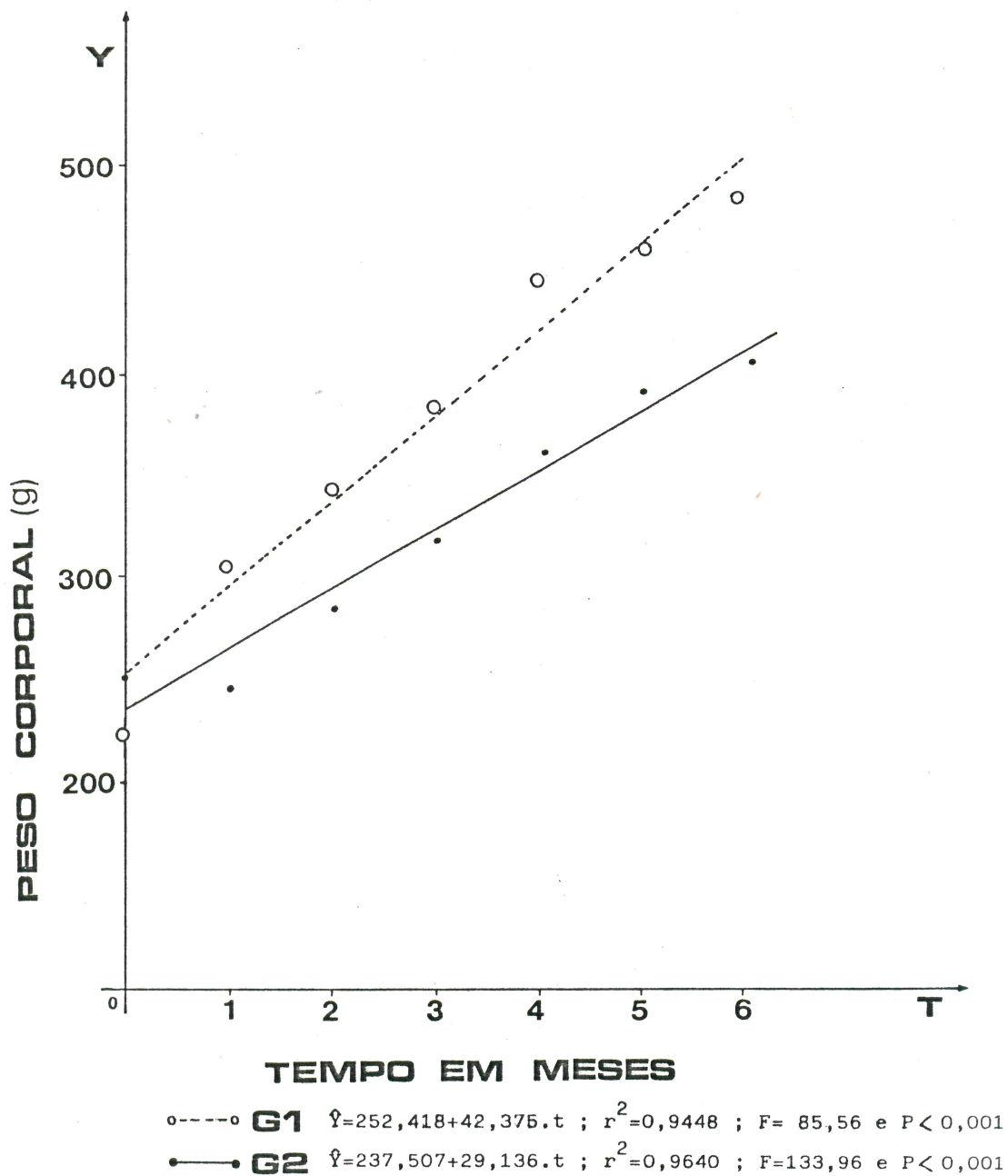


FIGURA 17 - Análise estatística por uma regressão linear dos valores referentes aos pesos corpóreos dos animais dos grupos controle (G1) e anastomose porto-cava (G2), nos seis momentos estudados.

QUADRO 1 - Análise de Variância Inteiramente Aleatorizado para a relação ingestão alimentar/ 100 gramas de peso corporal. Hipótese testada, estatística (F), nível de significância (p) e comentário.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIO
Interação entre tratamento e tempo	F _{calc} = 0,44 p > 0,50	Não se verificou interação significativa entre tratamento e tempo. O comportamento dos dois grupos pode ser aceito como análogo ao longo do tempo.
Efeito de tratamento para o conjunto dos tempos	F _{calc} = 8,34 p < 0,05	G1 < G2
Efeito de tempo para o conjunto dos tratamentos.	F _{calc} = 17,13 (Início=1 mês) > 3 meses > 6 meses. P < 0,01	
Efeito de tratamento em:		Início: G1 < G2 1 mês: G1 = G2 3 meses: G1 = G2 6 meses: G1 = G2
Efeito de tempo em:	G1: (início=1 mês) > 3 meses ≥ 6 meses G2: (início=1 mês) > 3 meses ≥ 6 meses	

G1: Grupo-Controle e G2: Grupo Anastomose Porto-Cava.

COMENTÁRIO BIOLÓGICO: A ingestão alimentar dos ratos com fístula de Eck não diferiu significativamente da verificada nos animais do grupo-controle, em cada momento estudado.

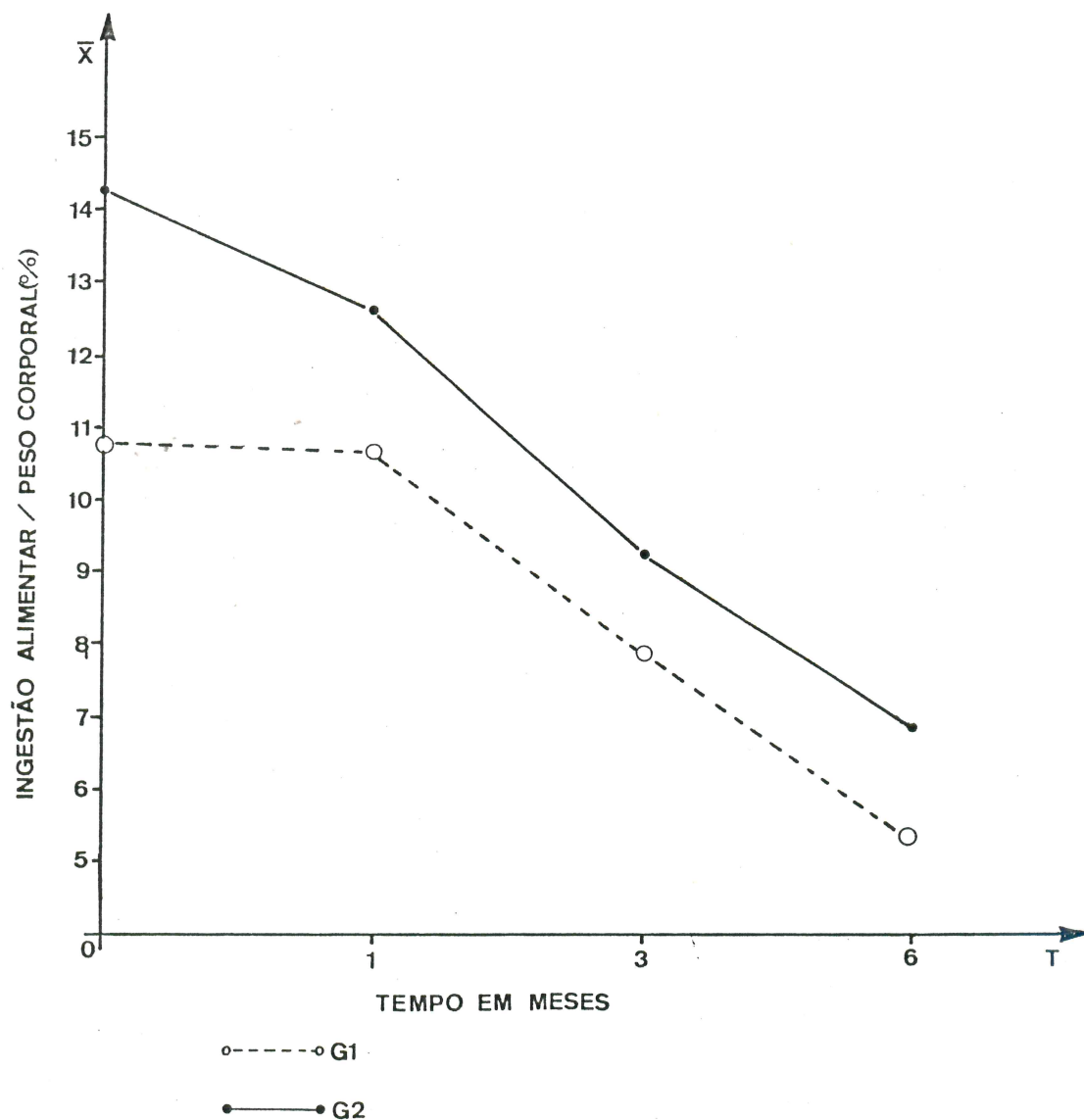


FIGURA 18 - Comparação entre os valores médios da relação ingestão alimentar/ 100 g de peso corporal ($\bar{x}$) do grupo-controle (G1) e grupo anastomose por-to-cava (G2), em função do tempo (T).

QUADRO 2 - Análise de Variância Inteiramente Aleatorizado para a ingestão hídrica/ 100 gramas de peso corporal. Hipótese testada, estatística (F), nível de significância (p) e comentário.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIO
Interação entre tratamento e tempo	F _{calc} = 4,61 p < 0,05	Existe interação significativa entre tratamento e tempo.
Efeito de tratamento para o conjunto dos tempos	F _{calc} = 52,58 p < 0,01	G1 < G2
Efeito de tempo para o conjunto dos tratamentos	F _{calc} = 11,90 p < 0,01	(3 meses=6 meses) < início Início < 1 mês
Efeito de tratamento em:		Início: G1 < G2 1 mês: G1 < G2 3 meses: G1 < G2 6 meses: G1 < G2
Efeito de tempo em:	G1: não existe diferença significativa. G2: (3 meses=6 meses) < início < 1 mês	

G1: Grupo-Controle e G2: Grupo Anastomose Porto-Cava.

COMENTÁRIO BIOLÓGICO: A ingestão hídrica dos animais-controle foi menor que a observada nos animais submetidos à anastomose porto-cava, nos três momentos estudados. Os animais do grupo-controle não apresentaram variação na ingestão hídrica ao longo do experimento.

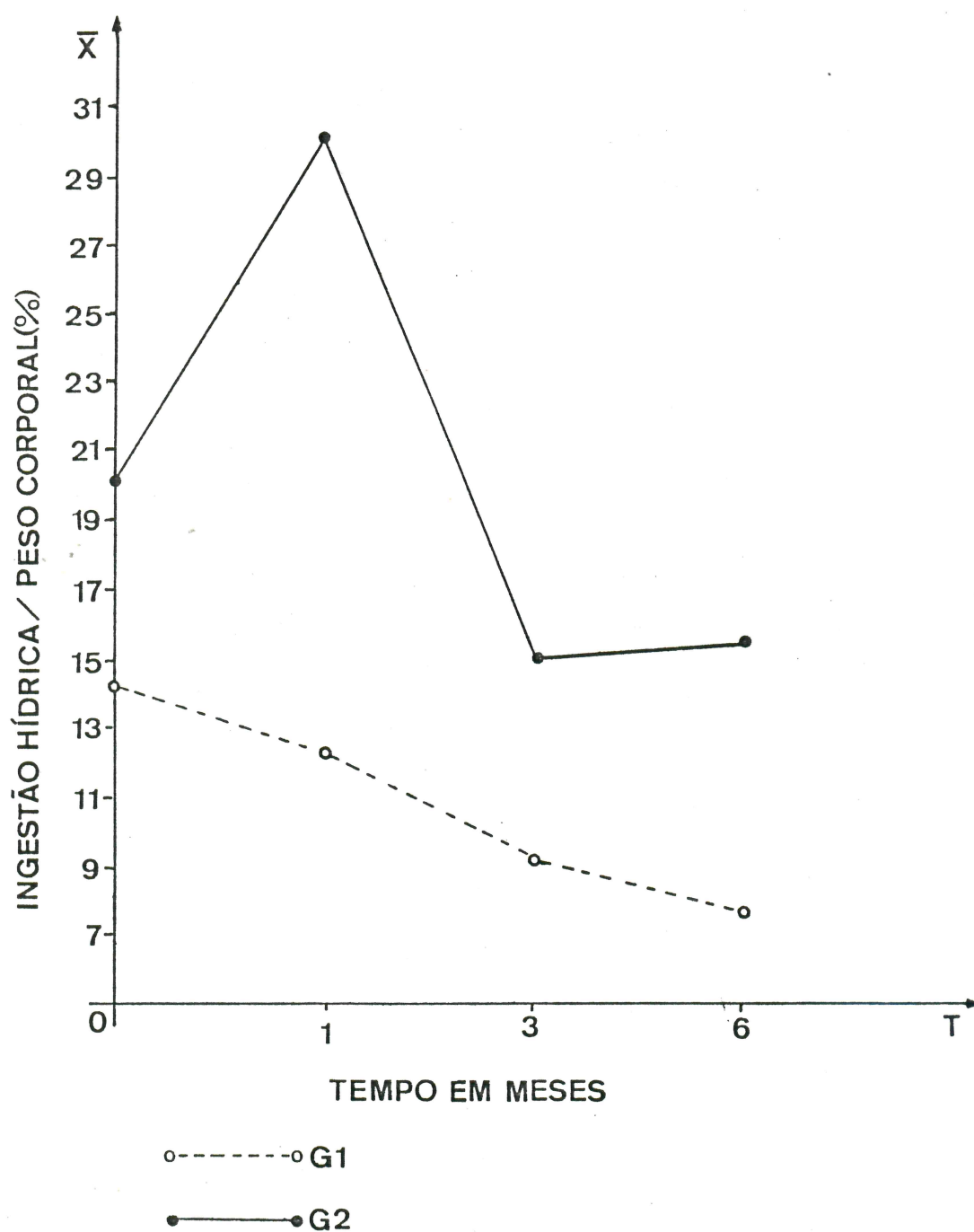


FIGURA 19 - Comparação entre os valores médios da relação ingestão hídrica/ 100 g de peso corporal ($\bar{x}$) do grupo-controle (G1) e grupo anastomose porto-cava (G2), em função do tempo (T).

QUADRO 3 - Análise de Variância Inteiramente Aleatorizado para a diurese/ 100 gramas de peso corporal. Hipótese testada, estatística (F), nível de significância (p) e comentário.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIO
Interação entre tratamento e tempo	F _{calc} = 2,62 0,05 < p < 0,10	Existe tendência à interação entre tratamento e tempo.
Efeito de tratamento para o conjunto dos tempos	F _{calc} = 19,37 p < 0,01	G1 < G2
Efeito de tempo para o conjunto dos tratamentos	F _{calc} = 2,81 p < 0,05	No conjunto dos tratamentos foi verificado diferença entre os tempos com valores maiores em 1 mês e 6 meses.
Efeito de tratamento em:		Início: G1=G2 1 mês: G1 < G2 3 meses: G1 ≤ G2 6 meses: G1 < G2
Efeito de tempo em:	G1: não se verificou diferença significativa. G2: (início=3 meses) < (1 mês=6 meses).	

G1: Grupo-Controle e G2: Grupo Anastomose Porto-Cava.

COMENTÁRIO BIOLÓGICO: Os ratos com anastomose porto-cava apresentaram diurese significativamente maior que os animais-controle, em todos os momentos estudados. O volume urinário dos animais submetidos à operação simulada não sofreu variação ao longo do experimento.

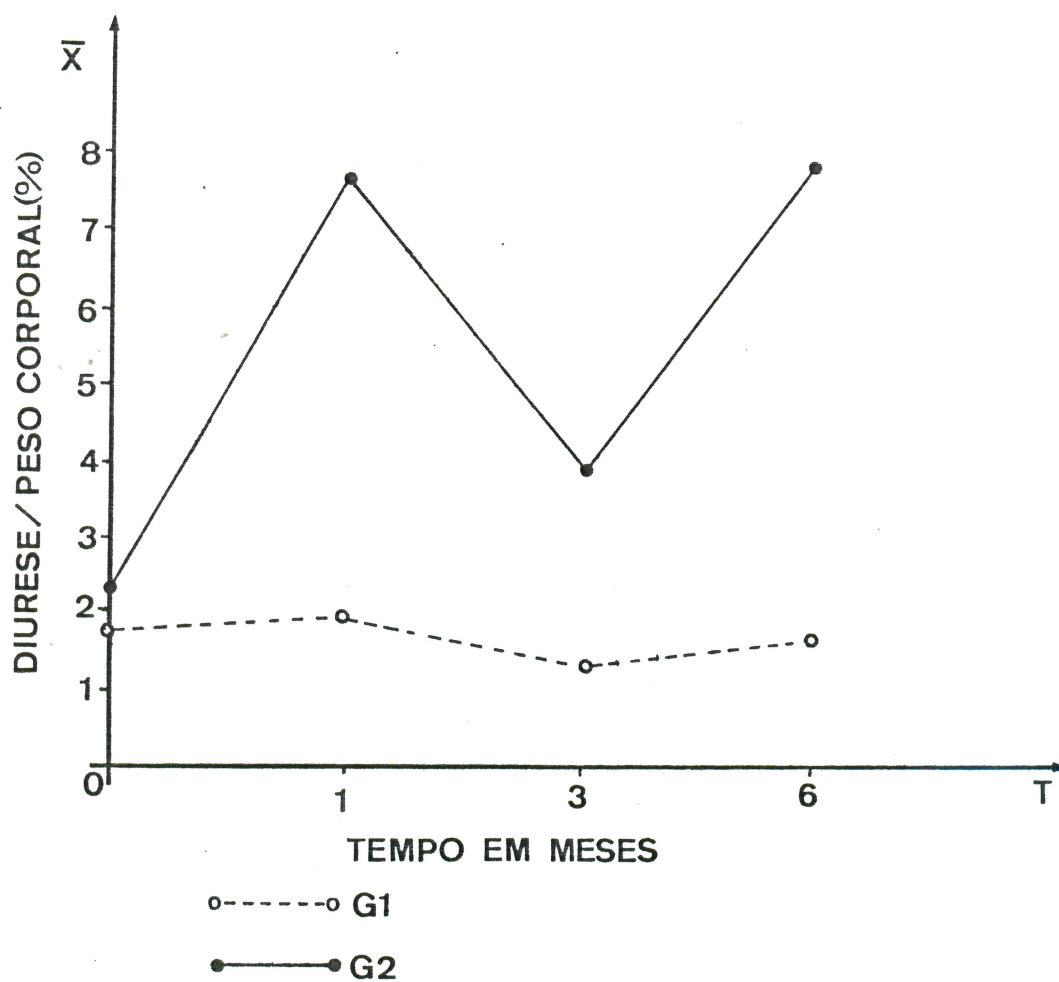


FIGURA 20 - Comparação entre os valores médios da relação diurese/ 100 g de peso corporal ($\bar{x}$) do grupo-controle (G1) e grupo anastomose porto-cava (G2), em função do tempo (T).

3 - ESPLENOPORTOGRAFIA SERIADA PÓS-MORTE

As esplenoportografias foram realizadas em 51 animais, 27 dos quais pertenciam ao grupo anastomose porto-cava, e os demais ao grupo-controle.

A FIGURA 21 mostra uma série de esplenoportografias pós-morte de ambos os grupos experimentais, em cada momento estudado.

3.1 - Grupo-Controle

Nas esplenoportografias em que foi utilizado Hypaque a 75%, houve enchimento homogêneo pelo material de contraste de todas as tributárias do sistema venoso porta (FIG. 22). Quando se usou a massa de Schlesinger, observou-se que os pequenos ramos do sistema venoso esplenoporta eram mais dificilmente opacificados (TABELA 5).

Os ramos portais intra-hepáticos tiveram enchimento e distribuição normais. O diâmetro e o comprimento médios da veia porta nas esplenoportografias, em projeção anteroposterior, com o tempo de um minuto após a injeção do contraste, foram de 2,7 e 10 milímetros, respectivamente (TABELA 20 do apêndice).

Neste grupo, não se evidenciou opacificação de vasos colaterais no território venoso esplâncnico.

Um exame foi prejudicado devido à transfixação do baço pela agulha de injeção e subsequente extravasamento do material de contraste na cavidade peritoneal.

A FIGURA 23 ilustra a esplenoportografia seriada pós-morte de um rato com identificação das principais tributárias do sistema venoso porta, de acordo com a NOMINA anatomica veterinaria (1973).

3.2 - Grupo anastomose porto-cava

Os achados das esplenoportografias dos animais deste grupo experimental encontram-se demonstrados na TABELA 6.

Dos 26 exames angiográficos analisados neste grupo, em 15 (57,6%) a anastomose porto-cava encontrava-se pérvia, sem estenose e evidências de qualquer tipo de circulação colateral (FIG. 24). Comprovou-se estenose de grau variável da anastomose venosa em 7 exames (26,9%), os quais apresentaram um ou mais dos seguintes achados: pouco enchimento pela substância de contraste da veia cava caudal; dilatação das veias do sistema esplâncnico, principalmente das veias porta, lienal e mesentérica cranial; pequeno diâmetro da veia cava caudal ao nível da anastomose e presença de circulação colateral (FIGURAS 26 e 27). Em 4 esplenoportografias (15,3%), demonstrou-se oclusão da anastomose porto-cava, uma aos três meses e três após seis meses de cirurgia, respectivamente (FIG. 29).

Demonstrou-se desenvolvimento de circulação colateral em 6 esplenoportografias (23%), nas quais a anastomose porto-cava encontrava-se estenosada (2 exames) ou ocluída (4 exames). Quanto ao tipo de circulação colateral, detectou-se vasos colaterais porto-sistêmicos em todas as seis angiografias e em apenas um exame verificou-se a formação de vasos colaterais porto-hepáticos. O fluxo venoso hepatofugal estabeleceu-se através dos seguintes vasos colaterais: veias tortuosas partindo da região da veia gástrica esquerda em direção do fundo gástrico e parte inferior do es fago (FIG. 27); veias varicosas perigástricas para a veia adrenal esquerda e daí para as veias renal esquerda e cava caudal (FIG. 30) e veia umbilical para as veias subcutâneas abdominotor cicas (TABELA 7). O fluxo venoso hepatopetal desenvolveu-se por meio das veias varicosas perigástricas para os ramos portais intra-hepáticos (FIG. 32).

TABELA 7 - Tipos de circulação colateral demonstrados nas esplenoportografias dos animais submetidos à anastomose porto-cava.

<u>CIRCULAÇÃO COLATERAL HEPATOFUGAL: (87,5%)</u>	
	<u>n (%)</u>
*varizes gastroesofágicas	3(37,5)
*veia adrenal esquerda para a veia renal esquerda	3(37,5)
*veia umbilical para as veias subcutâneas abdominotorácicas	1(12,5)
<u>CIRCULAÇÃO COLATERAL HEPATOPETAL: (12,5%)</u>	
*veias varicosas perigástricas para os ramos portais intra-hepáticos	1(12,5)

Nos exames radiológicos em que se demonstrou oclusão da anastomose porto-cava, a rede de vasos colaterais porto-sistêmicos foi mais exuberante.

No que se refere às repercussões clínicas e anatomopatológicas do desenvolvimento de vasos colaterais para os ratos com fístula de Eck, verificou-se que os efeitos clínicos e morfológicos do desvio do sangue portal do fígado foram evitados ou minimizados nos animais que apresentaram oclusão da anastomose venosa e formação de circulação colateral hepatofugal. O mesmo sucedeu no rato com oclusão da anastomose porto-cava e desenvolvimento de circulação colateral hepatopetal.

Nas angiografias consideradas normais, as médias dos diâmetros da veia cava caudal na projeção de perfil, acima, ao nível e abaixo da anastomose, foram de 6,0, 4,8 e 5,4 milímetros, respectivamente (TABELA 21 do apêndice).

Quanto ao tipo de material de contraste utilizado nas esplenoportografias dos animais com anastomose porto-cava, não foram observadas diferenças nos exames radiológicos realizados com Hypaque a 75% e massa de Schlesinger.

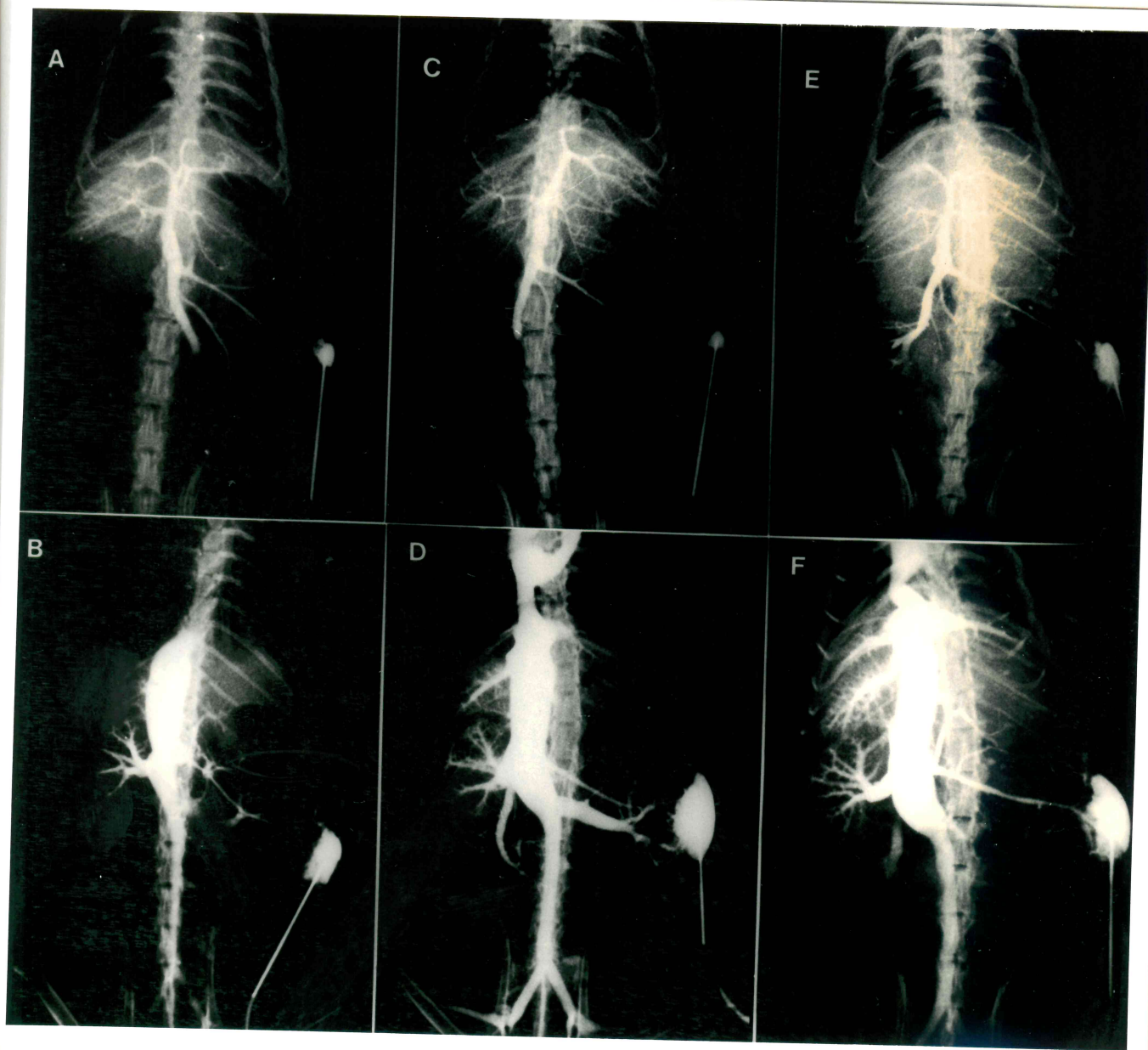


FIGURA 21 - Esplenoportografias pós-morte dos ratos de ambos os grupos experimentais, em todos os momentos estudados. A (rato nº 92), C (rato nº 31) e E (rato nº 23): grupo-controle, respectivamente, um, três e seis meses após a operação simulada; B (rato nº 77), D (rato nº 100) e F (rato nº 12): grupo anastomose porto-cava, respectivamente, um, três e seis meses após a cirurgia. Excetuando-se a angiografia esplenoporta D, a qual foi realizada com massa de Schlesinger, as demais foram feitas com Hypaque a 75%. Não se verificou opacificação de vasos colaterais nas esplenoportografias dos ratos com fístula de Eck.

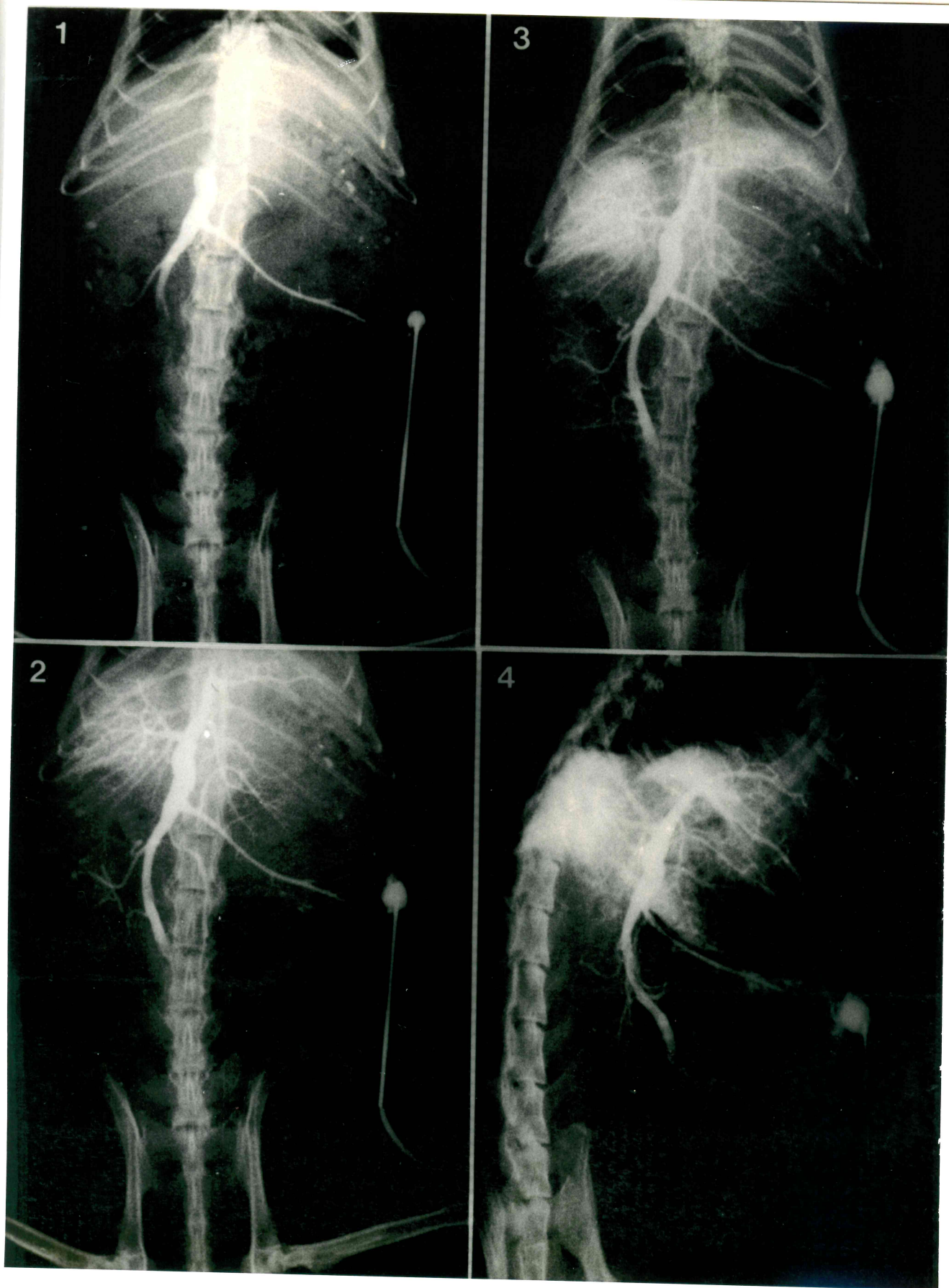


FIGURA 22 - Esplenoportografia seriada pós-morte do rato nº 37 do grupo-controle, com Hypaque a 75%, seis meses após a operação simulada. Observa-se rápida passagem do material de contraste para as tributárias do sistema venoso porta e ramos portais intra-hepáticos, permanecendo pequena quantidade na polpa esplênica.

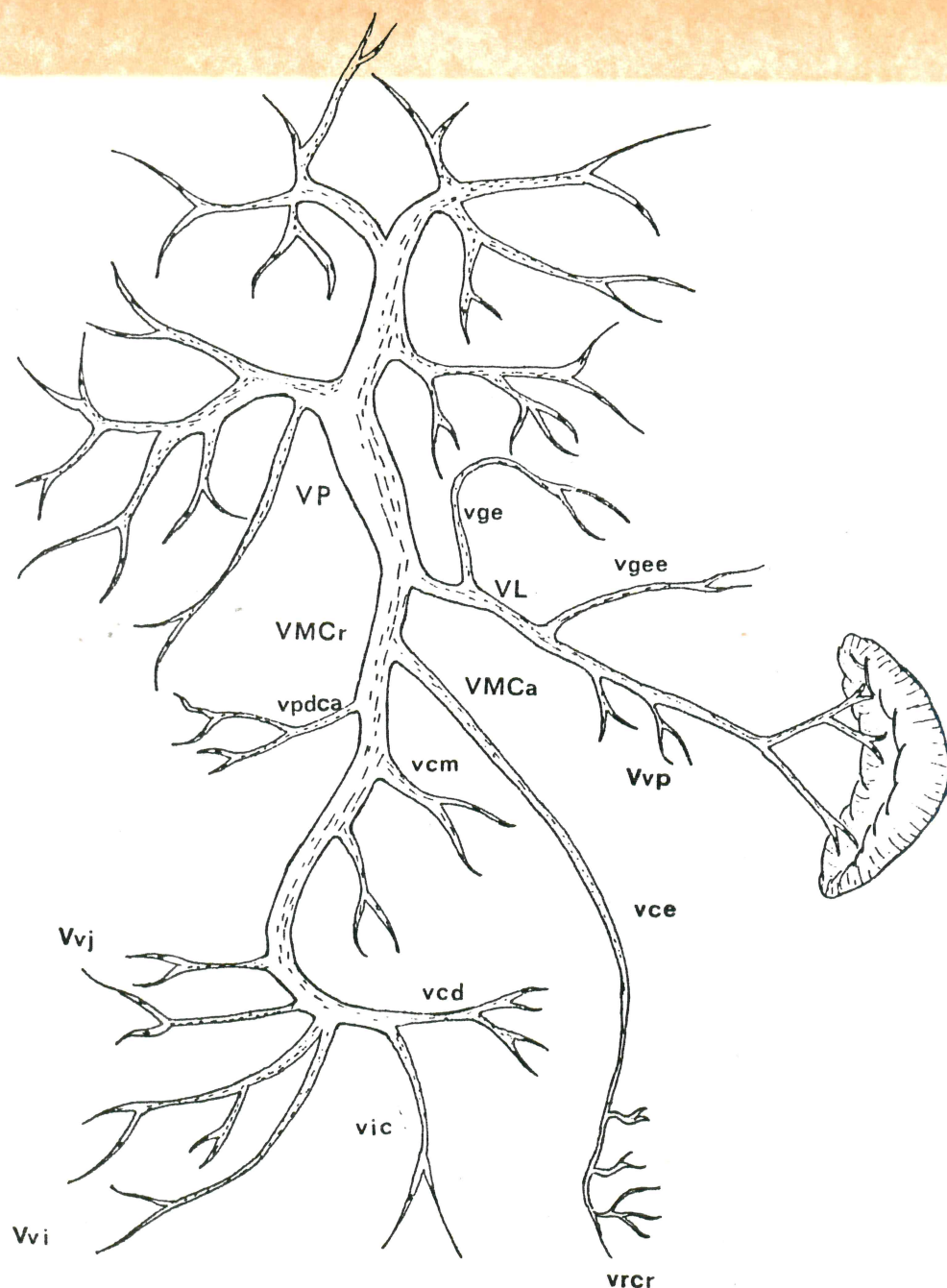


FIGURA 23 - Desenho esquemático da esplenoportografia pós-morte de um rato, com identificação das tributárias do sistema venoso porta. VP: veia porta; VL: veia lienal; Vvp: veias pancreáticas; vgee: veia gastroepiplóica esquerda; vge: veia gástrica esquerda; VMCr: veia mesentérica cranial; vcd: veia cólica direita; vic: veia ileocólica; Vvj: veias jejunais; Vvi: veias ileais; vcm: veia cólica média; vpdca: veia pancreaticoduodenal caudal; VMCa: veia mesentérica caudal; vce: veia cólica esquerda e vrcr: veia retal cranial.

TABELA 5 - Tributárias do sistema venoso porta que foram opacificadas nas esplenoportografias realizadas com Hypaque a 75% (H) e massa de Schlesinger (mS) nos animais do grupo-controle.

Rato	M	CR	VP	VL	vge	vgee	vvp	VMCr	vpdca	vcm	Vvj	Vvi	vic	vcd	VMCa	vce	vrcr
92	1	H	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
72*	1	H															
89	1	H	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	+	+
93	1	H	+	+	+	+											
97	1	mS	+	+	+	+	+	+	+							+	+
94	1	mS	+	+	+	+	+	+	+	+						+	+
95	1	mS	+	+	+	+	+	+	+								
96	1	mS	+	+	+	+	+	+	+								
87	2	H	+	+	+	+	+	+	+	+				+	+	+	+
7	2	H	+	+	+	+	+	+	+								
28	2	H	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+
31	2	H	+	+	+	+	+	+	+	+							
69	2	mS	+	+	+	+	+	+	+	+							
61	2	mS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
64	2	mS	+	+	+	+	+	+	+	+							
68	2	mS	+	+	+	+	+	+	+	+						+	+
37	3	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	3	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
35	3	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
49	3	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63	3	mS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
34	3	mS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
43	3	mS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
55	3	mS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

M: Momentos em que foram realizadas as angiografias com um (M1), três (M2) e seis (M3) meses de experimento; CR: contraste radiológico; VP: veia porta; VL: veia lienal; vge: veia gástrica esquerda; vgee: veia gastroeiploica esquerda; Vvp: veias pancreáticas; VMCr:veia mesentérica cranial; vpdca: veia pancreaticoduodenal caudal; vcm: veia cólica média; Vvj: veias jejunais; Vvi: veias ileais; vic: veia ileocólica; vcd: veia cólica direita; VMCa: veia mesentérica caudal; vce: veia cólica esquerda e vrcr: veia retal cranial; (*): exame prejudicado em consequência do extravasamento de contraste na cavidade peritoneal.

TABELA 6 - Achados radiológicos das esplenoportografias dos animais do grupo anastomose porto-cava, realizadas com Hypaque a 75% (H) e massa de Schlesinger (MS).

Rato	Sacrifício (meses)	Contraste radiológico	Estado da anastomose		circulação colateral
			pérvia	estenose oclusão	
77	1	H	+		
58	1	H	+	+	
75	1	H	+		
76*	1	H			
88	1	MS	+		
57	1	MS	+		
81	1	MS	+	+	+
83	1	MS	+	+	+
102	3	H	+	+	
14	3	H	+		
17	3	H	+		
24	3	H		+	+
85	3	H	+	+	
98	3	H	+	+	
97	3	MS	+		
52	3	MS	+		
56	3	MS	+		
84	3	MS	+		
100	3	MS	+		
12	6	H	+		
26	6	H	+		
33	6	H		+	+
39	6	H		+	+
47	6	MS	+		
44	6	MS	+		
48	6	MS		+	+
86	6	MS	+		
n(%)	27		22(81,4%)	7(25,9%)	4(14,8%)
					6(3,7%)

(*): O exame angiográfico do rato de nº 76 foi prejudicado em consequência do extravasamento de contraste na cavidade peritoneal.



FIGURA 24 - Esplenoportografia seriada pós-morte do rato nº 12 do grupo anastomose porto-cava, com Hypaque a 75%, seis meses após a cirurgia. A anastomose venosa se encontra pérvia, sem estenose e evidências de qualquer tipo de circulação colateral. Observa-se rápida passagem do material de contraste do sistema venoso porta para o sistema venoso cava, permanecendo pequena quantidade na bolsa esplênica.

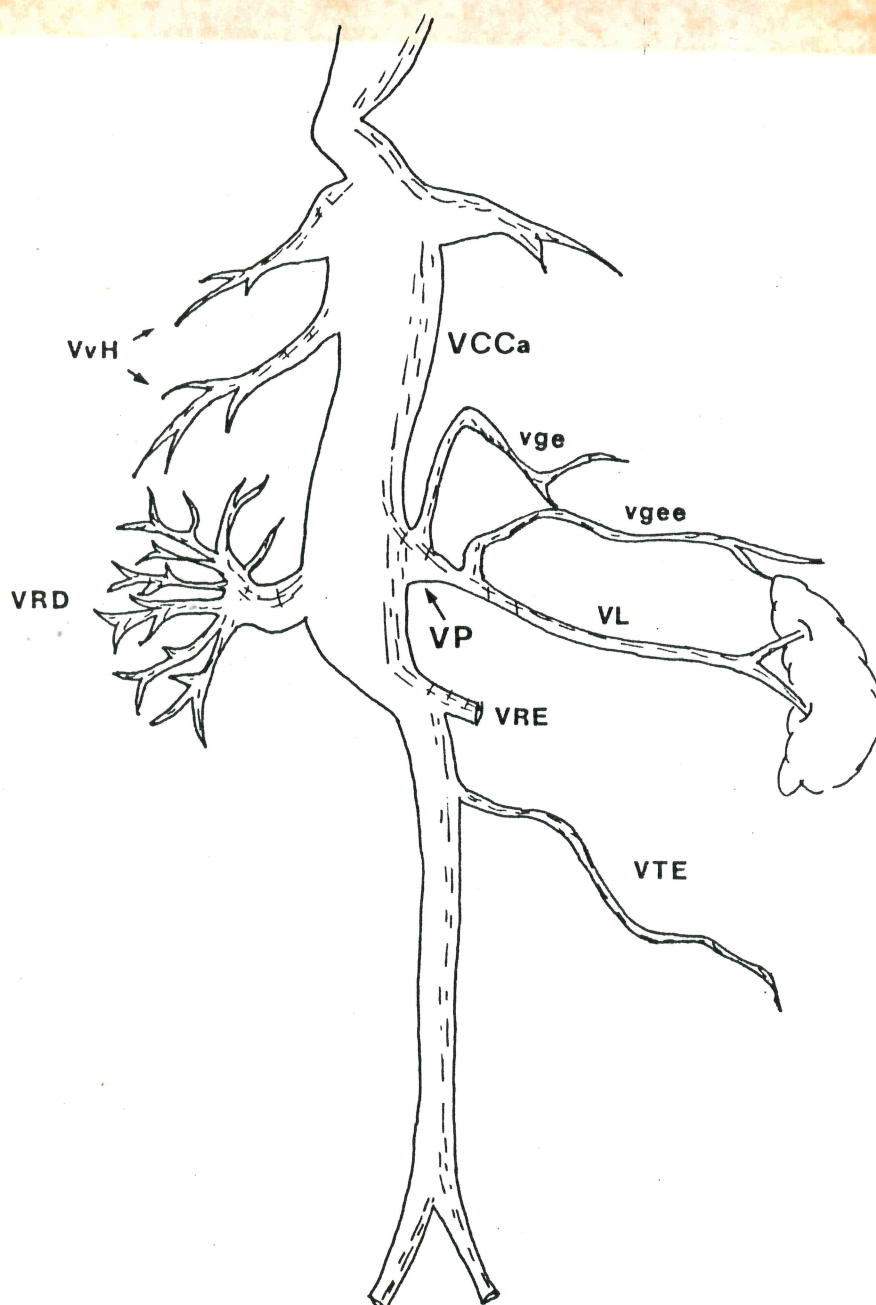


FIGURA 25 - Desenho esquemático da esplenoportografia pós-morte referente à FIGURA 25, com identificação das tributárias dos sistemas venosos porta e cava. VP: veia porta; VL: veia lienal; vgee: veia gastroepiplóica esquerda; vge: veia gástrica esquerda; VCCa: veia cava caudal; VTE: veia testicular esquerda; VRE: veia renal esquerda; VRD: veia renal direita e VvH: veias hepáticas.

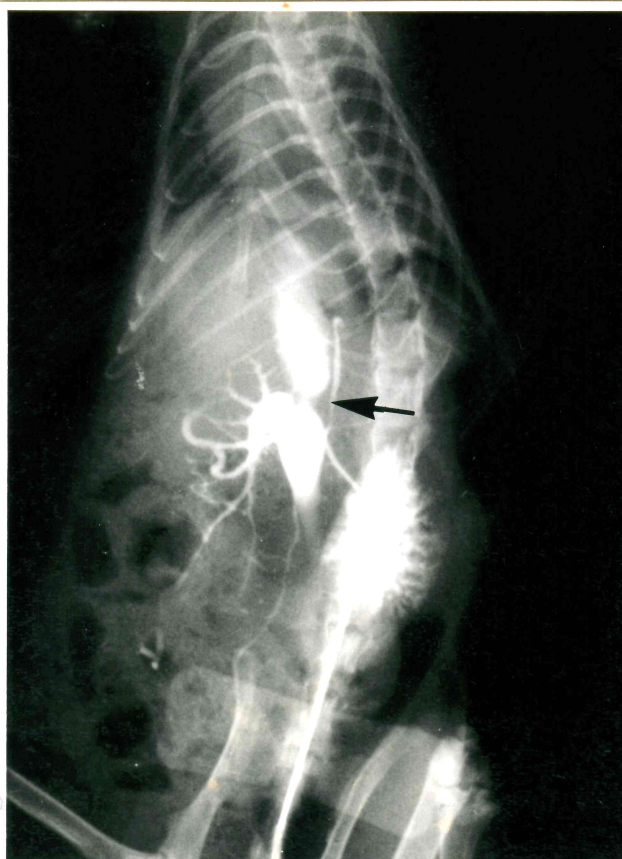


FIGURA 26 - Esplenoportografia pós-morte do rato nº 58 do grupo anastomose porto-cava, com Hypaque a 75%, um mês após a cirurgia. Verifica-se estenose da anastomose venosa (seta preta), a qual é caracterizada pelos seguintes achados: pequeno diâmetro da veia cava caudal ao nível da anastomose porto-cava, dilatação das veias do sistema esplênico e pouco enchimento pelo contraste da veia cava caudal. Não houve opacificação de circulação colateral.

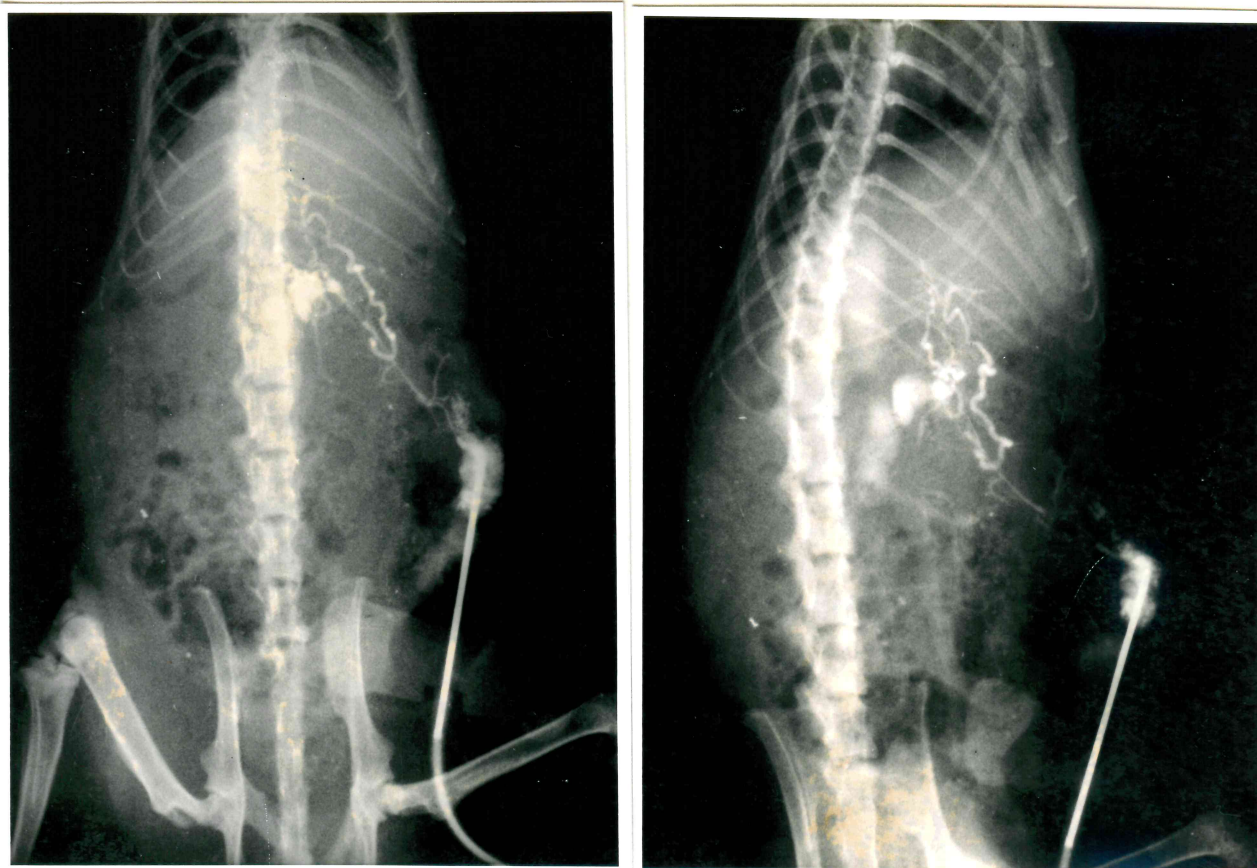


FIGURA 27 - Esplenoportografia seriada pós-morte do rato nº 83 do grupo anastomose porto-cava com massa de Schlesinger, um mês após a cirurgia. Demonstra-se estenose da anastomose venosa, com pouco enchimento por material de contraste da veia cava caudal e opacificação de varizes esofagogástricas na fotomacrografia, em perfil.

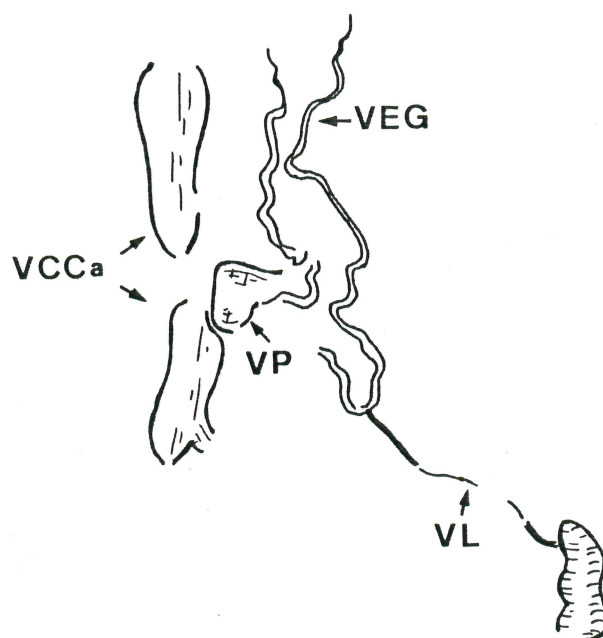


FIGURA 28 - Desenho esquemático da esplenoportografia pós-morte referente à FIGURA 28, com identificação das estruturas vasculares. VP: veia porta; VL: veia lienal; VEG: varizes esofagogástricas e VCCa: veia cava caudal.

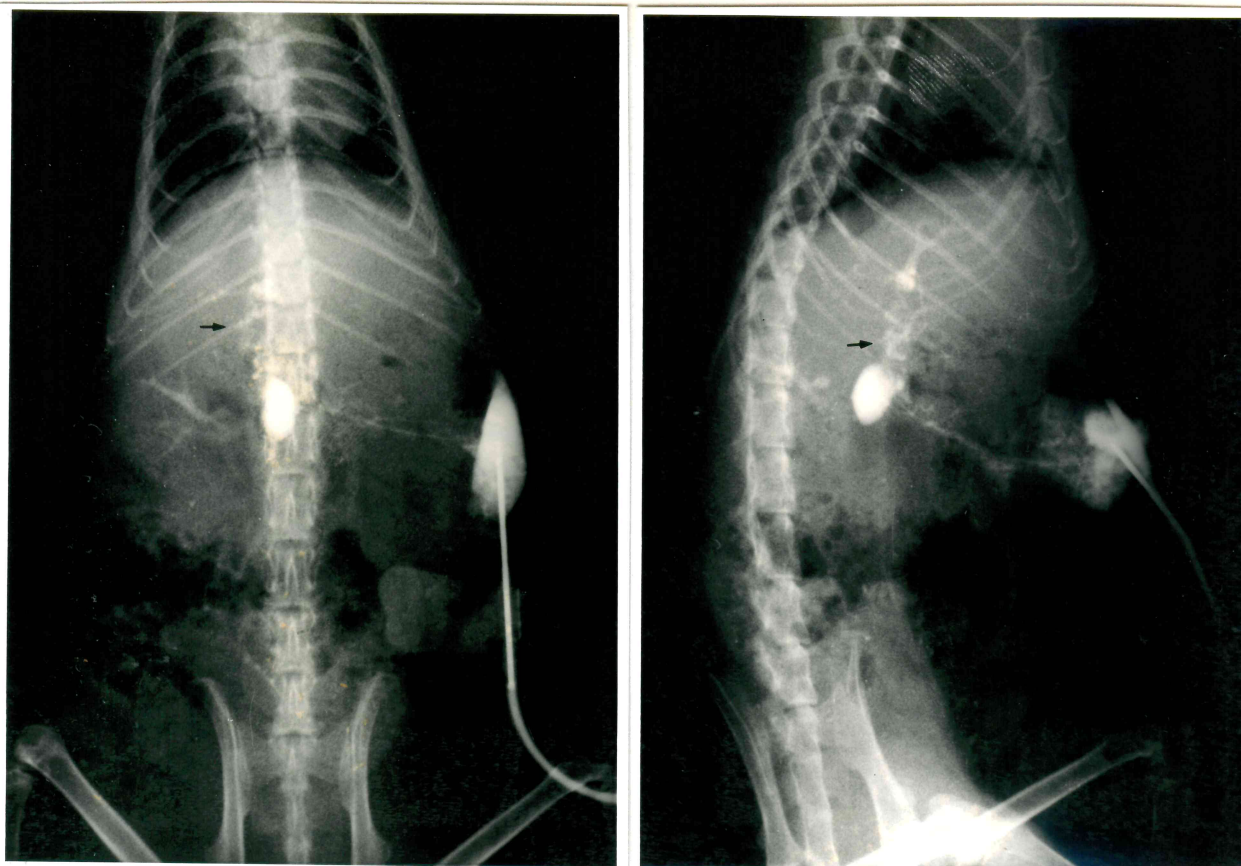


FIGURA 29 - Esplenoportografia seriada pós-morte do rato nº 24 do grupo anastomose porto-cava, com Hypaque a 75%, três meses após a cirurgia. Observa-se oclusão da anastomose venosa, caracterizada pela ausência de opacificação da veia cava caudal. Observa-se desenvolvimento de circulação colateral hepatofugal, através da opacificação de varizes esofagogástricas (seta preta).

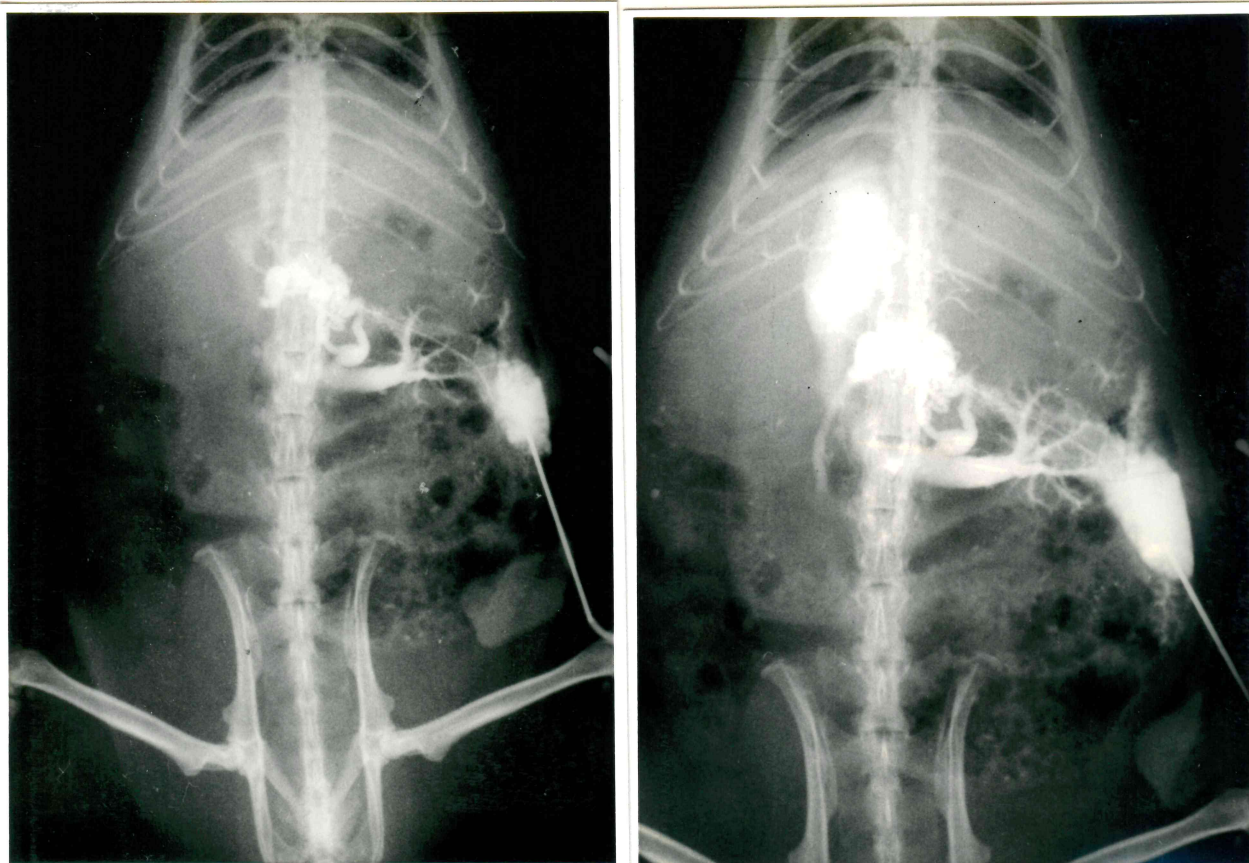


FIGURA 30 - Angiografia esplenoporta seriada pós-morte do rato nº 33 do grupo anastomose porto-cava, com Hypaque a 75%, seis meses após a cirurgia. Comprova-se oclusão da anastomose venosa. Observa-se rápida passagem do material de contraste através de plexo varicoso perigástrico para a veia adrenal esquerda e daí para as veias renal esquerda e cava caudal, e para as varizes esofagogástricas.

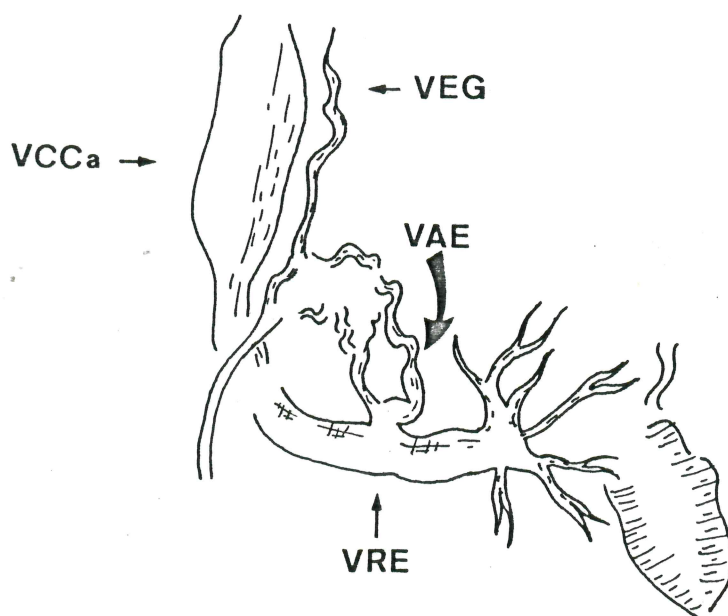


FIGURA 31 - Desenho esquemático da esplenoportografia pós-morte referente à FIGURA 31, com identificação das estruturas vasculares. VAE: veia adrenal esquerda; VRE: veia renal esquerda; VEG: varizes esofagogástricas e VCCa: veia cava caudal.

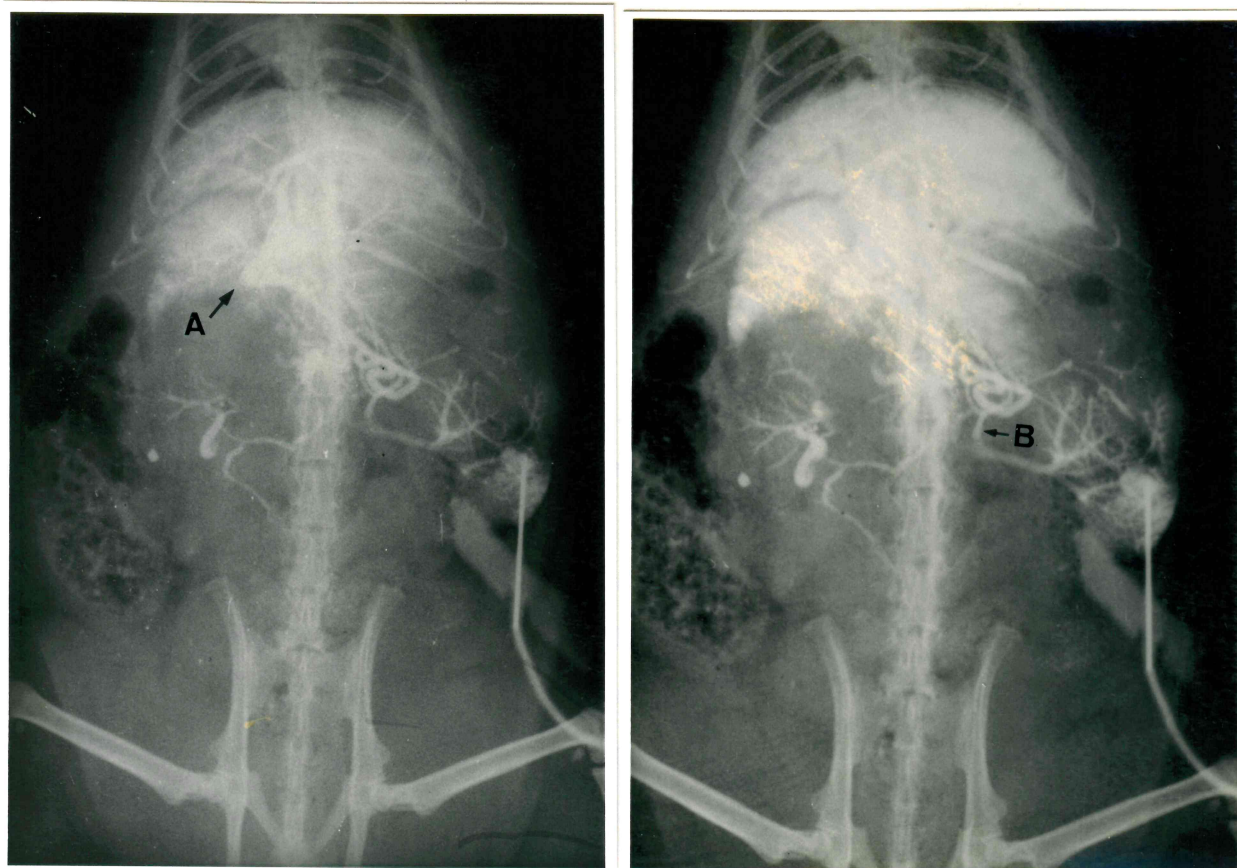


FIGURA 32 - Esplenoportografia seriada pós-morte do rato nº 48 do grupo anastomose porto-cava, seis meses após a cirurgia. Verifica-se oclusão da anastomose venosa, caracterizada pela não opacificação da veia cava caudal. Observa-se estabelecimento de circulação colateral hepatopetal pela passagem do material de contraste a partir das veias varicosas perigástricas para os ramos portais intra-hepáticos (A), e desenvolvimento de circulação colateral hepatofugal pela passagem do material de contraste através de plexo varicoso para a veia adrenal esquerda e daí para as veias renal esquerda e cava caudal (B).

4 - EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

4.1 - Necropsia

4.1.1 - Grupo-Controle

Verificaram-se múltiplas aderências entre o fígado e os órgãos adjacentes. O fígado apresentava tamanho compatível com a idade e peso do animal, superfície lisa, bordas regulares, consistência firme, textura homogênea, coloração castanho-avermelhada e áreas focais de parenquimatização do contraste radiológico (FIG. 33). Dezesete dos vinte e nove animais deste grupo apresentavam esplenomegalia. Não foram encontradas alterações nos demais órgãos abdominais e torácicos.

4.1.2 - Grupo anastomose porto-cava

Detectaram-se múltiplas aderências entre o fígado e as estruturas adjacentes, tais como duodeno, estômago e epíploo, o que dificultou uma inspeção detalhada da anastomose porto-cava. O fígado era menor que os dos animais-controle de mesma idade e apresentava superfície lisa, bordas regulares, consistência firme e coloração castanho-avermelhada (FIG. 34). Verificou-se a presença de esplenomegalia em vinte animais deste grupo. Um animal, sacrificado seis meses após a cirurgia, apresentou a veia cava caudal com pequenas lojas de pus em seu interior e trombose oclusiva organizada da anastomose porto-cava (FIG. 35). O exame dos demais órgãos revelou cálculos na bexiga urinária em seis animais e atrofia testicular em doze (FIG. 36). Observou-se em dois animais, sacrificados três meses após a cirurgia, varizes subcutâneas da parede toracoabdo-

TABELA 8 - Alterações macroscópicas observadas nas necropsias dos animais dos grupos controle (G1) e anastomose porto-cava (G2) que foram avaliados até o momento do sacrifício.

ALTERAÇÕES MACROSCÓPICAS	Nº DE RATOS	
	<u>G1</u>	<u>G2</u>
Atrofia testicular	—	12
Litíase urinária	—	8
Varizes subcutâneas do abdome	—	2
Áreas focais de parenquimatização do contraste no fígado	24	1
Trombose da oclusiva da anastomose porto-cava	—	1
Fibrose da veia cava caudal	—	1
Esplenomegalia	17	20

minal. Outros dois animais, que se tornaram debilitados nos 52º e 75º dias do pós-operatório, foram sacrificados e apresentavam bexiga volumosa com urina sanguinolenta e cálculos em seu interior, além de ureteres dilatados e vesículas seminais hemorrágicas; sinais estes sugestivos de obstrução urinária (FIG. 37).

Os achados macroscópicos da necropsia dos animais dos grupos controle e anastomose porto-cava estão apresentados na TABELA 8.

4.2 - Relação entre o peso do fígado e o peso corporal

A razão peso do fígado e peso corporal (PF/PC) foi menor nos animais submetidos à anastomose porto-cava que a

verificada nos animais-controle, em todos os momentos estudados. Esta diferença foi mais significativa no terceiro mês do pós-operatório, cujos valores médios foram de 3,20 g% e 4,14g%, para os grupos anastomose porto-cava e controle, respectivamente. Entretanto, a partir deste momento, observou-se uma convergência nas médias da relação PF/PC dos grupos experimentais, caracterizada por uma regressão dos valores nos animais com fístula de Eck e uma redução nos seus controles.

A TABELA 4 e a FIGURA 38 apresentam os dados estatísticos da relação PF/PC, de ambos os grupos experimentais, em cada momento estudado. O QUADRO 4 demonstra os resultados da Análise de Variância com os respectivos comentários. Na TABELA 23 do apêndice, estão registrados os valores individuais da relação PF/PC usados na análise estatística.

4.3 - Exame histopatológico

4.3.1 - Grupo-Controle

Os animais deste grupo apresentaram, nos três momentos estudados, padrão histológico hepático sem alterações (FIG. 39).

4.3.2 - Grupo anastomose porto-cava

Os animais com fístula de Eck apresentaram, em todos os momentos analisados, fígado com arquitetura geral preservada. Verificou-se atrofia dos hepatócitos centrolobulares

e aumento do volume das células hepáticas periportais em 26 dos 32 animais estudados (TABELA 9). Estas alterações foram mais evidentes um e três meses após a realização da cirurgia (FIG. 39). No final do experimento, três dos oito animais analisados apresentaram histologia hepática de padrão semelhante ao encontrado nos animais do grupo-controle.

A TABELA 10 demonstra os resultados da análise histológica do fígado dos animais de ambos os grupos experimentais, em todos os momentos estudados.

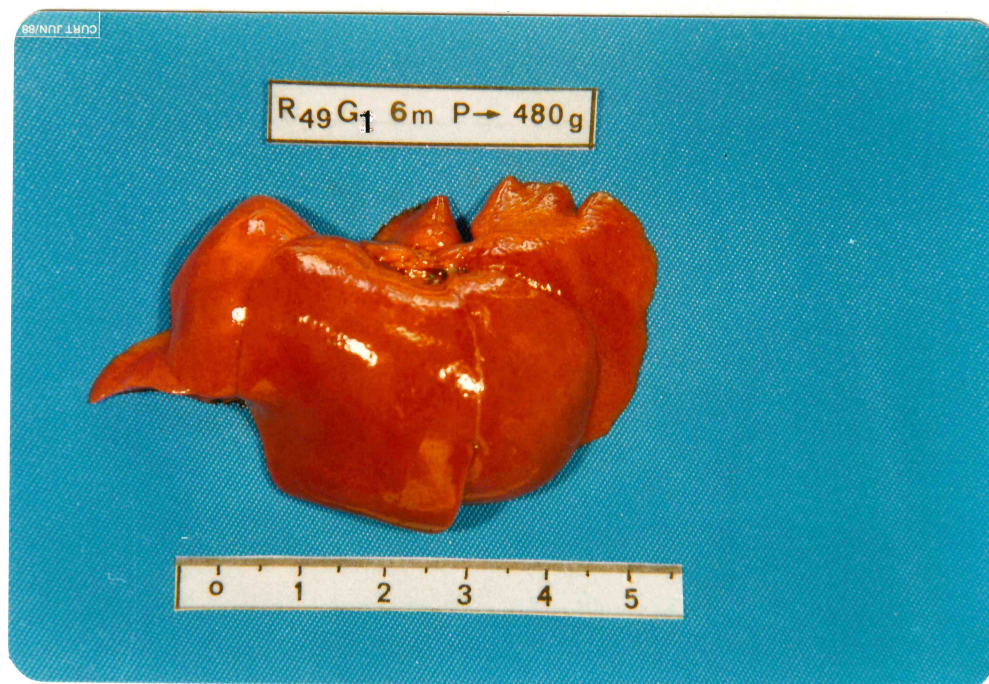
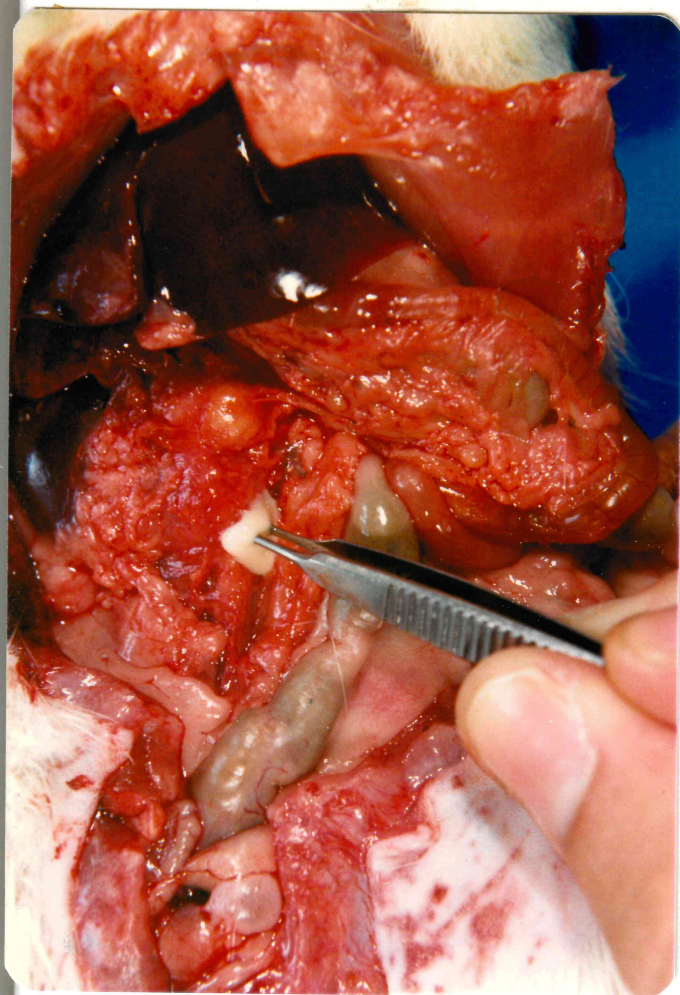


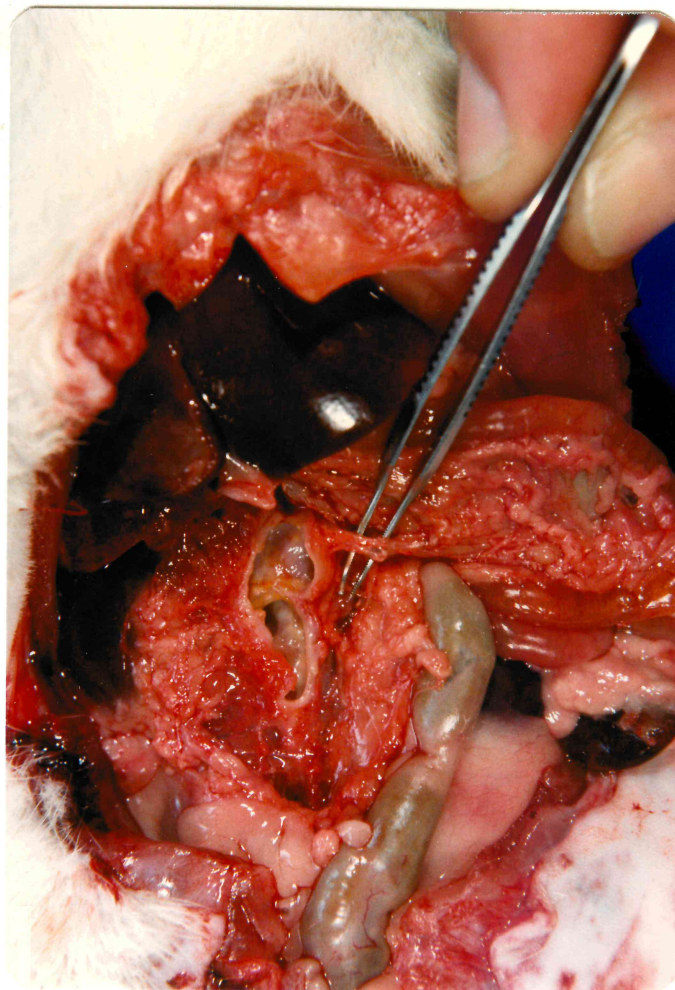
FIGURA 33 - Fígado do rato nº 49 do grupo-controle, seis meses após a operação simulada. Peso do fígado (PF)= 18,03 g e relação PF/PC= 3,75%. Aumento igual a +5 dioptrias.



FIGURA 34 - Fígado do rato nº 44 do grupo anastomose porto-cava, seis meses após a cirurgia. PF= 14,49 g e PF/PC= 4,52%. Aumento igual a +5 dioptrias.



(A)



(B)

FIGURA 35 - Exame de necropsia do rato nº 48 do grupo anastomose porto-cava, seis meses após a cirurgia. Verifica-se veia cava caudal com pus no interior (A) e trombose oclusiva da veia porta (B).



FIGURA 36 - Aspecto macroscópico dos testículos do rato nº 52 do grupo anastomose porto-cava, três meses após a cirurgia. Observa-se que os testículos estão atróficos. Fotomacrografia (aumento igual a +5 dioptrias).



(A)



(B)

FIGURA 37 - Necropsia do rato nº 53 do grupo anastomose porto-cava no 75º dia do pós-operatório. Observa-se bexiga urinária volumosa com urina sanguinolenta (A) e cálculo em seu interior (B). Fotomacrografia (A: aumento igual a +3 dioptrias e B: aumento igual a +5 dioptrias).

QUADRO 4 - Análise de Variância-Fatorial Inteiramente Aleatorizado para a relação peso do fígado/peso corporal. Hipótese testada, estatística (F), nível de significância (p) e comentário.

IPÓTESE	ESTATÍSTICA	COMENTÁRIO
Interação entre tratamento e tempo	$F_{calc} = 2,74$ $0,05 < p < 0,10$	tendência à interação
feito de tratamento para o conjunto dos tempos	$F_{calc} = 9,37$ $p < 0,05$	$G1 > G2$
feito de tempo para o conjunto dos tratamentos	$F_{calc} = 1,51$ $p > 0,10$	no conjunto dos tratamentos não se verificou efeito de tempo.
feito de tratamento em:		1 mês: $G1 = G2$ 3 meses: $G1 > G2$ 6 meses: $G1 = G2$
feito de tempo em:		G1: não se verificou diferença significativa. G2: não se verificou diferença significativa.

G1: Grupo-Controle e G2: Grupo Anastomose Porto-Cava.

COMENTÁRIO BIOLÓGICO: Os animais-controle apresentaram os valores da relação peso do fígado e peso corporal (PF/PC) maiores que os observados nos animais submetidos à anastomose porto-cava no momento M2. A partir deste instante, no entanto, verificou-se uma tendência para convergência nos valores da razão PF/PC dos grupos experimentais.

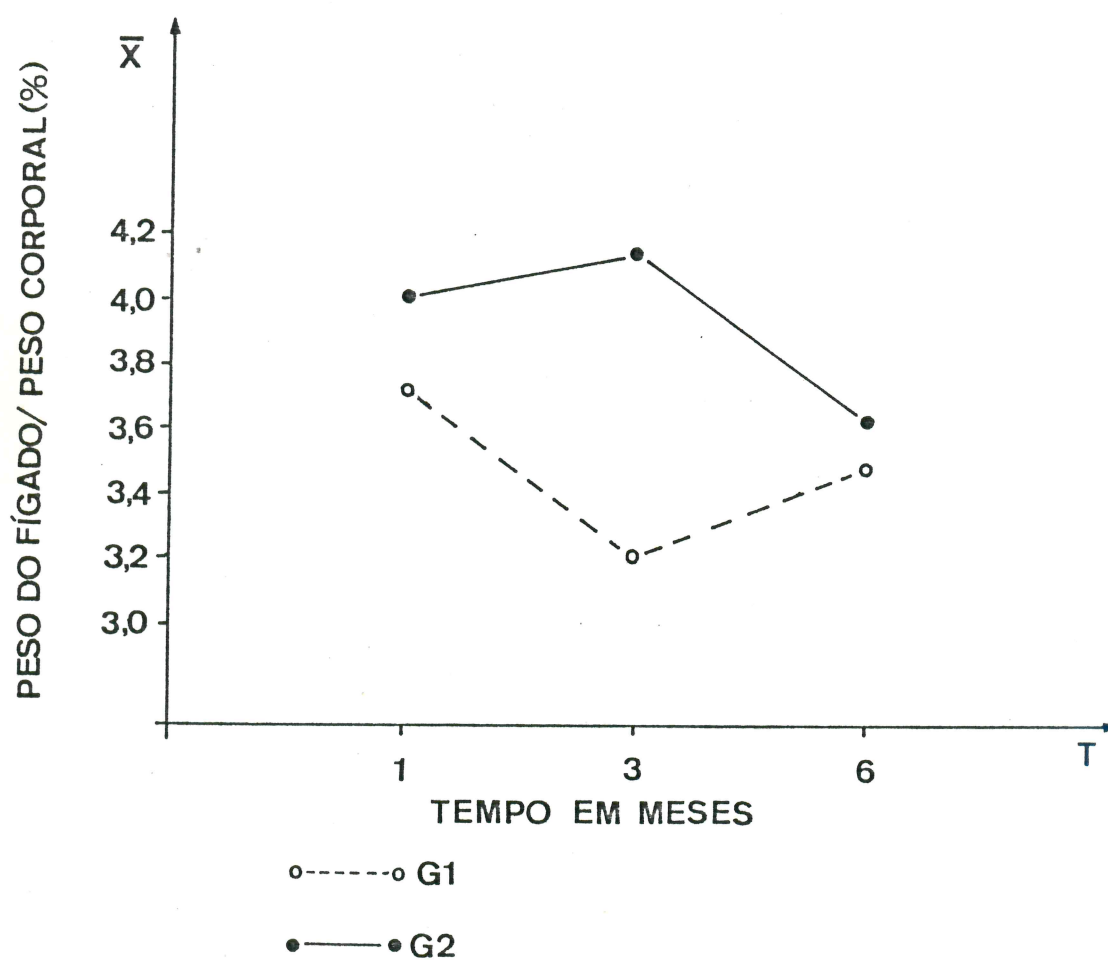


FIGURA 38 - Comparação entre os valores médios da relação peso do fígado/ peso corporal ($\bar{X}$) dos grupos controle (G1) e anastomose porto-cava (G2), em função do tempo (T).

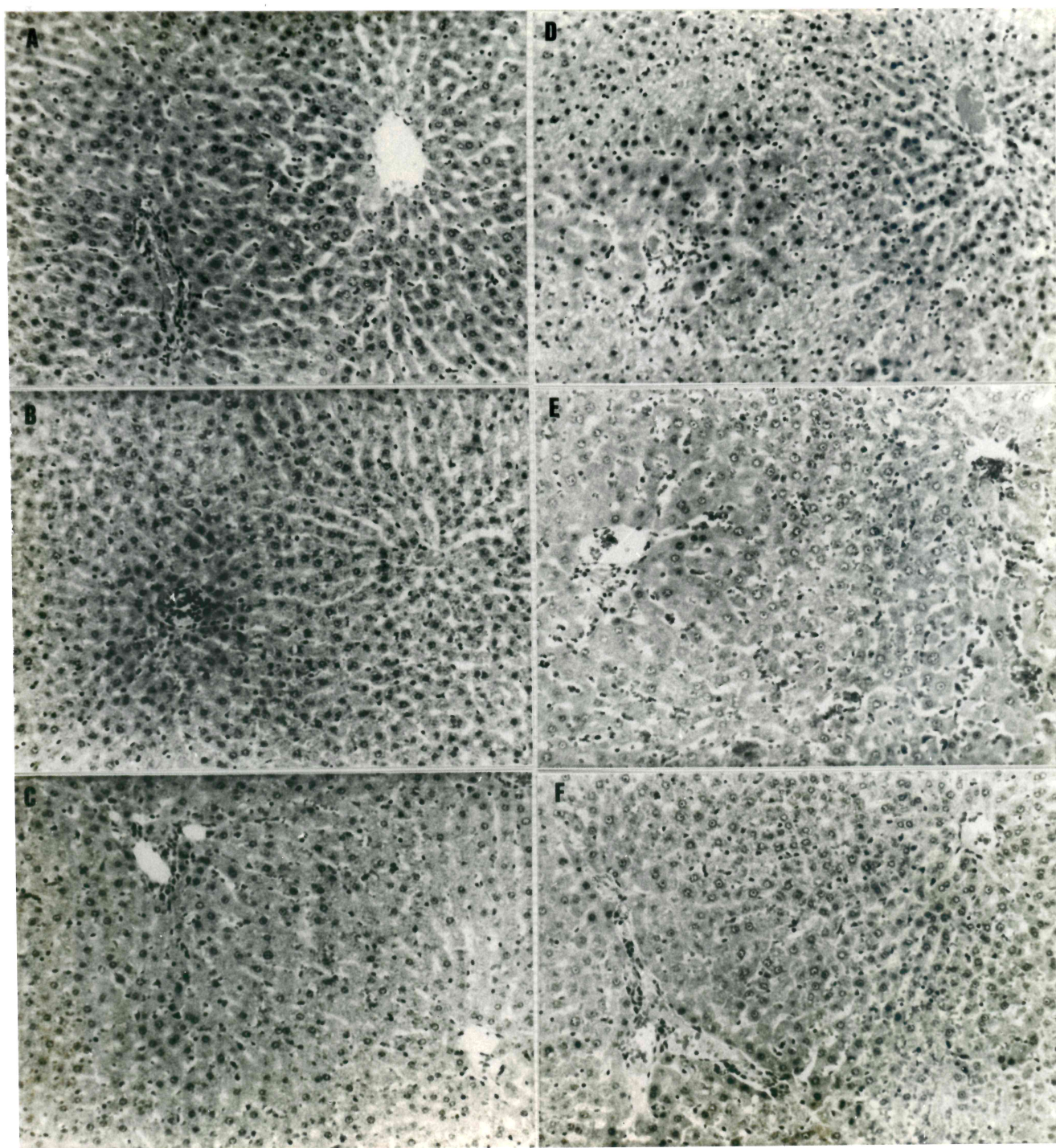


FIGURA 39 - Aspecto microscópico do fígado de uma série de ratos de ambos os grupos experimentais, em todos os momentos analisados. A (rato nº 54), B (rato nº 7) e C (rato nº 63): grupo-controle, respectivamente, um, três e seis meses após a cirurgia; D (rato nº 10), E (rato nº 102) e F (rato nº 47): grupo anastomose porto-cava, respectivamente, um, três e seis meses após a cirurgia. Fotomicrografia (aumento igual a 10x).

TABELA 9 - Alterações histológicas do fígado registradas nos animais do grupo anastomose porto-cava.

RATO	HISTOLOGIA HEPÁTICA		
	<u>normal</u>	<u>atrofia centrolobular</u>	<u>hipertrofia periportal</u>
57		+	+
58		+	+
75		+	+
76		+	+
77		+	+
81*		+	+
M1 83*		+	+
88		+	+
10		+	+
19		+	+
72		+	+
84		+	+
32	+		
14		+	+
17		+	+
24*	+		
52		+	+
56		+	+
M2 85		+	+
84		+	+
97		+	+
100	+		
98		+	+
102		+	+
12		+	+
26		+	+
33*	+		
M3 39*	+		
44		+	+
47		+	+
48*	+		
86		+	+

R*: ratos cujos exames angiográficos demonstraram circulação colateral;
M1, M2 e M3: momentos em que foram retiradas amostras do fígado após
um, três e seis meses de cirurgia, respectivamente.

TABELA 10 - Alterações histológicas do fígado registradas nos animais dos grupos controle (G1) e anastomose porto-cava (G2).

GRUPOS	HISTOLOGIA HEPÁTICA		
	<u>normal</u>	<u>atrofia centrolobular</u>	<u>hipertrofia periportal</u>
G1 $\left(\begin{array}{c} M1 \\ M2 \\ M3 \end{array} \right)$	12/12	—	—
	7/7	—	—
	8/8	—	—
G2 $\left(\begin{array}{c} M1 \\ M2 \\ M3 \end{array} \right)$	1/13	12/13	12/13
	2/11	9/11	9/11
	3/8	5/8	5/8

M1, M2 e M3: momentos em que foram retiradas amostras para exame histopatológico um, três e seis meses após a cirurgia, respectivamente.

CAPÍTULO QUARTO

DISCUSSÃO

1 - QUANTO À METODOLOGIA

1.1 - Escolha do animal de experimentação

Utilizou-se o rato neste experimento, por ser o animal habitualmente empregado para a realização das anastomoses vasculares com técnica microcirúrgica no laboratório de cirurgia experimental desta universidade. Além do mais, é o animal que mais tem sido usado nas últimas décadas na anastomose porto-cava experimental.

Esta preferência é devida, entre outras, às seguintes vantagens do uso do rato como animal de experimentação em estudos envolvendo derivações porto-sistêmicas: estes roedores toleram bem a fístula de Eck, podendo ser estudados a longo prazo; são resistentes às infecções, prescindindo do uso de material esterilizado e do emprego de antibióticos; de fácil manuseio e manutenção; normalmente só é preciso um pesquisador para a realização da cirurgia e possibilidade da obtenção de um lote homogêneo de animais (idade, peso, estado nutricional e raça), o que torna o experimento controlado e, portanto, adequado ao rigor necessário à pesquisa experimental.

Usaram-se somente machos, para afastar a influência das variações cíclicas hormonais da fêmea, que poderiam interferir nos resultados das variáveis estudadas, e animais jovens, de três meses de idade, com pesos médios de 242 gramas, por serem considerados os mais adequados para experimentação biomédica.

1.2 - Tempo de observação dos animais

Os animais foram estudados durante o período de até seis meses, com o intuito de se determinar o padrão evolutivo das alterações morfológicas hepáticas, assim como das alterações angiográficas, pois a grande maioria dos trabalhos realizados, interessados nos efeitos da anastomose porto-cava sobre o organismo do rato, foram de curta duração (BISMUTH et alii, 1964; KENNAN, 1964b; DORDAL et alii, 1967; FISHER et alii, 1967; OSSENBERG et alii, 1972; MEYERS et alii, 1975; WHITTEMORE et alii, 1975; DE FRANCO et alii, 1978; ROSSOUW et alii, 1978; SCHRÖDER et alii, 1979; CASTAING et alii, 1983; SECCHI et alii, 1986). Por outro lado, considerando-se a vida média da espécie, o tempo de seguimento estabelecido neste estudo representa um período de avaliação bastante prolongado, aspecto este importante na consecução dos objetivos propostos.

1.3 - Anestesia

O éter foi escolhido como agente anestésico por proporcionar indução anestésica rápida, permitir fácil controle sobre o nível da anestesia, dar bom relaxamento muscular e possibilitar rápida recuperação anestésica. Além disso, tem sido usado por importantes pesquisadores na anastomose porto-cava experimental com bons resultados (LEE & FISHER, 1961; BISMUTH et alii, 1963; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971; ROSSOUW et alii, 1978; WARBRITTON et alii, 1980; ALMEIDA et alii, 1983; DUBUISSON et alii, 1984a.; SECCHI et alii, 1986).

Neste experimento, comprovou-se que tanto a indução como a manutenção do nível da anestesia foram satisfatórios com a técnica empregada.

1.4 - Cirurgia

A anastomose porto-cava em ratos tem sido empregada com êxito por médicos e paramédicos desta universidade, com fins de treinamento microcirúrgico e em trabalhos experimentais.

No que se refere ao ato cirúrgico, ressaltam-se a exeqüibilidade da técnica com emprego de material microcirúrgico extremamente simples e auxílio de uma lupa binocular com aumento de 4x, dispensando, portanto, o uso do microscópio cirúrgico e de auxiliares. No entanto, há alguns pontos de fundamental importância que devem ser considerados:

- a) o tempo de pinçamento da veia porta não pode ser superior a 25 minutos (HENZEL et alii, 1963), pois o rato não suporta a hipovolemia decorrente do seqüestro de sangue para os órgãos esplâncnicos por tempo prolongado, agravada, ainda, pela congestão venosa que determina sofrimento intestinal. Nossa experiência pessoal (LIMA et alii, 1987)¹ demonstrou que após 30 minutos de pinçamento da veia porta, as alças intestinais apresentam sinais de sofrimento e a mortalidade no pós-operatório imediato aumenta significativamente;
- b) o rato, por ser animal de pequeno porte, não tolera sangramento superior a 4 ml (BISMUTH et alii, 1963). Por isso, no tempo cirúrgico correspondente à liberação da veia porta, deve-se ter o cuidado para não lesar a artéria hepática, que está freqüentemente aderida à parede posterior da veia referida. Do mesmo modo, ao término da anastomose venosa, esta deve ser comprimida delicadamente com gaze úmida, por alguns minutos, evitando-se, assim, sangramento importante. No presente estudo e em trabalho experimental prévio (LIMA et alii, 1987), a hemorragia foi a principal causa de óbito durante o procedimento cirúrgico;
- c) o diâmetro médio da anastomose porto-cava não deve ser infe-

¹ LIMA, J.J.M. et alii. "Shunt" porto-cava no rato; considerações sobre detalhes técnicos. In: FORUM de pesquisa em cirurgia. Rio de Janeiro.

rior a 3 mm (BISMUTH et alii, 1963), pois uma estenose pode ocasionar tanto a formação de trombos como de vasos colaterais;

- d) para impedir que a parede da veia porta se torne ressecada, deve-se de quando em quando umedecê-la com solução salina, de preferência solução de Ringer-lactato (HENZEL et alii, 1963).

1.5 - Estudo angiográfico pós-morte

A esplenoportografia seriada pós-morte foi utilizada neste experimento, porque, em experiência piloto, mostrou-se: ser de fácil execução; prescindir de material sofisticado; permitir bom enchimento pelo material de contraste dos sistemas venosos porta e cava; propiciar estudos anatomorradiológicos pormenorizados e possibilitar avaliação precisa do estado da anastomose venosa nos ratos submetidos à derivação porto-cava.

Não se encontrou, na literatura, referências quanto à realização da esplenoportografia pós-morte em ratos. Desde o primeiro relato da angiografia esplenoporta nestes roedores (BONO et alii, 1960) e, subsequente, o de sua aplicação na anastomose porto-cava experimental por LEE & FISHER (1961), que este exame tem sido realizado "in vivo" (HENZEL et alii, 1963; LATHAM, 1975; ALMEIDA et alii, 1983), tendo mesmo sido relatado a inexecutabilidade do emprego pós-morte da esplenoportografia em ratos (LATHAM, 1975).

1.5.1 - Material de contraste radiológico

A massa de Schlesinger e o Hypaque a 75% foram utilizados no estudo angiográfico por apresentarem boa opacifi-

cação das tributárias do sistema venoso porta nas radiografias, facilitando os estudos anatômicos, e não interferirem nos resultados dos exames histopatológicos.

A massa de Schlesinger modificada tem sido usada freqüentemente por pesquisadores deste centro de pesquisas em animais de porte variado, com o objetivo de estudar a circulação esplâncnica (MACEDO, 1972; PRADO, 1973; MORCELI, 1987). Esta substância radiopaca foi proposta por SCHLESINGER (1957) para o estudo da circulação coronariana, penetrando em vasos de até 40-50 micra. Neste trabalho, no entanto, usou-se na composição da mesma sulfato de bário de textura mais fina (MORCELI, 1987), com grânulos de 0,9 a 1,1 micra, permitindo, assim, a opacificação dos vasos de menor calibre. Não se adicionou formol a esta massa, normalmente empregado para tornar o material de contraste de consistência elástica no interior dos vasos, facilitando os estudos de dissecação anatômica.

Ao contrário dos contrastes iodados hidrossolúveis, que têm sido normalmente empregados nas esplenoportografias dos ratos com fístula de Eck (HENZEL et alii, 1963; KOWALEWSKI et alii, 1971; ALMEIDA et alii, 1983), não se encontraram referências bibliográficas sobre o uso da massa de Schlesinger em tais exames.

Neste estudo, demonstrou-se, com a técnica empregada, que a solução de Hypaque a 75% foi superior a massa de Schlesinger para o estudo angiográfico do sistema venoso porto-hepático, porque permitiu melhor opacificação das veias de menor diâmetro.

1.5.2 - Injeção do contraste

Padronizou-se a injeção de ambos os contrastes na polpa esplênica através de um sistema de infusão contínua com

pressão constante, por permitir o completo enchimento do sistema venoso porta pelo contraste, sem ocasionar roturas vasculares indesejáveis (MORCELI, 1987)

A injeção manual do contraste, como já realizado por BONO et alii (1960), LEE & FISHER (1961), BISMUTH et alii (1963), HENZEL et alii (1963) e LATHAM (1975), não é adequada para a realização da esplenoportografia pós-morte pela falta de controle da pressão no ato de injetar, podendo ocasionar rotura no baço, e por não permitir um bom enchimento do eixo venoso esplenoporta pelo contraste.

Com a técnica padronizada, obteve-se excelente opacificação do sistema venoso porta tanto nos animais submetidos à derivação venosa como nos do grupo-controle, sem a ocorrência de roturas dos ramos portais intra-hepáticos. Das 51 esplenoportografias realizadas no presente estudo, verificou-se o rompimento da polpa esplênica em apenas 2 exames (3,9%).

1.6 - Critérios anatomopatológicos

Tendo em vista os resultados conflitantes da literatura referentes às alterações morfológicas hepáticas em ratos com fístula de Eck e o limitado número de estudos sequenciais (OUDEA & BISMUTH, 1965; RUBIN et alii, 1965; CARLON et alii, 1973; DE FRANCO et alii, 1979; RONCHETTI et alii, 1983), optou-se pela análise histológica do fígado em diferentes momentos, com o propósito de caracterizar a evolução das alterações histológicas hepáticas que sucedem à anastomose portocava.

A comparação dos resultados dos exames histológicos com as alterações angiográficas foi importante para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de alguns fenômenos

conseqüentes ao desvio do sangue portal do fígado para a circulação sistêmica.

hemostática; reação tecidual ocasionada pelo fio de seda 7-0 e estenose da anastomose.

No pós-operatório tardio, dois ratos morreram em decorrência de obstrução uretral litiásica, respectivamente, no 52º e no 75º dia após a cirurgia. Na literatura, poucos são os autores que relatam a ocorrência de urolitíase em ratos submetidos à anastomose porto-cava (KYU & CAVANAGH, 1970; DUBUISSON et alii, 1984b). HERZ et alii (1972) demonstraram que estes cálculos são constituídos principalmente de ácido úrico e sugeriram, como possíveis causas da litogênese, a diminuição da conversão hepática do ácido úrico em alantoína, devida à insuficiência hepatocelular, ou redução na solubilidade desta substância em consequência de alterações na função renal.

Outros dois animais faleceram de infecção pulmonar após apresentarem uma sucessão de sintomas caracterizada por debilidade progressiva, otite interna e dispnéia, provavelmente em decorrência de micoplasmose (CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE, 1980).

Nos sete animais restantes, que morreram no pós-operatório tardio, não foi possível a realização de necropsia.

A baixa mortalidade no pós-operatório tardio deveu-se, a nosso ver, a duas razões: boa tolerância da espécie ao desvio do sangue portal para a circulação sistêmica e cuidados dispensados na manutenção dos animais.

A alteração clínica mais relevante apresentada pelos animais do grupo anastomose porto-cava foi o retardamento no crescimento durante o primeiro mês do pós-operatório, fato este evidenciado na literatura (LEE & FISHER, 1961; HENZEL et alii, 1963; KYU & CAVANAGH, 1970). Verificou-se, também, atrofia testicular de graus variados nos animais deste grupo experimental, ocorrência relatada anteriormente por DORDAL et alii (1967), KYU & CAVANAGH (1970) e HERZ et alii (1972). Não se conhece, ainda, a explicação para este fato clínico. DI MARCOTULLIO et alii (1980), sugeriram que esta atrofia poderia

ser devido à deficiência do metabolismo hepático dos hormônios sexuais, com conseqüente bloqueio na liberação do hormônio liberador das gonadotrofinas pelo hipotálamo.

Não foram detectadas alterações no comportamento dos animais com fístula de Eck, sugestivas de encefalopatia porto-sistêmica.

A evolução clínica e a mortalidade dos animais do grupo-controle diferiram extremamente do que foi verificado nos animais do grupo anastomose porto-cava. Em sua grande maioria, os animais submetidos à operação simulada apresentaram recuperação clínica completa após a cirurgia e evoluíram sem intercorrências até o momento do sacrifício. Nenhum animal deste grupo faleceu no pós-operatório imediato. Dos três animais que morreram no pós-operatório tardio, um apresentou queda progressiva do estado geral e otite interna, possivelmente em decorrência de micoplasmose.

2.1.2 - Peso corporal

Uma das mais evidentes conseqüências da anastomose porto-cava terminolateral, em ratos, é a perda de peso corpóreo observada nas primeiras quatro semanas que se seguem à cirurgia e varia de 5 a 30% conforme a raça, sexo e idade dos animais utilizados (LEE & FISHER, 1961; HENZEL et alii, 1963; MASLAND, 1964; RUBIN et alii, 1965; FISHER et alii, 1968; FLYNN & KENNAN, 1968; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971; KERAAN et alii, 1974; ROSSOUW et alii, 1978; SCHRÖDER et alii, 1979; DUBUISSON et alii, 1982; MASSAGLIA et alii, 1985).

Nesta investigação, a discreta perda de peso verificada nos ratos submetidos à anastomose porto-cava, no pri-

meio mês do pós-operatório, deve-se, em parte, ao fato de terem sido utilizados ratos jovens, os quais perdem menos peso do que os animais de maior porte (KYU & CAVANAGH, 1970). Os intensos cuidados despendidos na manutenção dos animais, como alojamento em condições ambientais adequadas, pequeno número de animais alojados por gaiola e troca diária da raspagem, também foram importantes, pois a coprofagia está implicada na diminuição da ingestão alimentar por aumentar os níveis séricos de amônia (MASLAND, 1964). Outro aspecto para ser considerado, é que a primeira pesagem dos animais foi realizada ao final do primeiro mês do pós-operatório, momento em que os animais deste grupo já estão na fase de recuperação dos seus pesos corpóreos (ASSAL et alii, 1971; ROSSOUW et alii, 1978).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na perda ponderal precoce dos ratos com fístula de Eck são complexos e não estão totalmente esclarecidos. Entre as causas imputadas como responsáveis por este fenômeno salientam-se: a diminuição na ingestão alimentar (KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971); alterações na homeostase hídrica (LAUTERBURG & BIRCHER, 1976) e redução da superfície de absorção intestinal (HESS et alii, 1985).

A hipótese de que as aderências duodeno-hepáticas estariam envolvidas na recuperação dos pesos corpóreos dos animais com anastomose porto-cava no pós-operatório tardio, através do restabelecimento de comunicações entre a circulação esplâncnica e o fígado (KYU & CAVANAGH, 1970; MASSAGLIA et alii, 1985), deve ser abandonada, já que neste experimento demonstrou-se que no rato, quando a anastomose porto-cava está pervia, sem estenose ou oclusão, não ocorre o desenvolvimento de circulação colateral.

2.1.3 - Ingestão alimentar

Os resultados deste estudo, os quais demonstraram que os ratos submetidos à anastomose porto-cava apresentaram uma redução no consumo da dieta no primeiro mês do pós-operatório e que, nos demais momentos estudados, tiveram ingestão análoga aos seus controles, superpõe-se aos encontrados por outros autores (KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971; ROSSOUW et alii, 1978).

O rato, assim como o cão (BOLLMAN, 1961) e o porco (HICKMAN & TERBLANCHE, 1976), apresenta marcada anorexia após a anastomose porto-cava. MASLAND (1964) demonstrou que a ingestão calórica dos ratos com fístula de Eck apresenta correlação com o teor de resíduos da dieta. Contudo, ainda não está esclarecido o mecanismo fisiopatológico da diminuição da ingestão alimentar nos ratos submetidos à anastomose porto-cava. Este fenômeno tem sido atribuído aos efeitos tóxicos da hiperamonemia que se segue à derivação porto-sistêmica (MASLAND, 1964), cuja tendência à normalização é acompanhada da recuperação do apetite dos animais (KYU & CAVANAGH, 1970). Por outro lado, ROSSOUW et alii (1978) inferiu que esta diminuição do consumo de alimentos, verificada nos ratos com anastomose porto-cava, poderia ser devida à interrupção de um arco reflexo existente entre receptores localizados no fígado ou na veia porta e o hipotálamo (RUSSEK, 1970; SCHMITT, 1973), ou ainda, a uma infecção enterógena, já que o desvio do sangue portal para a circulação sistêmica exclui o sistema reticuloendotelial do fígado do contato com a circulação esplâncnica (KERAAN et alii, 1974).

A suposição de que as aderências no sítio da cirurgia estariam envolvidas na recuperação do apetite dos ratos com fístula de Eck no pós-operatório tardio, através do restabelecimento de comunicações porto-hepáticas (KYU & CAVANAGH, 1970), deve ser desprezada, pois, como já salientamos no pre-

sente estudo, demonstrou-se que, quando a anastomose porto-cava está pérvia, sem estenose ou oclusão, não ocorre a formação de vasos colaterais.

2.1.4 - Ingestão hídrica e diurese

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a ingestão hídrica e o fluxo urinário dos animais com anastomose porto-cava foram significativamente maiores que os seus controles em todos os momentos estudados.

Na literatura, poucos são os estudos experimentais que referem alterações na homeostase hídrica nos ratos submetidos à derivação porto-cava e desconhecidas, também, são as bases fisiopatológicas deste efeito. Segundo LAUTERBURG & BIRCHER (1976), este fenômeno poderia ser atribuído ao efeito renal da prostaglandina-E, que se encontra elevada em ratos com anastomose porto-cava, ou, ainda, à interrupção dos mecanismos reflexos que envolvam osmorreceptores específicos localizados no território venoso esplâncnico e o hipotálamo (HABERICH, 1968; LIANG, 1971), em decorrência de modificações do fluxo e da pressão no leito vascular portal, inerentes à derivação porto-sistêmica.

2.2 - Esplenoportografia seriada pós-morte

As angiografias esplenoporiais demonstraram que após a realização da fístula de Eck no rato, estando a anastomose porto-cava pérvia, e sem estenose, não ocorre a formação

de vasos colaterais. Entretanto, na vigência de um obstáculo à passagem do material de contraste para a veia cava, conseqüente a uma trombose oclusiva ou mesmo a uma estenose da anastomose venosa, sucede-se o desenvolvimento de circulação colateral.

Na literatura, estudos bem elaborados indicam que a formação de vasos colaterais em ratos com fístula de Eck (BISMUTH et alii, 1965), assim como no cão (HAHN et alii, 1893; FREEMAN, 1948; BOLLMAN et alii, 1957), é induzida pelo aumento da pressão no sistema venoso esplâncnico, subseqüente à obstrução mecânica total ou parcial da anastomose porto-cava. Por outro lado, quando a anastomose venosa é ampla, com o sangue venoso esplâncnico fluindo livremente para o sistema cava, não existe estímulo para o estabelecimento de circulação colateral, já que normalmente a pressão no sistema venoso porta é maior que a da veia cava.

O tipo de circulação colateral encontrado com maior freqüência neste estudo foi a hepatofugal, evidenciada pela opacificação das varizes gastroesofágicas, veias varicosas adrenorrenais e veia umbilical. Este fato se deve à existência de comunicações porto-sistêmicas naturais no rato (BONO et alii, 1960), assim como no homem (DILAWARI & CHAWLA, 1987), que se encontram virtualmente fechadas, mas que passam a funcionar na presença de hipertensão porta. Em um único rato com fístula de Eck, demonstrou-se através da esplenoportografia o desenvolvimento de circulação colateral hepatopetal. Verificou-se que este animal apresentava, também, oclusão tanto da anastomose porto-cava como da veia cava caudal. Portanto, só raramente ocorre recanalização porto-hepática em ratos com fístula de Eck. Neste caso, em particular, tal fato pode ser atribuído à oclusão da veia cava caudal, dificultando, assim, o fluxo sanguíneo hepatofugal.

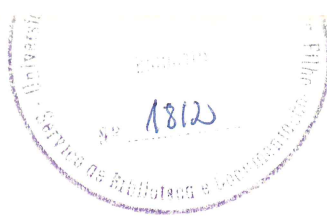
Desse modo, ficam afastadas as suposições relativas ao restabelecimento de comunicações porto-hepáticas após a realização da anastomose porto-cava em ratos (BISMUTH et alii,

1963; KYU & CAVANAGH, 1970; DI MARCOTULLIO, 1980; DE FRANCO, 1979; MASSAGLIA et alii, 1985), as quais eram imputadas como responsáveis pela boa tolerância de alguns animais ao desvio do sangue portal do fígado e estariam envolvidas com a regressão das alterações clínicas, metabólicas e morfológicas.

Quanto às repercussões da formação de circulação colateral para o organismo do rato com anastomose porto-cava, demonstrou-se que os efeitos clínicos e anatomopatológicos do desvio do sangue portal para a circulação sistêmica foram evitados ou atenuados nos animais que apresentaram oclusão da anastomose venosa e desenvolvimento de circulação colateral tanto hepatofugal como hepatopetal.

Sabe-se que os eventos clínicos decorrentes do desvio do sangue portal para a circulação sistêmica podem ser impedidos pela formação de circulação colateral, tanto no cão (HAHN et alii, 1893; FREEMAN, 1948; BOLLMAN et alii, 1957) como no rato (BISMUTH et alii, 1965; LATHAM, 1975). No entanto, não se encontrou, na literatura, referências quanto aos efeitos anatomopatológicos desta circulação suplementar em ratos com anastomose porto-cava.

O mecanismo fisiológico do efeito benéfico do fluxo sangüíneo hepatofugal para o organismo do rato com fístula de Eck, na vigência de oclusão da anastomose venosa, provavelmente se deve à redução no fluxo portal que é desviado para a veia cava inferior, já que a quantidade de sangue derivado através dos vasos colaterais porto-sistêmicos não é muito significativa. Assim, os efeitos sistêmicos das substâncias neurotóxicas oriundas do território esplâncnico, que chegam diretamente ao sistema cava sem serem metabolizadas pelo fígado, são amenizados. Aceitando-se esta explicação, torna-se fácil compreender porque a circulação colateral hepatofugal, em ratos com anastomose porto-cava pérvia e com estenose, não protege o organismo do animal dos efeitos clínicos da fístula de Eck, pois significativa quantidade de sangue portal permanece sendo



desviada para o sistema cava através da anastomose porto-cava, a despeito do menor calibre desta. Por outro lado, as bases fisiopatológicas do efeito benéfico dos vasos colaterais porto-sistêmicos para o fígado do rato não estão, ainda, esclarecidas.

No que se refere ao efeito protetor da circulação colateral hepatopetal no parênquima hepático do rato com anastomose porto-cava, pode ser atribuído à restauração de parte do fluxo venoso porta para o fígado, o qual carrega fatores hepatotróficos oriundos do território vascular esplâncnico e que são essenciais para a manutenção da estrutura e função deste órgão.

2.3 - Exame anatomopatológico

2.3.1 - Necropsia

Os exames de necropsia evidenciaram múltiplas aderências entre o fígado e os órgãos vizinhos, nos animais de ambos os grupos, dificultando a avaliação do estado da anastomose venosa nos animais submetidos à derivação porto-cava. Por isso, não julgamos adequada a simples inspeção visual pós-morte, quer para averiguar a permeabilidade da anastomose porto-cava, quer para detectar a circulação colateral, como já realizado por MASLAND (1964), KYU & CAVANAGH (1970), HERZ et alii (1972), CARLON et alii (1973), OSSENBERG et alii (1974), LAUTERBURG & BIRCHER (1976), CASTAING et alii (1983) e REMONDA et alii (1984).

Um fato que nos chamou a atenção foi o achado ocasional de litíase urinária e atrofia testicular em animais do grupo anastomose porto-cava. A incidência de urolitíase em

ratos com anastomose porto-cava, relatada na literatura (HERZ et alii, 1972; DUBUISSON et alii, 1984b), é maior do que a verificada em nosso experimento. Esta discordância é provavelmente devida ao fato de que se passou a examinar rotineiramente a bexiga urinária nas necropsias somente a partir do terceiro mês do estudo. Verificou-se, ainda, que dois animais morreram por causa da obstrução uretral aguda por cálculo, indicando, portanto, que a litíase urinária constitui importante causa de morte no pós-operatório tardio de ratos com fístula de Eck (HERZ et alii, 1972). Com relação à atrofia testicular, esta tem sido encontrada em todos os ratos com anastomose porto-cava a partir do segundo mês do pós-operatório (DORDAL et alii, 1967).

A formação de varizes subcutâneas na parede abdominal de dois ratos com derivação porto-cava ocorreu provavelmente em decorrência de hipertensão portal, pois se detectou a existência de estenose da anastomose vascular nas esplenoprotografias destes animais.

A elevada incidência de esplenomegalia verificada nos animais de ambos os grupos experimentais poderia ser atribuída à ocorrência de surto infeccioso no biotério, já que alguns animais apresentaram, no pós-operatório, sintomas sugestivos de micoplasmose.

2.3.2 - Relação entre o peso do fígado e o peso corporal

Demonstrou-se, neste experimento, que a razão peso do fígado/ peso corporal (PF/PC) foi menor nos animais submetidos à anastomose porto-cava do que a detectada nos animais-controle, e não foi proporcional à redução do peso corporal.

Esta diferença foi mais significativa no terceiro mês do pós-operatório, com um decréscimo de 22,7% na média da razão PF/PC dos animais com fístula de Eck comparativamente com os seus controles. Subseqüentemente, verificou-se uma convergência entre os valores da relação PF/PC de ambos os grupos experimentais.

A consequência mais marcante da anastomose porto-cava para o organismo do rato é a atrofia do fígado. Não menos que 18 estudos demonstraram este efeito (LEE & FISHER, 1961; HENZEL et alii, 1963; MASLAND, 1964; DORDAL et alii, 1967; FISHER et alii, 1967; FLYNN & KENNAN, 1968; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971; CARLON et alii, 1973; OSSENBERG et alii, 1974; ROSSOUW et alii, 1978; SCHRÖDER et alii, 1979; DUBUISSON et alii, 1982; CASTAING et alii, 1983; RONCHETTI et alii, 1983; REMONDA et alii, 1984; MASSAGLIA et alii, 1985; EVARTS et alii, 1986), e que o fígado se submete a uma específica perda de peso que excede a redução do peso corporal (ROSSOUW et alii, 1978; CARLON et alii, 1973; MASSAGLIA et alii, 1985).

A redução inicial do peso do fígado dos ratos com fístula de Eck, verificada neste estudo, pode ser atribuída à diminuição da quantidade de sangue contido no fígado (CARLON et alii, 1973) e à redução tanto do volume como no número de células do parênquima hepático (FISHER et alii, 1967; DUBUISSON et alii, 1982; RONCHETTI et alii, 1983). Por outro lado, a reversão das alterações tróficas do fígado, verificada neste experimento, a longo prazo, pode ser consequência de uma adaptação hepatocelular ao desvio do sangue portal, concomitantemente com o aumento gradual do fluxo arterial hepático após a anastomose porto-cava (OSSENBERG et alii, 1974; SECCHI et alii, 1986).

2.3.3 - Exame histopatológico

No presente estudo, demonstrou-se que o desvio do sangue portal para a circulação sistêmica promoveu importantes efeitos morfológicos no fígado do rato. Vários autores (HENZEL et alii, 1963; OUDEA & BISMUTH, 1965; FISHER et alii, 1967; CARLON et alii, 1973; MEYERS et alii, 1975; SCHRÖDER et alii, 1979; EVARTS et alii, 1986), do mesmo modo, detectaram alterações morfológicas hepáticas após a anastomose porto-cava nestes roedores. Entretanto, o padrão histopatológico e as características evolutivas destas alterações não foram bem definidos.

As alterações morfológicas básicas encontradas neste estudo (atrofia dos hepatócitos da região centrolobular e aumento do volume das células hepáticas periportais), observadas na maioria dos animais, não têm sido referidas na literatura. A maioria dos trabalhos experimentais no rato fazem referência apenas à atrofia dos hepatócitos localizados na região centrolobular (OUDEA & BISMUTH, 1965; CARLON et alii, 1973; EVARTS et alii, 1986) ou então não descrevem ou negam alterações morfológicas hepáticas importantes (LEE & FISHER, 1961; DORDAL et alii, 1967; KYU & CAVANAGH, 1970; ASSAL et alii, 1971). Embora não tenhamos explicação definitiva, tal expressão morfológica distinta poderia estar relacionada com a diferente localização dos hepatócitos em relação à fonte do suprimento sangüíneo no ácino hepático, isto é, as células periportais, por se encontrarem na área aferente do fluxo arterial hepático, teriam alterações tróficas de menor relevância quando comparadas com os hepatócitos de localização centrolobular, a despeito do desvio do sangue portal para a circulação sistêmica.

No que se refere à patogênese da atrofia hepatocelular, este fenômeno tem sido atribuído quer à falta de fatores hepatotróficos específicos do território venoso esplâncnico, essenciais para a manutenção da estrutura e função do

fígado (STARZL et alii, 1973; SCHRÖDER et alii, 1979; EVARTS et alii, 1986), quer à diminuição do fluxo sanguíneo total para o fígado (RUBIN et alii, 1964; FISHER et alii, 1967).

Quanto ao comportamento evolutivo das alterações morfológicas do fígado, demonstrou-se que estas foram transitórias e apresentaram tendência à regressão aos seis meses da cirurgia. Tal fato poderia estar relacionado com o estabelecimento de um novo equilíbrio hemodinâmico, envolvendo aporte sanguíneo e necessidades fisiológicas das células hepáticas. Esta situação de equilíbrio seria atingida em decorrência do aumento progressivo do fluxo arterial hepático após a anastomose porto-cava (LIEHR et alii, 1976; SECCHI et alii, 1986). Poderia, também, estar refletindo processo de adaptação dos hepatócitos à nova condição circulatória. Tais possibilidades se compatibilizam com os nossos dados, que indicaram uma regressão da relação peso do fígado/ peso corporal a partir dos três meses do experimento.

Para elucidar estes aspectos, seria necessária a realização de estudos experimentais complementares, a longo prazo, nos quais os animais fossem avaliados seqüencialmente, empregando-se métodos angiográficos associados à fluxometria, além da análise morfométrica do fígado.

CAPÍTULO QUINTO

CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos nas condições experimentais do presente trabalho, conclui-se:

1. O desvio do sangue portal para a circulação sistêmica determina importantes efeitos clínicos no organismo do rato, evidenciados por:
 - 1.1. alteração na homeostase nutricional, manifestada por perda de peso corpóreo e diminuição da ingestão alimentar no primeiro mês do pós-operatório;
 - 1.2. aumento significativo da ingestão hídrica e da diurese;
 - 1.3. litíase urinária e atrofia testicular.
2. A esplenoportografia seriada pós-morte mostrou-se de fácil execução, com o emprego de material extremamente simples, apresentando as seguintes particularidades:
 - 2.1. permite uma avaliação minuciosa da anastomose porto-cava e possibilita detectar o desenvolvimento de circulação colateral em ratos com fístula de Eck;
 - 2.2. é fundamental para o estudo dos reais efeitos do desvio do sangue portal do fígado para a circulação sistêmica, uma vez que a obstrução da anastomose porto-cava e a subsequente formação de vasos colaterais impede ou atenua os eventos clínicos e anatomopatológicos que se seguem à realização da fístula de Eck, em ratos;
 - 2.3. obtêm-se melhores resultados quando se utiliza Hypaque

a 75% como material de contraste, do que com a massa de Schlesinger.

3. No que se refere ao estabelecimento de circulação colateral em ratos submetidos à anastomose porto-cava, demonstrou-se que:

3.1. no rato com fístula de Eck, se a anastomose venosa estiver pérvia, sem estenose, não ocorre a formação de vasos colaterais;

3.2. na vigência de uma oclusão da anastomose porto-cava, ou mesmo uma estenose, ocorre o desenvolvimento de circulação colateral hepatofugal. Só raramente acontece re-canalização porto-hepática em ratos com fístula de Eck;

3.3. o fluxo sanguíneo hepatofugal em ratos com oclusão da anastomose venosa, assim como o hepatopetal, evita ou minimiza os efeitos clínicos e morfológicos decorrentes do desvio do sangue portal do fígado para o sistema venoso cava.

4. O desvio do sangue portal para a circulação sistêmica promove importantes efeitos anatomopatológicos sobre o fígado do rato, caracterizados por:

4.1. diminuição da relação peso do fígado/ peso corporal;

4.2. atrofia dos hepatócitos centrolobulares e aumento do volume das células hepáticas em localização periportal.

Estas alterações são mais acentuadas no 3º mês de seguimento, apresentando tendência à regressão no 6º mês do pós-operatório.

CAPÍTULO SEXTO

RESUMO

Com o objetivo de estudar a evolução das alterações clínicas, morfológicas hepáticas e angiográficas do sistema venoso porta de ratos normais submetidos à anastomose porto-cava, pelo período de até seis meses, foram empregados 135 animais do sexo masculino, com peso médio de 242 gramas, distribuídos em dois grupos experimentais, assim caracterizados: grupo-controle (41 ratos submetidos à operação simulada) e grupo anastomose porto-cava (72 ratos submetidos à anastomose porto-cava terminolateral). O restante dos animais destinou-se à padronização da técnica da esplenoportografia e estudos anatômicos.

Na avaliação clínica foram considerados os seguintes atributos: peso corporal, ingestão alimentar/ 100 g de peso corporal, ingestão hídrica/ 100 g de peso corporal e diurese/ 100 g de peso corporal. O estudo angiográfico foi realizado por meio da esplenoportografia seriada pós-morte, utilizando-se como substâncias de contraste Hypaque a 75% e massa de Schlesinger. O exame anatomopatológico foi efetuado através de microscopia óptica, comparando-o com os achados radiológicos, determinando-se, também, a relação peso do fígado/ peso corporal.

As taxas de mortalidade foram de 17% e 55,5%, respectivamente, para os grupos controle e anastomose porto-cava.

O desvio do sangue portal para a circulação sistêmica ocasionou importantes efeitos clínicos no rato, ao longo dos seis meses de experimento, caracterizados pela perda de peso corporal e diminuição na ingestão alimentar no primeiro mês

após a cirurgia, aumento da ingestão hídrica e diurese, além da ocorrência de litíase urinária e atrofia testicular.

As complicações pós-operatórias que causaram óbitos nos animais com fístula de Eck foram trombose oclusiva ao nível da anastomose porto-cava, obstrução uretral litiásica e infecção pulmonar.

A esplenoportografia seriada pós-morte possibilitou a realização de estudos anatomorradiológicos pormenorizados do sistema venoso porta do rato. Obtiveram-se melhores resultados quando se utilizou Hypaque a 75% como material de contraste, do que a massa de Schlesinger.

Das 26 esplenoportografias analisadas dos ratos com fístula de Eck, em 15 (57,6%) a anastomose porto-cava encontrava-se pérvia, sem estenose e evidências de nenhum tipo de circulação colateral. Verificou-se estenose de grau variável da anastomose venosa em 7 angiografias (26,9%) e, em outras 4 (15,3%), demonstrou-se oclusão desta. Observou-se desenvolvimento de vasos colaterais em 6 esplenoportografias (23%), nas quais a anastomose venosa encontrava-se estenosada ou ocluída. Quanto ao tipo de circulação colateral, detectou-se vasos colaterais porto-sistêmicos em seis angiografias e em apenas um exame verificou-se a formação de vasos colaterais porto-hepáticos.

A fístula de Eck ocasionou importantes efeitos anatomopatológicos no fígado do rato, caracterizados pela diminuição da relação peso do fígado/ peso corporal, atrofia dos hepatócitos centrolobulares e aumento do volume das células hepáticas em localização periportal. Estas alterações foram mais evidentes no 3º mês após a cirurgia, apresentando tendência à regressão no 6º mês do pós-operatório.

CAPÍTULO SÉTIMO

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- ALMEIDA, C.G.; XAVIER, C.E.; SOTOTUKA, J.K.; BERNARDINE, A.P.; MIES, S.; RAIA, S. Anastomose porto-cava em ratos; técnica e resultados. Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo., 38:226-30, 1983.
- ASSAL, J.; LEVRAT, R.; CAHN, T.; RENOLD, A.E. Metabolic consequences of portacaval shunting in the rat; effects on weight, food intake, intestinal absorption and hepatic morphology. Z. ges. exp. Med., 154:87-100, 1971.
- BALABAUD, C.; DUBUISSON, L.; BIOULAC-SAGE, P. L'anastomose porto-cave chez le rat. Gastroent. clin. biol., 8:882, 1984.
- BEL, M.M.A.; LEVRAT, R.; MESMOZ, J.; FAYOLLE, J.M. Les modifications gastriques provoquées par l'anastomose porto-cave chez le rat. Biol. et Gastro-ent., 2:123-36, 1968.
- * ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Comissão de Estudos de Documentação. Referências bibliográficas; NB-66. In: _____. Normas ABNT sobre documentação. Rio de Janeiro, 1978. p.13-30.
- WORLD medical periodicals. 3.ed. London, World Medical Association, 1961. 407p.
- WORLD medical periodicals. Supplement of 3.ed. London, WORLD medical Association, 1968. 68p.

BEN, M.; DIXON, R.L.; ADAMSON, R.H. Anesthesia in the rat.
Fed. Proc., 28:1522-7, 1969.

BISMUTH, H.; BENHAMOU, J.P.; LATASTE, J. L'anastomose
porto-cave expérimentale chez le rat normal; technique et
résultats préliminaires. Presse méd., 71:1859-61, 1963.

BISMUTH, H.; CSILLAG, M.J.; BENHAMOU, J.P.; FAUVERT, R.
L'anastomose porto-cave chez le rat normal; influence du
calibre de l'anastomose. Rev. franç. Étud. clin. biol.,
10:1087-92, 1965.

BISMUTH, H.; BERTHELOT, P.; DESBUQUOIS, B.; BENHAMOU, J.P.;
FAUVERT, R. L'anastomose porto-cave chez le rat normal;
étude de quelques anomalies biologiques. Rev. franç. Étud.
clin. biol., 9:608-13, 1964.

BLAKEMORE, A.H. & LORD JR, J.W. The technic of using vitallium
tubes in establishing portacaval shunts for portal
hypertension. Ann. Surg., 122:476-89, 1945.

BOGORAS, H. Über die Empflanzung der Vena mesenterica superior
in die vena cava inferior bei Leber cirrhose. Apud: DONOVAN,
A.J. & COVEY, P.C. Early history of the portacaval shunt in
humans. Surg. Gynec. Obstet., 147:423-30, 1978.

BOLLMAN, J.L. The animal with an Eck fistula. Physiol. Rev.,
41:607-21, 1961.

BOLLMAN, J.L.; FLOCK, E.V.; GRINDLAY, J.H.; BICKFORD, R.G.;
LICHTENHELD, F.R. Coma with increased amino acids of brain

and cerebrospinal fluid in dogs with Eck's fistula. Arch. Surg., 75:405-12, 1957.

BONO, R.F.; MORENO, A.H.; ROUSSELOT, L.M.; PANKE, W.F. Studies on portal hypertension. Surgery, 48:119-41, 1960.

BURNNET, W.E.; ROSEMOND, G.P.; WESTON, J.K.; TYSON, R.R. Studies of hepatic response to changes in blood supply. Surg. Forum, 2:147-58, 1951.

CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE. Laboratory rats. In:_____. Guide to the care and use of experimental animals. Ottawa, 1980. v.2, cap.21, p.175-89.

CARLON, G.; VASSANELLI, P.; PELIZZO, M.R.; BERTANI, G. Effetti della anastomosi porto-cava sul fegado di ratto. Minerva chir., 28:1183-92, 1973.

CARREL, A. & GUTHRIE, C.C. Méthode simple pour établir une fistule d'Eck. C. R. Soc. Biol. (Paris)., 60:1104-6, 1906.

CASTAING, D.; CRESTANELLO, F.; MORIN, J.; BISMUTH, H. Modifications du débit sanguin hépatique après différents types de dérivations portales chez le rat. Gastroent. clin. biol., 7:335-9, 1983.

CAVANAGH, J.B.; LEWIS, R.D.; BLAKEMORE, W.F.; KYU, M.H. Changes in the cerebellar cortex in rats after portacaval anastomosis. J. neurol. Sci., 15:13-26, 1972.

CHILD III, C.G.; BARR, D.; HOLSWADE, G.R.; HARRISON, C.S.
Liver regeneration following portacaval transposition in
dogs. Ann. Surg., 138:600-8, 1953.

DAY, S.B.; SKORYNA, S.C.; WEBSTER, D.R.; MAC LEAN, L.D.
Gastric hypersecretion and histamine levels in liver, stomach,
duodenum, and blood following portacaval shunt in rats.
Surgery, 54:764-70, 1963.

DE FRANCO, S.; GELMETTI, M.; LAMPUGNANI, R.; SANDONA, F.
Rilievi intraoperatori e risultati immediati di tre metodiche
di anastomosi porto-cava termino-laterale nel ratto. Chir.
Pat. sper., 26:11-32, 1978.

DE FRANCO, S.; LAMPUGNANI, R.; GELMETTI, M.; SANDONA, F.
Alterazioni vascolari ed istologiche nel fegato di ratto dopo
derivazione porto-sistemica. Acta bio. med., 50:97-105, 1979.

DE MARTEL, T. Nouvelle technique operateire de fistula d'Eck.
Apud: DONOVAN, A.J. & COVEY, P.C. Early history of the
portacaval shunt in humans. Surg. Gynec. Obstet., 147:423-30,
1978.

DILAWARI, J.B. & CHAWLA, Y.K. Spontaneous (natural)
splenoadrenorenal shunts in extrahepatic portal venous
obstruction; a series of 20 cases. Gut, 28:1198-200, 1987.

DI MARCOTULLIO, A.; DI MARCOTULLIO, M.L.; PANCRAZIO, F.;
ROMANIN, F.; ADOVASIO, R. Atrofia testicolare e attività
gonadotropa in ratti con anastomosi porto-cava. Minerva
chir., 35:1449-54, 1980.

DORDAL, E.; GLACOV, S.; DEBARROS, T.S. Testicular atrophy in rats with portacaval anastomosis. Arch. Path., 83:49-52, 1967.

DOYLE, D. Gastric erosions and gastro-intestinal bleeding in rats with porto-caval anastomosis. Brit. J. exp. Path., 50: 196-9, 1969.

DUBUISSON, L.; BIOULAC, P.; SARIC, J.; BALABAUD, C. Hepatocyte ultrastructure in rats with portacaval shunt; a morphometric study of acinar zones. Dig. Dis. Sci., 27:1003-10, 1982.

DUBUISSON, L.; BIOULAC-SAGE, P.; BEDIN, C.; BALABAUD, C. Hepatocyte ultrastructure in the rat after long term portacaval anastomosis; a morphometric study. J. submicrosc. Cytol., 16:283-7, 1984a.

DUBUISSON, L.; BIOULAC-SAGE, P.; BEDIN, C.; BALABAUD, C. Insuffisance rénale aiguë por obstacle des voies excrétrices chez le rat après anastomose porto-cave. Gastroent. clin. biol., 8:382, 1984b.

ECK, N.V. Concerning ligation of the vena porta. Traduzido do russo por Charles G. Child, III. Surg. Gynec. Obstet., 96: 375-6, 1956.

EVARTS, R.P.; RAAB, M.; MARSDEN, E.; THORGEIRSSON, S.S. Histochemical changes in livers from portacaval-shunted rats. J. nat. Cancer Inst., 76:731-4, 1986.

FISHBACK, F.C. Anastomosis of portal vein with inferior vena

cava. Ann. Surg., 86:436-44, 1927.

FISHER, B.; FISHER, E.R.; LEE, S. Experimental evaluation of liver atrophy and portacaval shunt. Surg. Gynec. Obstet., 125:1253-8, 1967.

FISHER, B.; UPDEGRAFF, H.; FISHER, E.R. Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration. Arch. Surg., 69:263-72, 1954.

FISHER, B.; LEE, S.; FEDOR, E.J.; LEVINE, M. Intestinal absorption and nitrogen balance following portacaval shunt. Ann. Surg., 167:41-6, 1968.

FISHER, B.; SZUCH, P.; LEVINE, M.; SAFFER, E.; FISHER, E.R. The intestine as a source of a portal blood factor responsible for liver regeneration. Surg. Gynec. Obstet., 137:210-4, 1973.

FLYNN, P.J. & KENNAN, A.L. The rat with a portacaval anastomosis. Arch. Path., 85:138-48, 1968.

FREEMAN, S. Studies on Eck fistulas in dogs; a simple technique for the preparation of a portacaval anastomosis with the aid of a clamp. Surg. Gynec. Obstet., 87:735-8, 1948.

FREEMAN, S. Effect of Eck fistula formation, simple portal obstruction and "meat intoxication" on serum phosphatase and dye clearance of adult dogs. Amer. J. Physiol., 159:351-6, 1949.

- GRINDLAY, J.H. & BOLLMAN, J.L. Regeneration of the liver in the dog after parcial hepatectomy. Surg. Gynec. Obstet., 94: 491-6, 1952.
- GUTHRIE, C.C. Survival of engrafted tissues. Heart, 2:115-22, 1910.
- HABERICH, F.J. Osmoreception in the portal circulation. Fed. Proc., 27:1137-41, 1968.
- HAHN, M.; MASSEN, O.; NENCKI, M.; PAWLOW, J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch. exp. Path. Pharmak., 32:162-210, 1893.
- HENZEL, J.; TURCOTTE, J.G.; CHILD III, C.G. The response of normal rats to portacaval shunt. Arch. Surg., 86:342-8, 1963.
- HERZ, R.; SAUTER, V.; BIRCHER, J. Fortuitous discovery of urate nephrolithiasis in rats subjected to portacaval anastomosis. Experientia, 28:27-8, 1972.
- HESS, F.; JERUSALEM, C.; WILLEMANN, A. Altered portal pressure secondary to portacaval and portasystemic shunt in the rat; the effect on liver function and intestinal integrity. Apud: MASSAGLIA, F.; REMONDA, G.; BRONSINO, E.; AIRES, E. Le derivazioni porto sistemiche sperimentali nel ratto; analisi comparativa di tecniche e risultati. Ann. Osp. M. Vittoria, 28:28-55, 1985.
- HICKMAN, R. & TERBLANCHE, J. Anorexia and weight loss in the portacaval-shunted pig. Surgery, 80:569-74, 1976

- HIGGINS, G.M.; MANN, F.C.; PRIESTLEY, J.T. Experimental pathology of the liver. Arch. Path., 14:491-7, 1932.
- JOLLY, P.C.; YOUNGER, R.K.; FOSTER, J.H. Hepatic metabolic response to complete and partial portal venous diversion. Surg. Gynec. Obstet., 121:795-802, 1965.
- KENNAN, A.L. Changes in plasma proteins after portacaval shunt in the rat. Proc. Soc. exp. Biol., 116:543-4, 1964a.
- KENNAN, A.L. Glutamine synthetase activity in rat liver after portacaval shunt. Endocrinology, 74:805-6, 1964b.
- KERAAN, M.; MEYERS, O.L.; ENGELBRECHT, G.H.C.; HICKMAN, R.; SAUNDERS, S.J.; TERBLANCHE, J. Increased serum immunoglobulin levels following portacaval shunt in the normal rat. Gut, 15:468-72, 1974.
- KLAGES, F. & KÜRTE, H.F. Die Anlegung der Eckschen Fistel beim Kleintier. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 188:489-92, 1938.
- KOWALEWSKI, K.; RUSSEL, J.C.; KOHEIL, A. Excretion of H-Histamine in urine of rats with portacaval shunts. Proc. Soc. exp. Biol., 136:760-4, 1971.
- KRESTOVSKY, V.V. Contribution a l'étude de traitement opératoire des ascites cirrhotiques au moyen d'anastomoses immédiates entre la veine inférieure et la veine porte. Presse méd., 2:1398-400, 1926.

- KYU, M.H. & CAVANAGH, J.B. Some effects of porto-caval anastomosis in the male rat. Brit. J. exp. Path., 51:217-27, 1970.
- LATHAM, J.B. Determination of portacaval shunt patency in rats by splenoportography. S. Afr. med. J., 49:757-60, 1975.
- LAUTERBURG, B. & BIRCHER, J. Defective renal handling of water in the rat with a portacaval shunt. Europ. J. clin. Invest., 6:439-44, 1976.
- LEE, S.H. & FISHER, B. Portacaval shunt in the rat. Surgery, 50:668-72, 1961.
- LEE, S.H.; CHANDLER, J.G.; BROELSCH, C.E.; FLAMANT, Y.M.; ORLOFF, M.J. Portal-systemic anastomosis in the rat. J. surg. Res., 17:53-73, 1974.
- LIANG, C.G. The influence of hepatic portal circulation on urine flow. J. Physiol., 214:571-81, 1971.
- LIEHR, H.; GRÜN, M.; THIEL, H. Hepatic blood flow and cardiac output after porta-caval anastomosis in the rat. Acta hepato-gastroent., 23:31-40, 1976.
- MACEDO, A.R. Arteriografia seletiva do tronco celíaco e esplenoportografia no traumatismo hepático; estudo experimental no cão. Botucatu, 1972. 132p. (Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu).
- MANN, C.F.; FISHBACK, F.C.; GAY, J.G.; GREEN, G.F. Experimental pathology of the liver. Arch. Path., 12:1787-93, 1931.

MANNIX, H.; CORNELL, G.; O'SULLIVAN, W.D. The regeneration of the liver in the monkey and in the monkey with portacaval shunt. Surgery, 40:874-9, 1956.

MARKOWITZ, J.; LOTTO, W.; ARCHIBALD, J.; DOWNIE, H.G. Technique and effects of portacaval anastomosis (Eck fistula). Surg. Gynec. Obstet., 95:407-10, 1952.

MASLAND, W.S. Interrelationships between diet and weight gain in rats with portacaval shunts. Amer. J. Physiol., 206:304-8, 1964.

MASSAGLIA, F.; REMONDA, G.; BRONSINO, E.; AIRES, E. Le derivazioni porto sistemiche sperimentali nel ratto; analisi comparativa di tecniche e risultati. Ann. Osp. M. Vittoria, 28:28-55, 1985.

MEYERS, O.L.; HICKMAN, R.; KERAAN, M.; ENGELBRECHT, G.H.C.; WEBER, B.L.; TERBLANCHE, J. Acute biochemical and histological effects of portacaval shunt in the normal rat. S. Afr. med. J., 49:1048-50, 1975.

MORCELI, J. Revascularização de transplante autólogo do baço pela introdução do epíploo na polpa esplênica; estudo radiológico e anatomopatológico em ratos. Botucatu, 1987. 129p. (Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista).

NOMINA anatomica veterinaria. 2.ed. Vienna, International Committee on Veterinary Anatomical Nomenclature World Association of Veterinary Anatomists, 1973. 218p.

OSSENBERG, F.W.; DENIS, P.; BENHAMOU, J.P. Hepatic blood flow in the rat; effect of portacaval shunt. J. appl. Physiol., 37:806-8, 1974.

OSSENBERG, F.W.; POINTARD, L.; BENHAMOU, J.P. Effect of porta-caval shunt on hepatic cytochrome P-450 in rats. Rev. europ. Étud. clin. biol., 18:791-3, 1972.

OUDEA, P. & BISMUTH, H. L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal; étude des lésions hépatiques par la microscopie électronique. Path. et Biol., 13:288-96, 1965.

PRADO, R.G. Cirrose hepática experimental no rato; hepatectomia parcial, relações métricas, aspectos bioquímicos, estudo anatomorradiológico e manométrico do sistema porta. Botucatu, 1973. 130p. (Tese - Doutorado - Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu).

REMONDA, G.; DE FRANCO, S.; RUCK, F.; FRONTICELLI, C.; BARGONI, A. Ruolo della derivazione totale e protratta del sangue portale sulla funzionalita'epatica nel ratto. Ann. Osp. M. Vittoria, 27:100-6, 1984.

RONCHETTI, I.P.; CONTRI, M.B.; PITTALUGA, S.; VASSANELLI, P.; ZANNINI, P.; MARUOTTI, R. A morphometric and ultrastructural study of the long term effect of portacaval anastomosis on the liver of normal male rats. J. submicrosc. Cytol., 15: 731-49, 1983.

ROSENSTEIN, P. Über die Behandlung der Leber cirrhose durch Anlegung einer Eck'schen Fistel. Apud: DONOVAN, A.J. & COVEY, P.C. Early history of the portacaval shunt in humans. Surg. Gynec. Obstet., 147:423-30, 1978.

- ROSSOUW, J.E.; LABADARIOS, D.; VINIK, A.I.; DE VILLIERS, A.S.
Liver glycogen after portacaval shunt in rats. Metabolism,
27:1067-73, 1978.
- ROUS, F. & LARIMORE, L.D. Relation of the portal blood to
liver maintenance. J. exp. Med., 31:609-31, 1920.
- RUBIN, E.; KOHAN, P.; TOMITA, F.; JACOBSON II, J.H.
Experimental hepatic siderosis following portacaval shunt.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 115:350-2, 1964.
- RUBIN, E.; GEVIRTZ, N.R.; KOHAN, P.; TOMITA, F.; JACOBSON II,
J.H. Liver cell damage produced by portacaval shunts. Proc.
Soc. exp. Biol., 118:235-7, 1965.
- RUSSEK, M. Gluco-ammonia receptors in liver. Fed. Proc., 29:
658, 1970.
- SCHLESINGER, M.J. New radiopaque mass for vascular injection.
Lab. Invest., 6:1-11, 1957.
- SCHMITT, M. Influences of hepatic portal receptors on
hypothalamic feeding and satiety centers. Amer. J. Physiol.,
225:1089-95, 1973.
- SCHRÖDER, R.; HOLMIN, T.; RUCHTI, C.H.; COLOMBO, J.P.; PEHEIM,
E. Morphologische Laberveränderungen nach Portokaval und
Splenokaval shunt bei der ratte. Helv. chir. Acta., 46:
235-8, 1979.
- SECCHI, M.; HEMPTINNE, B.; OTTE, J.B.; LAMBOTTE, L.
Progressive hepatic arterial flow increase after end-to-side

portacaval shunt in normal and cirrhotic rats. Europ. Surg. Res., 18:361-8, 1986.

SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. Statistical methods. 7.ed.
Ames, Iowa State University Press, 1980. 505p.

STARZL, T.E.; LEE, I.Y.; PORTER, K.A.; PUTNAM, C.W. The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal and diabetic dogs and baboons. Surg. Gynec. Obstet., 140:381-96, 1975.

STARZL, T.E.; FRANCAVILLA, A.; HALGRIMSON, C.G.; FRANCAVILLA, F.R.; PORTER, K.A.; BROWN, T.H.; PUTNAM, C.W. The origin, hormonal nature, and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surg. Gynec. Obstet., 137:179-99, 1973.

STARZL, T.E.; MARCHIORO, T.L.; ROWLANDS, D.T.; KIRKPATRICK, C. H.; WILSON, W.E.C.; RIFKIND, D.; WADDELL, W.R.
Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver. Ann. Surg., 160:411-38, 1964.

STEPHENSON, G.W. Experimental pathology of the liver. Arch. Path., 14:484-90, 1932.

TANSINI, J. Diversion of the portal blood by direct anastomosis of the portal vein with the vena cava. Apud: DONOVAN, A.J. & COVEY, P.C. Early history of the portacaval shunt in humans. Surg. Gynec. Obstet., 147:423-30, 1978.

VASCONCELOS, E. Tratamento cirúrgico da hipertensão portal.
Apud: RAIA, S. Varizes sangrantes do esôfago; tratamento de

urgência pela técnica de Vasconcelos I na esquistossomose mansônica. São Paulo, 1965. 407p. (Tese - Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

VIDAL, M. Traitement chirurgical des ascites. Presse méd., 2: 747, 1903.

VILLARD, E. & TAVERNIER, L. Suture ovario-mésentérique dans un cas de cirrhose du foie. Lyon med., 114:1113-19, 1910.

WALLACE, D.A.M.; ACKERMANN, D.; DAVIS, B.; HARTMANN, W.H. Urothelial carcinogenesis and portocaval anastomosis in the rat. Urol. Res., 15:195-7, 1987.

WARBRITTON III, J.D.; GEYER, M.A.; JEPSSON, B.; FISCHER, J.E. Decreased startle reactivity in the end-to-side portacaval shunted rat. Pharmacol. Biochem. Behav., 12:739-42, 1980.

WEINBREN, K. The portal blood supply and regeneration of the rat liver. Brit. J. exp. Pathol., 36:583-91, 1955.

WHIPPLE, A.O. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. Ann. Surg., 122:449-74, 1945.

WHIPPLE, G.H. & SPERRY, J.A. Chloroform poisoning; liver necrosis and repair. Johns Hopk. Hosp. Bull., 20:278-89, 1909.

WHIPPLE, G.H.; ROBSCHUIT-ROBBINS, F.S.; HAWKINS, W.B. Eck fistula liver subnormal in producing hemoglobin and plasma proteins on diets rich in liver and iron. J. exp. Med., 81: 171-91, 1945.

WHITAKER, W.L. Portal vein ligation and the Eck fistula in the rat. Proc. Soc. exp. Biol., 161:420-3, 1946.

WHITTEMORE, A.D.; KASUYA, M.; VOORHEES, A.B.; PRICE, J.B.
Hepatic regeneration in the absence of portal viscera.
Surgery, 77:419-26, 1975.

APÊNDICE

TABELA 11 - Valores individuais do tempo total de cirurgia (TTC) e tempo de clampeamento da veia porta (TCVP), expressos em minutos, verificados nos animais do grupo-controle (G1) e grupo anastomose porto-cava (G2).

<u>RATO</u>	<u>GRUPO-CONTROLE</u>	<u>RATO</u>	<u>GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA</u>	
	<u>TTC</u>		<u>TTC</u>	<u>TCVP</u>
72	47	57	60	19
89	49	58	60	16
93	46	75	80	20
94	40	76	60	19
95	37	77	69	20
96	45	81	64	15
97	44	83	55	17
42	41	88	57	19
54	47	10	69	20
78	39	19	70	17
90	45	32	52	12
7	51	72	50	17
28	46	84	46	15
31	49	14	68	22
61	43	17	75	19
65	46	24	76	19
64	43	52	60	18
68	35	56	59	16
69	49	84	62	14
87	47	85	68	17
23	46	97	49	16
34	47	98	47	19
35	49	100	49	16
37	47	102	55	18
43	49	12	75	21
49	38	33	58	15
55	42	26	58	19
63	55	39	53	16
		44	59	20
		47	55	15
		48	60	17
n	28		31	31

TABELA 12 - Valores individuais dos pesos corpóreos, expressos em gramas, verificados nos animais do grupo-controle.

<u>RATO</u>	<u>Po</u>	<u>P1</u>	<u>P2</u>	<u>P3</u>	<u>P4</u>	<u>P5</u>	<u>P6</u>
72	176	265					
89	260	370					
92	290	405					
93	275	360					
94	290	370					
95	310	400					
96	320	390					
97	275	350					
42	225	314					
54	195	267					
78	240	380					
90	200	250					
7	250	310	340	360			
28	196	275	351	382			
31	220	260	375	390			
61	170	276	365	395			
65	181	244	322	380			
64	200	285	-	310			
68	195	331	370	435			
69	180	290	327	395			
87	235	265	330	370			
23	210	294	353	390	455	470	500
34	195	281	305	345	-	385	395
35	215	335	390	405	525	545	555
37	200	335	380	390	490	495	515
43	195	279	365	395	-	475	480
49	195	252	349	400	455	455	480
55	185	259	325	385	-	435	450
63	170	224	325	394	425	440	460
n	29	29	16	17	5	8	8

Po, P1, P2, P3, P4, P5 e P6: pesos corporais, um, dois, três, quatro, cinco e seis meses após a realização da cirurgia, respectivamente.

TABELA 13 - Valores individuais dos pesos corpóreos, expressos em gramas, verificados nos animais do grupo anastomose porto-cava.

<u>Rato</u>	<u>Po</u>	<u>P1</u>	<u>P2</u>	<u>P3</u>	<u>P4</u>	<u>P5</u>	<u>P6</u>
57	223	259					
58	185	170					
75	250	212					
76	220	198					
77	220	216					
81*	235	250					
83*	265	243					
88	271	300					
10	285	235					
19	332	285					
32	215	275					
72	240	182					
84	220	200					
14	350	360	325	344			
17	330	345	337	340			
24*	210	236	245	252			
52	255	305	319	385			
56	195	175	176	-			
84	294	300	330	375			
85	245	247	220	-			
97	370	275	300	305			
98	250	260	340	370			
100	365	280	290	310			
102	280	310	350	355			
12	365	355	-	345	370	425	425
33*	220	250	286	310	375	395	425
26	200	200	191	175	255	300	310
39*	230	245	291	400	470	485	505
44	225	254	241	240	290	310	320
47	200	198	190	200	260	300	325
48*	198	255	375	380	510	535	555
n	31	31	17	16	7	7	7

Po, P1, P2, P3, P4, P5 e P6: pesos corporais em um, dois, três, quatro, cinco e seis meses após a cirurgia, respectivamente; (*): ratos cujas esplenoportografias apresentaram circulação colateral.

TABELA 14 - Valores individuais da ingestão alimentar, expressos em gramas, verificados nos animais dos Grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	34	30			57	40	33		
89	34	31			58	38	27		
92	34	48			75	34	33		
93	29	33			76	28	18		
94	21	32			77	28	—		
95	22	32			81*	27	32		
96	29	—			83*	33	37		
97	24	—			88	34	33		
42	40	52			10	12	20		
54	22	30			19	37	—		
78	31	33			32	23	35		
90	32	26			72	23	29		
7	8		26		84	30	34		
28	24		27		14	8		43	
31	23		25		17	22		28	
61	22		30		24*	25		37	
65	40		23		52	30		39	
64	37		42		56	38		—	
68	31		26		84	24		28	
69	35		40		85	26		39	
87	20		24		97	38		20	
23	25			35	98	30		21	
34	23			16	100	34		30	
35	36			23	102	32		32	
37	28			28	12	24			30
43	34			31	33*	40			25
49	25			20	26	26			25
55	35			25	39*	22			34
63	34			31	44	34			24
					47	32			30
					48*	47			25
n	29				n	31			

Mo, M1, M2 e M3: momentos da determinação da ingestão alimentar no início, em um, três e seis meses de experimento, respectivamente; (*): ratos cujos exames angiográficos apresentaram circulação colateral.

TABELA 15 - Valores individuais da relação ingestão alimentar/peso corporal, expressos em percentagem, dos animais de ambos os grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	19,31	11,32			57	17,93	12,74		
89	13,07	8,37			58	20,54	15,88		
92	11,72	11,85			75	13,60	15,56		
93	10,54	9,16			76	12,72	9,09		
94	7,24	8,64			77	12,72	—		
95	7,09	8,00			81*	11,48	12,80		
96	9,06	—			83*	12,45	15,22		
97	8,72	—			88	12,54	11,00		
42	17,77	16,56			10	4,21	8,51		
54	11,28	11,23			19	11,14	—		
78	12,91	8,68			32	10,69	12,72		
90	16,00	10,40			72	9,58	15,93		
7	3,20		7,22		84	13,63	17,00		
28	12,24		7,06		14	2,28		12,50	
31	10,45		6,41		17	6,66		8,23	
61	12,94		7,59		24*	11,90		14,68	
65	22,09		6,05		52	11,76		10,12	
64	18,50		13,54		56	19,48		—	
68	15,89		5,97		84	8,16		7,46	
69	19,44		10,12		85	10,61		—	
87	8,51		6,48		97	4,58		6,55	
23	11,90			7,00	98	12,00		5,67	
34	11,79			4,05	100	9,31		9,67	
35	16,74			4,14	102	11,42		9,01	
37	14,00			5,43	12	6,57			7,05
43	17,43			6,45	33*	18,18			5,88
49	12,82			4,16	26	13,00			8,06
55	18,91			5,55	39*	9,56			6,73
63	20,00			6,73	44	15,11			7,50
					47	16,00			9,23
					48*	23,73			4,50
n 29					31				

Mo, M1, M2 e M3: momentos da determinação da ingestão alimentar no início, em um, três e seis meses de experimento; (*): ratos cujos exames angiográficos demonstraram circulação colateral.

TABELA 16 - Valores individuais da ingestão hídrica, expressos em mililitros, verificados nos animais dos grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	40	38			57	45	102		
89	33	36			58	40	80		
92	38	31			75	45	80		
93	40	50			76	49	47		
94	38	48			77	55	—		
95	41	48			81*	46	50		
96	38	—			83*	51	48		
97	31	—			88	48	70		
42	55	55			10	42	74		
54	30	—			19	44	—		
78	45	39			32	43	45		
90	40	35			72	35	49		
7	42		37		84	30	50		
28	41		54		14	20		84	
31	44		37		17	35		54	
61	28		21		24*	33		56	
65	12		24		52	41		51	
64	38		33		56	42		—	
68	40		34		84	37		50	
69	48		38		85	35		53	
87	37		37		97	31		40	
23	30			75	98	33		34	
34	30			22	100	46		35	
35	40			36	102	36		64	
37	40			45	12	42			65
43	38			38	33*	37			35
49	23			27	26	38			75
55	35			27	39*	40			50
63	38			30	44	55			77
					47	40			63
					48*	34			41
n	29				n	31			

Mo, M1, M2 e M3: momentos da determinação da ingestão hídrica no início, em um, três e seis meses de experimento; (*): ratos cujos exames angiográficos demonstraram circulação colateral.

TABELA 17 - Valores individuais da relação ingestão hídrica/peso corporal, expressos em percentagem, verificados nos grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	22,70	14,33	10,27	15,00	57	20,17	39,38		
89	12,69	9,72			58	21,62	47,05		
92	13,10	7,65			75	18,00	37,73		
93	14,54	13,88			76	22,27	23,73		
94	13,10	12,97			77	25,00	—		
95	13,22	12,00			81*	19,57	20,00		
96	11,87	—			83*	19,24	19,75		
97	11,27	—			88	17,71	23,33		
42	24,44	17,51			10	14,73	31,48		
54	15,38	—			19	13,25	—		
78	18,75	10,26			32	20,00	16,32		
90	20,00	14,00			72	14,58	26,92		
7	16,80		10,27		84	13,63	25,00		
28	20,91		14,13		14	5,71		24,41	
31	20,00		9,48		17	10,60		15,88	
61	16,47		5,31		24*	15,71		22,22	
65	6,62		6,31		52	16,07		13,24	
64	19,00		10,64		56	21,53		—	
68	20,51		7,81		84	12,58		13,33	
69	26,66		9,62		85	14,28		—	
87	15,74		10,00		97	8,37		13,11	
23	14,28			15,00	98	13,20		9,18	
34	15,38			5,56	100	12,60		11,29	
35	18,60			6,48	102	12,85		18,02	
37	20,00			8,73	12	11,50			15,29
43	19,48			7,91	33*	16,81			8,23
49	11,79			5,62	26	19,00			24,19
55	18,91			6,00	39*	17,39			9,90
63	22,35			6,52	44	24,44			24,06
					47	20,00			19,38
					48*	17,17			7,38
n 29					31				

Mo, M1, M2 e M3: momento da determinação da ingestão hídrica no início, em um, três e seis meses de experimento; (*): ratos cujos exames angiográficos apresentaram circulação colateral.

TABELA 18 - Valores individuais da diurese, expressos em mililitros, verificados nos animais dos grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	5	4			57	7	54		
89	1	8			58	7	25		
92	2	8			75	7	20		
93	8	10			76	8	10		
94	10	4			77	5	—		
95	8	12			81*	2	5		
96	2	—			83*	4	3		
97	4	—			88	1	7		
42	5	8			101	2	13		
54	1	1			19	5	—		
78	5	11			32	6	8		
90	2	6			72	1	14		
7	8		9		84	4	13		
28	4		8		14	8		21	
31	6		3		17	4		18	
61	1		10		24*	1		10	
65	2		2		52	6		2	
64	—		3		56	8		—	
68	3		6		84	4		20	
69	1		1		85	4		21	
87	6		5		97	1		8	
23	1			5	98	1		14	
34	3			9	100	2		10	
35	5			16	102	2		25	
37	3			12	12	5			23
43	4			5	33*	4			5
49	2			5	26	1			35
55	2			5	39*	8			12
63	2			7	44	7			57
					47	5			41
					48*	7			21
n	28				n	31			

Mo, M1, M2 e M3: momentos da determinação da diurese no início, em um, três e seis meses de experimento; (*): ratos cujos exames angiográficos demonstraram circulação colateral.

TABELA 19 - Valores individuais da relação diurese/peso corporal, expressos em percentagem, verificados nos grupos experimentais.

GRUPO-CONTROLE					GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA				
Rato	Mo	M1	M2	M3	Rato	Mo	M1	M2	M3
72	2,80	1,50			57	3,13	20,84		
89	0,38	2,16			58	3,78	14,70		
92	0,68	1,97			75	2,80	9,43		
93	2,90	2,77			76	3,63	5,05		
94	3,44	1,08			77	2,27	—		
95	2,58	3,00			81*	0,85	2,00		
96	0,62	—			83*	1,50	1,23		
97	1,45	—			88	0,36	2,33		
42	2,22	2,54			10	4,21	5,53		
54	0,51	0,37			19	1,50	—		
78	2,08	2,89			32	2,79	2,90		
90	1,00	2,40			72	0,41	7,69		
7	3,20		2,50		84	1,81	6,50		
28	2,04		2,09		14	2,28		6,10	
31	2,72		0,76		17	1,21		5,29	
61	0,58		2,53		24*	0,47		3,96	
65	1,10		0,52		52	2,35		0,51	
64	—		0,96		56	4,10		—	
68	1,53		1,37		84	1,36		5,33	
69	0,55		0,25		85	1,63		—	
87	2,55		1,35		97	0,27		2,62	
23	0,47			1,00	98	0,40		3,78	
34	1,53			2,27	100	0,54		3,22	
35	2,32			2,88	102	0,71		7,04	
37	1,50			2,33	12	1,36			5,41
43	2,05			1,04	33*	1,81			1,17
49	1,02			1,04	26	0,50			11,29
55	1,08			1,11	39*	3,47			2,37
63	1,17			1,52	44	3,11			17,81
					47	2,50			12,61
					48*	3,53			3,78
n 29					31				

Mo, M1, M2 e M3: momento da determinação da diurese no início, em um, três e seis meses de experimento; (*): ratos cujos exames angiográficos apresentaram circulação colateral.

TABELA 20 - Valores individuais dos diâmetros e comprimentos da veia porta, expressos em milímetros, nas esplenoportografias realizadas, em projeção anteroposterior, com o tempo de um minuto após a injeção do contraste radiológico, nos animais do grupo-controle.

Rato	VEIA PORTA	
	diâmetro	comprimento
92	3	10
72*	—	—
89	3	11
93	3	—
97	3	9
94	1	10
95	2,5	10
96	2	9
87	3	10
7	3	10
28	3	10
31	3	11
69	3	10
61	3	10
64	2	10
68	3	12
37	3	10
23	3	10
35	2,5	11
49	3	10
63	3	10
34	2	10
43	2,5	10
55	2,5	10
$\bar{x}$	2,7	10,1

($\bar{x}$): valores das médias dos diâmetros e comprimentos da veia porta e (*): exame com extravasamento de contraste na cavidade peritoneal.

TABELA 21 - Valores individuais dos diâmetros da veia cava caudal em relação ao nível da anastomose, expressos em milímetros, nas esplenoportografias realizadas, em projeção de perfil, nos animais do grupo anastomose porto-cava.

Rato	VEIA CAVA CAUDAL		
	acima	nível	abaixo
77	6	3	4
58*	5	2	5
75	5	5	5
76**	—	—	—
88	5	4	6
57	5	3	4
81*	3	3	3
83*	4	3	4
102*	6	4	6
14	5	4	—
17*	4	3	4
24***	—	—	—
85*	1	—	—
98*	6	3	4
97	6	4	6
52	4	4	4
56	4	3	3
84	6	4	5
100	7	7	7
12	7	7	7
26	7	6,5	6,5
33***	—	—	—
39***	—	—	—
47	6,5	6	6,5
44	9	5	7
48***	—	—	—
86	8	7	6
$\bar{x}$	6	4,8	5,4

($\bar{x}$): valores das médias dos diâmetros da veia cava caudal com exclusão dos exames em que foi demonstrado estenose da anastomose; (*): exames com estenose da anastomose; (**): exame com extravasamento de contraste na cavidade peritoneal e (***): exames com oclusão da anastomose venosa.

TABELA 22 - Valores individuais dos pesos dos fígados, expressos em gramas, dos animais dos grupos experimentais.

GRUPO - CONTROLE				GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA			
Rato	M1	M2	M3	Rato	M1	M2	M3
72	10,00			57	10,27		
89	13,35			58	7,24		
92	17,55			75	9,54		
93	13,44			76	8,00		
94	17,33			77	8,21		
95	15,00			81*	7,00		
96	14,55			83*	8,06		
97	15,70			88	9,34		
42	13,22			10	6,45		
54	10,05			19	5,60		
78	13,08			32	10,44		
90	8,61			72	5,82		
7		10,81		84	6,65		
28		16,81		14		12,30	
31		17,90		17		10,71	
61		18,70		24*		9,55	
64		14,00		52		12,30	
68		17,60		56		5,52	
69		16,20		84		8,74	
87		13,97		85		8,90	
23			17,67	97		10,83	
34			14,52	98		11,23	
35			17,00	100		9,41	
37			18,14	102		11,73	
43			21,16	12			12,52
49			18,03	33*			14,32
55			15,05	26			7,64
63			17,02	39*			19,50
				44			14,49
				47			10,76
				48*			22,13

M1, M2 e M3: momentos da determinação da variável peso do fígado, um, três e seis meses após a cirurgia, respectivamente; (*): ratos cujos exames angiográficos apresentaram circulação colateral.

TABELA 23 - Valores individuais da relação peso do fígado/peso corporal expressa em percentagem, dos animais dos grupos experimentais.

GRUPO - CONTROLE				GRUPO ANASTOMOSE PORTO-CAVA			
Rato	M1	M2	M3	Rato	M1	M2	M3
72	3,77			57	3,96		
89	3,66			58	4,25		
92	4,33			75	4,50		
93	3,73			76	4,04		
94	4,68			77	3,80		
95	3,75			81*	2,80		
96	3,73			83*	3,31		
97	4,48			88	3,11		
42	4,21			10	2,74		
54	3,76			19	1,96		
78	3,44			32	3,79		
90	3,44			72	3,19		
7		3,00		84	3,32		
28		4,40		14		3,57	
31		4,58		17		3,15	
61		4,73		24*		3,78	
64		4,51		52		3,19	
68		4,04		84		2,33	
69		4,10		97		3,55	
87		3,77		98		3,03	
23			3,53	100		3,03	
34			3,67	12			2,94
35			3,06	33*			3,36
37			3,52	26			2,46
43			4,40	39*			3,86
49			3,75	44			4,52
55			3,34	47			3,31
63			3,70	48*			3,98

M1, M2 e M3: momentos da determinação da variável peso do fígado/peso corporal após um, três e seis meses, respectivamente; (*): ratos cujos exames angiográficos apresentaram circulação colateral.