

DANIEL XAVIER LIMA

**EFEITO DA ICTERÍCIA OBSTRUTIVA NA
MORFOLOGIA E NA FUNÇÃO RENAL APÓS
NEFRECTOMIA EM RATO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2007

DANIEL XAVIER LIMA

**EFEITO DA ICTERÍCIA OBSTRUTIVA NA
MORFOLOGIA E NA FUNÇÃO RENAL APÓS
NEFRECTOMIA EM RATO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Andy Petroianu

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Ronaldo Tadeu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Chefe: Prof. Dr. Walter Antônio Pereira

Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo - Coordenador

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches – Sub-Coordenador

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Andy Petroianu

Prof. Dr. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Dr. Juliano Alves Figueiredo – Representante Discente

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Diretora: Prof^ª. Dr^ª. Tânia Mara Assis Lima

EFEITO DA ICTERÍCIA OBSTRUTIVA NA MORFOLOGIA E NA FUNÇÃO RENAL APÓS NEFRECTOMIA EM RATO

Daniel Xavier Lima

Nível: Doutorado:

Data da Defesa: 14/05/2007

Tese apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora, constituída pelos professores:

Prof. Ruy Garcia Marques

Prof. Márcio Josbete Prado

Prof. Cirênio de Almeida Barbosa

Prof. Walter Antônio Pereira

Prof. Dr. Andy Petroianu (Orientador)

Faculdade de Medicina da UFMG

**São maus navegadores aqueles que
pensam que não há terra quando não
vêm nada senão o mar.**

Francis Bacon

**Dedicada ao saudoso amigo e professor Eli
Armando Siqueira Rabelo (*In Memoriam*).**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho, incluindo aqueles que involuntariamente omiti:

Ao **Dr. Leonardo de Souza Vasconcellos**, pela contribuição na coleta e na análise dos exames laboratoriais;

Ao **Dr. Paulo Guilherme de Oliveira Salles**, pela colaboração na análise histológica;

À acadêmica de Medicina, **Kelly Cristine de Lacerda Rodrigues**, pela grande ajuda nos experimentos;

Ao **Sr. Marcelo Moreira de Jesus**, funcionário responsável pelo Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG, pelo cuidado com os animais;

Ao **Dr. Marcelo Militão Abrantes**, pela colaboração na análise estatística;

As **Professores Adelmo Simões Pereira, Carlos Eduardo Corradi Fonseca, Francisco de Paula Câmara e Francisco Viriato da Rocha Sobrinho**, por minha formação profissional, pelo exemplo e pelo incentivo tão importantes no início das minhas atividades acadêmicas;

Aos colegas do Serviço de Nefrologia e Urologia do Hospital das Clínicas da UFMG, **Augusto Barbosa Reis, Benjamim Godinho da Fonseca Neto, Bruno Mello Rodrigues dos Santos, Christiano de Almeida Drumond, Cleidismar Rosa Pires, Frederico Alvares da Silva Salgado, Gilberto Silva Lemos, Lucas Mendes Nogueira Nogueira, Luis Henrique Serra Miranda, Marcelo Barroso Simões, Marcelo Fonseca Fernandes Gomes, Mário Soto Júnior, Otávio Augusto Fonseca Reis, Paulo César Viegas Martins,**

Reginaldo Martello, Renato Viana Bahia, Ricardo Juveniz Souza dos Santos, Robson Oliveira Guimarães e Sívio Fernandes Timponi, pelo incentivo constante;

Aos meus pais, **Célio Zenon Figueiredo Lima** e **Maria Consuelo Diniz Xavier** e irmãos, **André Xavier Lima, Bernardo Xavier Lima, Cristiano Xavier Lima** e **Érico Xavier Lima** pelo apoio e carinho sempre presentes;

À minha esposa, **Simone Cristina de Araújo Lima** e ao meu filho, **Guilherme Araújo Lima**, pela compreensão e apoio indispensáveis para a conclusão deste trabalho.

ÍNDICE

TÓPICO	PÁGINA
Agradecimentos.....	VII
Índice de Tabelas.....	XI
Índice de Figuras.....	XIV
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	XVII
Resumo.....	XVIII
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	11
3. Relevância.....	13
4. Método.....	15
4.1 Animais.....	16
4.2 Grupos estudados.....	17
4.3 Procedimentos cirúrgicos.....	17
4.4 Análise bioquímica.....	20
4.5 Estudo morfológico.....	21
4.6 Análise estatística.....	22
5. Resultados.....	23
5.1 Acompanhamento pós-operatório.....	24
5.2 Comparação entre as médias de peso absoluto e relativo dos rins direito e esquerdo.....	26
5.3 Avaliação do peso renal relativo após ligadura do ducto biliar.....	28
5.4 Comparação da média de aumento do peso relativo do rim (peso do rim / peso corporal).....	29

5.5	Avaliação histológica.....	30
5.6	Avaliação dos exames laboratoriais.....	41
6.	Discussão.....	47
7.	Conclusões.....	56
8.	Referências Bibliográficas.....	58
9.	Anexos.....	70

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA		PÁGINA
Tabela 1	Mortalidade e alterações no peso corporal de acordo com o grupo.....	25
Tabela 2	Comparação entre as médias dos pesos dos rins direito e esquerdo.....	26
Tabela 3	Comparação entre as médias dos pesos dos rins direito e esquerdo em proporção ao peso corpóreo.....	27
Tabela 4	Comparação do peso renal relativo entre os grupos 1 e 3.....	28
Tabela 5	Variação do peso relativo do rim esquerdo após nefrectomia direita e ligadura biliar, quando comparado com o rim esquerdo, após nefrectomia direta).....	29
Tabela 6	Presença de dilatação capilar medular ao exame histológico do rim esquerdo em comparação com o Grupo 1 (controle).....	34
Tabela 7	Alterações histológicas hepáticas de acordo com os grupos de animais.....	35
Tabela 8	Comparação dos valores de bilirrubinas e aminotransferases em relação ao Grupo-controle.....	41
Tabela 9	Comparação dos valores de uréia e creatinina séricos em relação ao Grupo-controle.....	42
Tabela 10	Comparação dos valores da hemoglobina e do hematócrito séricos em relação ao Grupo-controle.....	44

Tabela 11	Comparação dos valores de sódio, potássio e cloreto séricos em relação ao Grupo-controle.....	45
Tabela 12	Comparação dos valores séricos de albumina e da relação albumina/globulina em relação ao Grupo-controle.....	46
Tabela A1	Intensidade da dilatação capilar medular identificada ao exame histológico do rim esquerdo.....	72
Tabela A2	Comparação dos valores de bilirrubina direta em relação ao Grupo-controle.....	73
Tabela A3	Comparação dos valores de bilirrubina direta pelo teste de Duncan.....	74
Tabela A4	Comparação dos valores de bilirrubina indireta em relação ao Grupo-controle.....	75
Tabela A5	Comparação dos valores de bilirrubina indireta pelo teste de Duncan.....	76
Tabela A6	Comparação dos valores de aspartato-amino-transferase em relação ao Grupo-controle.....	77
Tabela A7	Comparação dos valores de alanina-amino-transferase em relação ao Grupo-controle.....	78
Tabela A8	Comparação dos valores de aspartato-amino-transferase pelo teste de Duncan.....	79
Tabela A9	Comparação dos valores de alanina-amino-transferase pelo teste de Duncan.....	80
Tabela A10	Comparação dos valores de fosfatase alcalina em relação ao Grupo-controle.....	81

Tabela A11	Comparação dos valores de albumina sérica em relação ao Grupo-controle.....	82
Tabela A12	Comparação dos valores de globulina sérica em relação ao Grupo-controle.....	83
Tabela A13	Comparação dos valores da contagem de plaquetas em relação ao Grupo-controle.....	84
Tabela A14	Comparação dos valores de hemoglobina em relação ao Grupo-controle.....	85
Tabela A15	Comparação dos valores do hematócrito em relação ao Grupo-controle.....	86
Tabela A16	Comparação dos valores de creatinina sérica em relação ao Grupo-controle.....	87
Tabela A17	Comparação dos valores de creatinina sérica pelo teste de Duncan.....	88
Tabela A18	Comparação dos valores de sódio sérico em relação ao Grupo-controle.....	89
Tabela A19	Comparação dos valores de potássio sérico em relação ao Grupo-controle.....	90
Tabela A20	Comparação dos valores de cloreto sérico em relação ao Grupo-controle.....	91
Tabela A21	Comparação dos valores de cálcio sérico em relação ao Grupo-controle.....	92
Tabela A22	Comparação dos valores da contagem de leucócitos séricos em relação ao Grupo-controle.....	93

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		PÁGINA
Figura 1	Ducto biliar isolado entre ligaduras com fio seda 5-0 (rato 32, Grupo 4).....	18
Figura 2	Ducto biliar seccionado entre ligaduras com fio seda 5-0 (rato 32, Grupo 4).....	18
Figura 3	Rim direito com ligadura do seu hilo com fio seda 4-0 (rato 32, Grupo 4).....	19
Figura 4	Fotomicrografia de corte histológico do rim de um animal (rato 3, Grupo 1) submetido a operação simulada. Glomérulo e túbulos de aspecto normal. (hematoxilina – eosina, 400 X).....	30
Figura 5	Fotomicrografia de corte histológico de rim de um animal (rato 3, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal da medula renal. (hematoxilina – eosina, 400 X).....	31
Figura 6	Fotomicrografia de corte histológico do rim esquerdo de um animal (rato 12, Grupo 2) submetido a nefrectomia direita. Nota-se aumento pequeno dos capilares medulares. (hematoxilina – eosina, 400 X).....	32
Figura 7	Fotomicrografia de corte histológico do rim esquerdo de um animal (rato 16, Grupo 2) submetido a nefrectomia direita. Nota-se aumento grande dos	

	capilares medulares. (hematoxilina – eosina, 400 X).....	33
Figura 8	Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 2, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal do órgão estudado, com veia centro-lobular à esquerda e espaço porta à direita.	
	(hematoxilina – eosina, 100 X).....	36
Figura 9	Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 2, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal do órgão estudado, com veia centro-lobular à esquerda e espaço porta à direita. (coloração em retículo, 100 X).....	37
Figura 10	Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 27, Grupo 3) submetido a ligadura do ducto biliar. Nota-se proliferação de ductos biliares associada a infiltrado inflamatório mononuclear.	
	(hematoxilina – eosina, 100 X).....	38
Figura 11	Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 27, Grupo 3) submetido a ligadura do ducto biliar. Nota-se proliferação de ductos biliares associada a infiltrado inflamatório mononuclear	
	(hematoxilina – eosina, 400 X).....	39

Figura 12	Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 35, Grupo 4) submetido a nefrectomia direita associada a ligadura do ducto biliar. Nota-se fibrose acentuada e nódulos bem delimitados indicativos de cirrose hepática. (hematoxilina – eosina, 100 X).....	40
Figura A1	Varição do peso relativo do rim esquerdo.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ALAT	- Alanina-amino-transferase
ASAT	- Aspartato-amino-transferase
CETEA	- Comitê de Ética em Experimentação Animal
g	- Grama
HGF	- Fator de crescimento hepatocitário
kg	- Kilograma
mEq/l	- Miliequivalente por litro
mg	- Miligrama
µg	- Micrograma
mg/dl	- Miligrama por decilitro
mm ³	- milímetro cúbico
n	- Número de variáveis
®	- Marca registrada
rpm	- Rotações por minuto
TGF	- Fator de crescimento transformador
U/l	- Unidade por litro
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais

Resumo

Introdução: O crescimento de um rim em resposta à perda do outro rim recebe o nome de hipertrofia renal compensatória. Durante esse processo, ocorrem alterações na morfologia e na função do rim remanescente, que aumenta sua massa tecidual e o ritmo de filtração glomerular. Tais modificações visam à restauração da função renal, embora, em alguns casos, possam ocorrer glomerulosclerose, fibrose tubular e outras alterações que levam à disfunção renal. Existem muitos estudos a esse respeito, porém o mecanismo de hipertrofia renal compensatória não foi esclarecido. Diversas substâncias estão envolvidas nesse processo, como a angiotensina II, o fator de crescimento endotelial vascular, o hormônio de crescimento e o fator de crescimento hepatocitário, que por sua vez também exerce um papel fundamental na regeneração hepática. Experimentalmente, sabe-se que a função renal sofre influência da função hepática. Na prática clínica, a disfunção hepática também aumenta o risco de disfunção renal, como pode ser observado na insuficiência hepática e na icterícia obstrutiva. Apesar desses conhecimentos, ainda não foi estudado o efeito da icterícia obstrutiva na hipertrofia renal compensatória.

Objetivos: Avaliar os efeitos da icterícia obstrutiva na morfologia e na função do rim remanescente após nefrectomia unilateral.

Método: Foram estudados 40 ratos (*Rattus norvegicus*) da raça Wistar, sendo 20 machos e 20 fêmeas, distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos: operação simulada (Grupo 1); nefrectomia direita (Grupo 2); ligadura do ducto biliar (Grupo 3); ligadura do ducto biliar e nefrectomia direita (Grupo 4). Os animais foram mortos após 20 dias, quando foi colhido sangue para exames laboratoriais e feita a retirada dos rins e do fígado. Os rins foram pesados em balança digital de precisão para avaliação do crescimento compensatório. Rins e fígado foram estudados histologicamente por microscopia óptica.

Resultados: O crescimento compensatório e a função do rim remanescente não foram afetados pela icterícia obstrutiva. Os animais com ligadura do ducto biliar apresentaram maior peso do rim remanescente em comparação com o Grupo-controle. As alterações histológicas encontradas foram dilatação capilar glomerular nos rins hipertrofiados e modificações típicas de colestase nos fígados dos animais ictericos. Cirrose foi encontrada apenas nos animais submetidos a nefrectomia.

Conclusões: O aumento do peso e as mudanças na função do rim remanescente que ocorrem na hipertrofia renal compensatória desencadeada pela nefrectomia unilateral não são afetados pela icterícia obstrutiva. Os rins de ratos submetidos à ligadura isolada de ducto biliar sofrem alterações morfológicas não identificadas no exame histológico e na função renal medida pelos níveis de creatinina sérica, mas representadas por aumento em seu peso.

Palavras-chave: Hipertrofia renal compensatória, Nefrectomia, Icterícia obstrutiva

1. INTRODUÇÃO

O crescimento de um rim em resposta à perda do outro rim recebe o nome de hipertrofia compensatória. Estudos experimentais sobre a hipertrofia compensatória após nefrectomia vêm sendo conduzidos desde o século XIX (*apud* Wesson, 1989). Inicialmente, acreditava-se que o crescimento compensatório do rim era devido exclusivamente ao aumento do tamanho das células (hipertrofia). Essa teoria teve início nas investigações de Arataki (1926), que chegou à conclusão de que néfrons maduros poderiam crescer, mas não aumentar seu número. Reforçando a idéia predominante na época, Saphir (1927) não encontrou figuras de mitose nos glomérulos e nos túbulos renais, ao estudar a hipertrofia compensatória em coelhos. A hiperplasia só passou a ser considerada como parte do processo compensatório a partir do encontro de figuras de mitose em estudos feitos com ratos jovens (de Robertis & Poch, 1947; Rollason, 1949).

Atualmente, sabe-se que o aumento das dimensões renais após perda do rim contralateral ocorre tanto devido ao crescimento das células, quanto à proliferação celular (hiperplasia), mesmo em animais adultos (Johnson & Roman, 1966; Threlfall *et al.*, 1967; Seyer-Hansen *et al.*, 1985). Esse fenômeno foi verificado em ratos e camundongos jovens (Canter & Goss, 1975; Bonvalet, 1978). Entretanto, o termo hipertrofia ainda é usado para designar todo o processo, uma vez que o fenômeno predominante é o aumento do tamanho e do conteúdo protéico das células já existentes, o que leva ao aumento do peso renal (Johnson & Roman, 1966; Threlfall *et al.*, 1967; Fine, 1986).

O peso do rim tende a ser uniforme entre os indivíduos da mesma espécie, sexo e idade, quando medido proporcionalmente ao peso corporal (Wesson, 1989). Por ser um parâmetro confiável e simples de avaliar, o peso renal proporcional é utilizado em estudos experimentais sobre hipertrofia compensatória (Mitchell & Valk, 1962; Johnson & Roman, 1966; Hayslett *et al.*, 1968; Ross & Goldman, 1970; Hayslett, 1979; Seyer-Hansen *et al.*, 1985; Averbukh *et al.*,

1988; Wesson, 1989; Norman, 1991; Mulrone *et al.*, 1992; Haramati *et al.*, 1994; Averbukh *et al.*, 1996; Valentin *et al.*, 1997; Flyvbjerg *et al.*, 1999; Flyvbjerg *et al.*, 2002).

Precedendo as mudanças morfológicas, fenômenos bioquímicos têm início no rim remanescente logo após a retirada do rim contralateral. A primeira alteração é o aumento da incorporação de colina nas membranas celulares, o que ocorre após cinco minutos (Toback, Smith & Lowenstein, 1974). Nas primeiras quatro horas, observa-se aumento na síntese de RNA (Oulette *et al.*, 1987). Depois de dois dias, ocorre redução na síntese de RNA, provavelmente por já ter ocorrido a maior parte da síntese protéica necessária para o processo (Malt, 1969). Os níveis de RNA aumentam e, em seguida, os níveis de DNA também se elevam. A atividade mitótica retorna aos níveis basais depois de duas semanas (Fine, 1986). Embora haja relatos de crescimento renal compensatório 24 horas após a nefrectomia unilateral, o aumento em seu peso atinge o pico somente depois de duas a quatro semanas, podendo chegar ao crescimento de 50 % do peso inicial (Malt, 1969; Fine, 1986; Wesson, 1989). O grau de hipertrofia compensatória depende da quantidade de tecido renal perdido. Assim, a retirada de parte de um rim (nefrectomia parcial) leva ao crescimento renal menor do que a nefrectomia unilateral completa (Hayslett, 1979).

Do ponto de vista histológico, a hipertrofia renal compensatória manifesta-se por meio de modificações em quase todas as estruturas celulares do tecido renal. Os glomérulos aumentam devido à multiplicação celular, ao crescimento das alças capilares e ao alargamento do espaço de Bowman (Saphir, 1927; Olivetti *et al.*, 1977). Os glomérulos corticais e justamedulares apresentam padrão de crescimento semelhante, aumentando sua superfície de filtração plasmática (de Robertis & Poch, 1947; Olivetti *et al.*, 1977; Seyer-Hansen *et al.*, 1985).

As alterações na superfície de filtração que ocorrem na hipertrofia renal compensatória são compatíveis com mudanças funcionais, que aumentam o ritmo de filtração glomerular e a

reabsorção tubular (Hayslett *et al.*, 1968). Há elevação de 40% no ritmo de filtração glomerular e no fluxo plasmático efetivo do rim remanescente nos primeiros dias após a nefrectomia (Krohn *et al.*, 1966). Todavia, segundo Seyer-Hansen *et al.* (1985), essa maior superfície de filtração é insuficiente para explicar a hiperfiltração glomerular. É pertinente supor que fatores hemodinâmicos possuem um papel primordial nesse fenômeno.

A maior parte do parênquima renal é constituída por túbulos contorcidos proximais, que também aumentam durante a hipertrofia compensatória (Hayslett *et al.*, 1968). O crescimento inicial do túbulo proximal ocorre por aumento do volume das células epiteliais e do diâmetro de sua luz. Cerca de quatro dias após a nefrectomia unilateral, o diâmetro tubular do rim preservado permanece inalterado, mas seu comprimento torna-se maior à custa de hiperplasia (Seyer-Hansen *et al.*, 1985; Pfaller *et al.*, 1998). O ducto coletor também apresenta hipertrofia e hiperplasia, com conseqüente crescimento de duas vezes em seu comprimento (Pfaller *et al.*, 1998). Seus dois principais tipos celulares, as células claras e as células intercaladas, sofrem mitose durante a hipertrofia compensatória. Após cerca de 72 horas, surge um terceiro tipo celular na porção cortical dos ductos coletores, menos diferenciado, porém ativo mitoticamente (Anderson, 1967). Seu lume torna-se parcialmente ocluído, como conseqüência das modificações celulares.

O túbulo contorcido distal aumenta seu comprimento, sem hiperplasia e sem espessamento de suas paredes (Pfaller *et al.*, 1998). Suas células sofrem mitose, mas permanecem ligadas por meio de interdigitações basais. A persistência dessa região basal impede que a cariocinese seja acompanhada da divisão citoplasmática. Como resultado, podem ser observadas células binucleadas e multinucleadas nessas estruturas (Anderson, 1967).

As células mesangiais também estão envolvidas na hipertrofia compensatória, porém seu papel nesse processo ainda não foi esclarecido (Floege *et al.*, 1991; Wesson, 1989). A

proliferação de células mesangiais é um achado freqüente em várias doenças que evoluem para esclerose glomerular. Os fatores que regulam seu crescimento *in vivo* não foram bem definidos. Experimentos com culturas de células indicam que vários mediadores podem ter efeito mitogênico ou antimitogênico nessa população celular. O soro de animais submetidos a nefrectomia é capaz de induzir a proliferação dessas células *in vitro* (Yamamoto *et al.*, 1983).

Weissgarten *et al.* (1998) estudaram a resposta proliferativa de células mesangiais em cultura, após nefrectomia contralateral em ratos. O estímulo proliferativo ocorreu por meio da incubação de células mesangiais em soro de ratos previamente submetidos a nefrectomia unilateral. A proliferação das células isoladas após 48 horas da nefrectomia foi maior do que aquela obtida com células extraídas quatro meses após a nefrectomia, indicando que o declínio na resposta proliferativa das células mesangiais seria responsável pela interrupção da hipertrofia compensatória. Tal interrupção ocorre após um período de 10 a 28 dias em ratos, quatro a oito meses em cães e cerca de 18 meses em humanos (Mitchell & Valk, 1962; Weissgarten *et al.*, 1998).

O mecanismo exato do estímulo proliferativo continua desconhecido. Sabe-se que filhotes de ratas submetidas a nefrectomia previamente à concepção apresentam hipertrofia renal compensatória, com maior número de glomérulos e maior massa renal (Averbukh *et al.*, 1988). É provável que haja um fator humoral materno, ativado por nefrectomia, que estimula a hipertrofia renal compensatória do feto e que permanece ativo até a puberdade (Averbukh *et al.*, 1996). Esse fenômeno tem sido atribuído a uma substância denominada renotropina, ainda pouco conhecida sua origem, estrutura, metabolismo, mecanismo de ação e especificidade celular (Wesson, 1989; Averbukh *et al.*, 1996). É possível que ocorra interação complexa entre a massa renal, a renotropina e fatores produzidos pelas células mesangiais no processo de hipertrofia compensatória (Weissgarten *et al.*, 1999). Nessa interação, estão envolvidos diversos processos bioquímicos, assim como ocorre em doenças renais (Fine *et al.*, 1992).

Diversos fatores de crescimento celular influenciam a fisiopatologia da hipertrofia compensatória, por meio de mecanismo ainda não conhecido. A angiotensina II está envolvida na modulação da mitogênese de vários tipos celulares (Norman *et al.*, 1987; Re & Rovigatti, 1988; Norman, 1991), inclusive do rim, como células glomerulares e mesangiais (Fogo *et al.*, 1990b; Ray *et al.*, 1991; Wolf & Neilson, 1993). O papel da angiotensina II na hipertrofia compensatória permanece controverso. Wight *et al.* (1990) descreveram redução no crescimento renal compensatório após nefrectomia unilateral em ratos tratados com inibidor da enzima conversora da angiotensina. Resultados semelhantes foram encontrados por Dworkin *et al.* (1989), em estudo com uma linhagem de ratos hipertensos. Por outro lado, Valentin *et al.* (1997), relataram hipertrofia renal compensatória depois de nefrectomia, mesmo com inibição do sistema renina-angiotensina, utilizando captopril, em ratos.

O hormônio do crescimento também influencia a hipertrofia renal compensatória (Ross & Goldman, 1970). Verificou-se que ratos adultos uninefrectomizados apresentam maior frequência de picos séricos desse hormônio (Haramati *et al.*, 1994) e que sua inibição bloqueia o desenvolvimento da hipertrofia renal compensatória (Mulroney *et al.*, 1992; Flyvbjerg *et al.*, 1999).

Outra substância endógena que parece ter participação na regulação do processo é o fator vascular de crescimento endotelial, que é essencial na nefrogênese, por meio do desenvolvimento glomerular (Kitamoto *et al.*, 1997). No processo de hipertrofia renal compensatória, sua ação parece estar relacionada ao aumento do volume glomerular (Flyvbjerg *et al.*, 2002). Pillebout *et al.* (2001) descreveram níveis renais aumentados do fator vascular de crescimento endotelial durante a hipertrofia compensatória, inclusive em condições patológicas.

Os fatores determinantes da evolução patológica da hipertrofia renal compensatória ainda não foram definidos. Em alguns casos, a redução da massa renal desencadeia eventos

celulares e moleculares que culminam com glomerulosclerose, formação de cistos tubulares, fibrose intersticial e insuficiência renal (Hostetter, 1995). Tais alterações representam uma etapa adiantada do processo de hipertrofia compensatória, cuja ocorrência depende de susceptibilidade geneticamente determinada (Pillebout *et al.*, 2001).

De fato, a hipertrofia glomerular é observada em diversas doenças renais que evoluem para perda de função, tanto em humanos (Castellino *et al.*, 1990; Fogo *et al.*, 1990a; Bhathena & Sondheimer, 1991) quanto em animais de experimentação (Olivetti *et al.*, 1977; Shea *et al.*, 1978; Paczek *et al.*, 1992; Shimamura, 1990). Portanto, a hipertrofia glomerular é uma etapa inicial do processo de desenvolvimento de glomerulosclerose (Shea *et al.*, 1978; Fogo & Ichikawa, 1991).

Existem diversas teorias que tentam explicar a fisiopatologia da glomerulosclerose, como tensão glomerular excessiva (Daniels & Hostetter, 1990; Heilig *et al.*, 1995), alteração na permeabilidade capilar glomerular (Savin *et al.*, 1989) e agressão às células epiteliais do glomérulo (Fries *et al.*, 1989; Miller *et al.*, 1990; Miller *et al.*, 1991). O aspecto típico das lesões escleróticas é atribuído ao efeito de fatores de crescimento que estimulam a produção excessiva de matriz extracelular, que por sua vez oblitera o lume dos capilares glomerulares (Fogo & Ichikawa, 1991).

O crescimento compensatório é um fenômeno visto também em outros órgãos. Há estudos sobre a regeneração de tecido na tireóide, adrenal, gônadas sexuais, fígado e glândula submandibular (Wesson, 1989). Devido à importância prática no campo da cirurgia, a regeneração hepática tem sido amplamente estudada.

Ao contrário da hipertrofia compensatória do rim, a regeneração hepática após hepatectomia parcial é um processo usualmente restaurador e autolimitado. O fator de crescimento hepatocitário (HGF) é considerado como a principal substância mitogênica que desencadeia o processo. Em contrapartida, o fator de crescimento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)

inibe a proliferação dos hepatócitos e contribui para a interrupção da hipertrofia compensatória quando a massa hepática é restaurada (Michalopoulos & DeFrances, 1997). Embora não se saiba se a hipertrofia renal pode ser controlada de maneira parecida, considera-se que o HGF tem propriedades nefrotrópicas (Nagaike *et al.*, 1991; Ishibashi *et al.*, 1992; Joannidis *et al.*, 1994).

Tsau *et al.* (2002) encontraram nefromegalia em crianças portadoras de atresia biliar, que foi correlacionada com níveis plasmáticos aumentados de HGF. Posteriormente, verificou-se que a nefromegalia era revertida após o transplante hepático (Cheng *et al.*, 2005). Em crianças com hipertrofia renal compensatória, também foram observados níveis elevados de TGF, embora apenas transitoriamente, no início do processo. Esses autores sugeriram que o HGF desempenha papel na conexão entre o fígado e o rim, com função de iniciador da hipertrofia renal compensatória.

A conexão funcional entre fígado e rins já foi descrita em diversos trabalhos clínicos e experimentais. A regulação hepática da função renal parece envolver um “reflexo heparrenal” e um “fator diurético” originado no fígado, denominado glomerulopressina (Lang *et al.*, 1992). O “reflexo heparrenal” seria desencadeado por aumento na pressão intra-hepática e por alguns aminoácidos no sangue porta e acarreta redução no fluxo sanguíneo renal, na filtração glomerular e no volume de urina. A glomerulopressina provoca efeitos contrários, mas as evidências de sua existência são circunstanciais (Lang *et al.*, 1992).

A conexão funcional entre fígado e rins também pode ser vista nas alterações desencadeadas por colestase. Normalmente, a concentração de sais biliares na urina é baixa, uma vez que eles são reabsorvidos no túbulo proximal, por um mecanismo transportador dependente de sódio (ST-Pierre *et al.*, 2001).

Em presença de colestase, existe maior quantidade de sais biliares na urina, por aumento da filtração glomerular, redução na reabsorção e excreção tubular ativa de bilirrubina (Lee *et*

al., 2001; Tanaka *et al.*, 2002; Denk *et al.*, 2006). As modificações adaptativas à icterícia obstrutiva ocorrem de maneira coordenada no fígado e nos rins, que constituem uma via alternativa para a excreção de sais biliares (Denk *et al.*, 2006).

A insuficiência renal que pode surgir nas hepatopatias acompanhadas de icterícia, conhecida como “síndrome hepatorenal” é uma situação clínica que envolve os dois sistemas orgânicos, com prognóstico ruim. Diversos fatores vasoativos levam à vasodilatação esplâncnica e vasoconstrição secundária dos rins (Dagher & Moore, 2001; Gattoni *et al.*, 2004). Os mecanismos fisiopatológicos são complexos e incluem alterações na circulação sistêmica arterial, aumento na pressão porta, ativação de fatores vasoconstritores e supressão de fatores vasodilatadores na circulação renal (Cárdenas, 2005). Postula-se que a vasoconstrição renal possa estar relacionada também com o “reflexo hepatorenal” e com a redução na formação da glomerulopressina (Garzia *et al.*, 1998; Lang *et al.*, 1993). Como resultado, ocorre insuficiência renal sem alterações histológicas estruturais desse órgão (Giñes *et al.*, 2003).

Outro exemplo de relação funcional entre rins e fígado é a disfunção renal desencadeada por icterícia obstrutiva, mesmo sem hepatopatia (Dawson, 1965; Pitt *et al.*, 1981). A icterícia obstrutiva é um dos principais fatores desencadeantes de insuficiência renal aguda no período pós-operatório (Duval-Araújo *et al.*, 1992), porém sua fisiopatologia ainda não foi elucidada. Vários fatores, como isquemia renal (Dawson, 1965; Green & Better, 1995), toxicidade da bilirrubina e dos ácidos biliares (Baum *et al.*, 1969), endotoxemia (Bailey, 1976; Dawiskiba, 1996), redução na atividade retículoendotelial (Tanaka *et al.*, 1985) e depressão miocárdica (Green *et al.*, 1986) foram relacionadas a esse fenômeno.

Rodrigo *et al.* (1999) verificaram que o comprometimento renal na icterícia obstrutiva é caracterizado por mudanças na permeabilidade tubular para eletrólitos, tendo em vista que o ritmo de filtração glomerular não era afetado pela ligadura do ducto biliar. Portanto, as células

epiteliais tubulares foram provavelmente lesadas em decorrência da disfunção hepática. Como consequência, houve diminuição da matriz fibrilar extracelular e vasodilatação capilar nas papilas renais, decorrente do estresse oxidativo desencadeado pela colestase.

No período pós-operatório, a icterícia obstrutiva associa-se a diversas complicações cirúrgicas, como deiscência de sutura de pele, hérnia incisional, infecção de ferida operatória e insuficiência renal (Irvin *et al.*, 1978; Than *et al.*, 1979; Armstrong *et al.*, 1984; Askew *et al.*, 1984; O'Connor, 1985; Wait & Kahng, 1989; Grande *et al.*, 1990). Arantes *et al.* (1999) mostraram que a icterícia obstrutiva reduzia a resistência anastomótica jejunal e inibia o desenvolvimento da fibrose cicatricial de ratos. Os mesmos autores observaram que a intensidade da redução da resistência parietal de diversas partes do tubo digestório em presença de hiperbilirrubinemia é variável, apesar de sempre estar reduzida (Pereyra *et al.*, 2000).

A icterícia obstrutiva acompanha-se de elevada morbidade e mortalidade, especialmente para pacientes cirúrgicos (O'Connor, 1985). Experimentalmente, a colestase pode ser produzida pela ligadura do ducto biliopancreático, com desenvolvimento de hepatomegalia e alterações na histoarquitetura hepática, incluindo septos de fibroses perivenular e periporta, colangite e hiperplasia de ductos biliares (Vasconcellos *et al.*, 2005). Embora haja estudos sobre a função do fígado e dos rins em presença de icterícia, ainda não se encontram pesquisas sobre a hipertrofia renal compensatória nessas circunstâncias.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

Avaliar os efeitos da icterícia obstrutiva na morfologia e na função do rim remanescente após nefrectomia unilateral total, de acordo com os seguintes parâmetros:

- peso do rim remanescente;
- níveis de creatinina sérica;
- aspecto histológico dos rins.

3. RELEVÂNCIA

3. Relevância

As doenças hepáticas e renais são comuns e representam importantes causas de sofrimento prolongado e óbito por diversas complicações. Essas afecções podem estar presentes de maneira simultânea, aumentando ainda mais sua morbidade e mortalidade.

Embora existam estudos sobre a hipertrofia renal compensatória, ainda não se conhece o mecanismo pelo qual o rim remanescente é estimulado a se desenvolver morfológicamente e aumentar sua função. Por outro lado, a colestase é uma causa conhecida de disfunção renal, assim como ocorre em outras situações clínicas, que sugerem relação funcional entre esses dois órgãos.

Este estudo investigou a influência da colestase na hipertrofia renal compensatória, sendo parte de uma linha de pesquisa sobre a icterícia obstrutiva (Duval-Araújo *et al.*, 1992; Duval-Araújo *et al.*, 1996; Duval-Araújo *et al.*, 1997; Arantes *et al.*, 1999; Sousa *et al.*, 2001; Vasconcellos *et al.*, 2005) Destaca-se o propósito de contribuir para a compreensão dos mecanismos que regulam o funcionamento dos rins e do fígado.

4. MÉTODO

4. Método

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Pesquisa do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG, protocolado sob o número 025/05 (Anexo).

4.1 Animais

Foram estudados 40 ratos (*Rattus norvegicus*) da raça Wistar, sendo 20 machos e 20 fêmeas, oriundos do Biotério do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, com idade entre dois e três meses de vida. O peso médio das fêmeas foi $216,2 \pm 37,06$ g (média \pm desvio padrão) e o dos machos foi $287,2 \pm 53,6$ g. Os animais permaneceram alojados em gaiolas próprias no Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG, com, no máximo, cinco ratos do mesmo sexo por gaiola, tendo livre acesso a ração balanceada padrão para ratos e água. Todos os animais receberam cuidados de acordo com as recomendações do Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG (<http://www.ufmg.br/bioetica/cetea>).

4.2 Grupos Estudados

Os animais de cada sexo foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, de acordo com os procedimentos cirúrgicos e acompanhados diariamente por 20 dias.

Grupo 1 (n = 10): operação simulada

Grupo 2 (n = 10): nefrectomia direita

Grupo 3 (n = 10): ligadura do ducto biliar

Grupo 4 (n = 10): ligadura do ducto biliar e nefrectomia direita

4.3 Procedimentos cirúrgicos

Após jejum de 12 horas para sólidos e líquidos, os animais foram anestesiados com cloridrato de xilasina a 2% (Rompun®, Bayer, São Paulo, Brasil) na dose de 15 mg/kg e com cloridrato de quetamina a 5 % (Ketalar®, Pfizer, Gurarulhos, Brasil) na dose de 90 mg/kg, por via intraperitoneal e aquecidos com lâmpada elétrica. Após tonsura dos pêlos com tesoura, era realizada anti-sepsia com polivinilpirrolidoniado (Asteriodine®, Aster, Sorocaba, Brasil) e incisão abdominal mediana xifopúbica.

Para a operação simulada, era feita a manipulação dos rins e do hilo hepático, seguida do fechamento do abdome em dois planos, com fio de mononáilon 4-0 (Superlon®, Lajeado, Brasil). Para interrupção do fluxo de bile pelo ducto biliar comum, era realizada sua secção entre ligaduras com fio seda 5-0 (Biosut®, Belo Horizonte, Brasil), a cerca de um centímetro de sua entrada no duodeno (figuras 1 e 2).



Figura 1 – Ducto biliar isolado entre ligaduras com fio seda 5-0 (rato 32, Grupo 4)

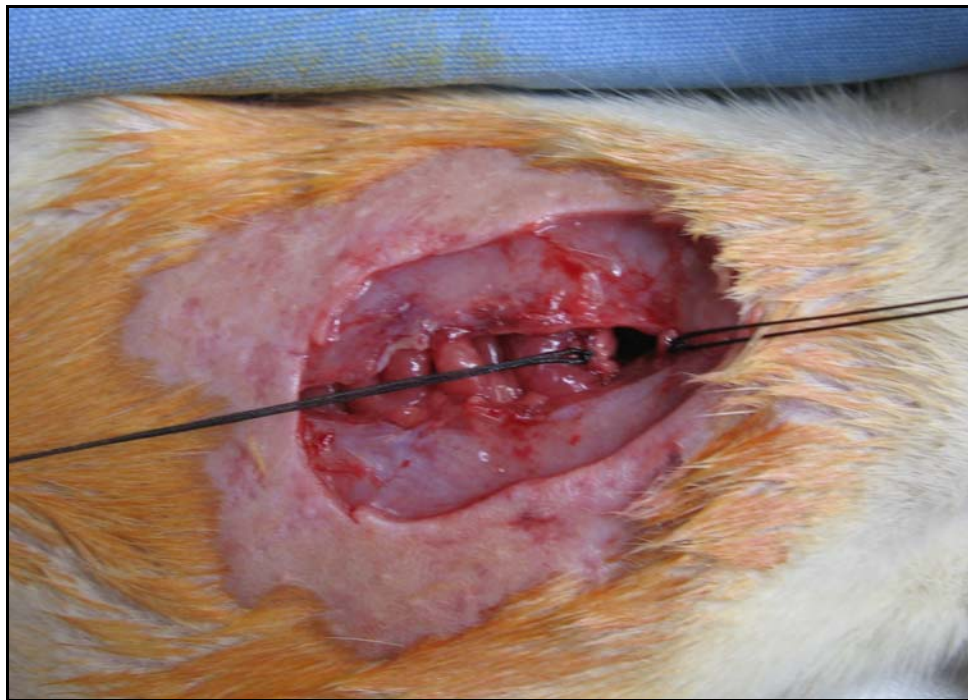


Figura 2 – Ducto biliar seccionado entre ligaduras com fio seda 5-0 (rato 32, Grupo 4)

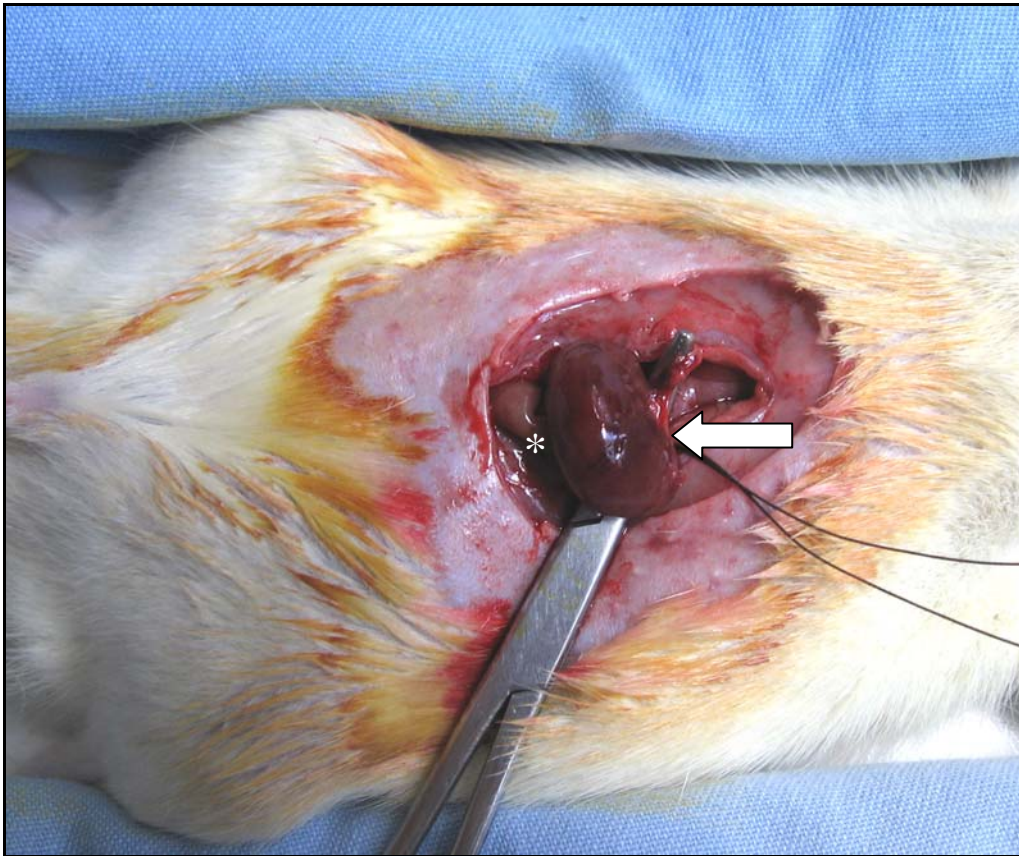


Figura 3 – Rim direito (*) com ligadura do seu hilo (seta) com fio seda 4-0
(rato 32, Grupo 4)

O rim direito foi escolhido para servir como controle para o crescimento renal compensatório. Para a nefrectomia direita, o rim foi exposto pela mesma incisão. Seus vasos (artéria e veia) e o ureter foram dissecados e ligados em separado com fio seda 4-0 (Biosut®, Belo Horizonte, Brasil), sendo depois seccionados para a remoção do órgão, preservando a glândula adrenal (Figura 3). Os rins foram pesados em balança analítica digital (Sartorius® BP 61, Bradford, EUA) e armazenados em frasco contendo solução de formol a 10 % (CH₂O). Antes de serem pesados, a gordura perirrenal era cuidadosamente retirada, mantendo-se a cápsula renal íntegra. A artéria, a veia e a pelve renais eram seccionadas junto ao hilo do rim.

No final do procedimento, o abdome foi fechado em dois planos, com fio de mononáilon 4-0 (Superlon®, Lajeado, Brasil). No período pós-operatório, os animais foram acompanhados diariamente no biotério, tendo recebido água e ração à vontade.

Decorrido o período estabelecido para acompanhamento dos animais, cada rato foi novamente anestesiado e submetido a laparotomia mediana xifopúbica. Por punção na veia cava abdominal, coletou-se sangue em sistema a vácuo (Vacuntainer®, Becton Dickinson, Brasil) para análise bioquímica.

Um fragmento do lobo direito do fígado foi removido e armazenado em frasco contendo solução de formol a 10 %. Os rins foram pesados em balança analítica digital, logo após sua remoção cirúrgica. Em seguida, eles foram armazenados em solução de formol a 10 %. A veia cava abdominal foi seccionada para a morte dos animais por exsanguinação.

Como critérios de exclusão, alterações aparentes externas e intra-abdominais identificadas durante o período de acompanhamento e na segunda operação excluiriam o rato do estudo.

4.4 Análise Bioquímica

O sangue de cada animal foi coletado em dois tubos estéreis (Vacuntainer®, Becton Dickinson, Brasil), sendo um para exames hematológicos (com anticoagulante) e o outro para análise bioquímica (sem anticoagulante, mas com gel separador). Os tubos foram revestidos com papel alumínio, para proteção da luz e centrifugados a 3000 rpm por 10 minutos.

As análises foram realizadas no setor de Bioquímica do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG. Os exames hematológicos realizados foram a contagem de leucócitos e de plaquetas, dosagem de hemoglobina e cálculo do hematócrito (contador hematológico

Abbott Cell-Dyn® 3200). Os exames bioquímicos realizados foram a dosagem de uréia, creatinina, potássio, sódio, cloreto, cálcio, aminotransferases, bilirrubinas, albumina, globulina e fosfatase alcalina. O aparelho utilizado foi o analisador bioquímico automático Vitros® 950 (Ortho-Clinical Diagnostics-Johnson & Johnson®, EUA).

4.5 Estudo Morfológico

Para estudo histológico, segmentos de rim e fígado foram fatiados em secções de três milímetros. Os fragmentos foram fixados em solução de formaldeído a 10 % por 24 horas. Para realização do exame histológico, as amostras foram submetidas a processamento habitual com desidratação em álcool e depuração em xilol, para posterior inclusão em parafina. Cortes histológicos de cinco µm de espessura foram corados por hematoxilina e eosina (HE), PAS (ácido periódico de Schiff), tricrômico de Gomori, coloração pela prata e retículo.

A dilatação dos capilares medulares foi avaliada pela comparação do diâmetro de seu lume com o das hemácias, da seguinte forma:

- normal - presença de capilares com 7 a 9 µm de diâmetro, permitindo a passagem de apenas uma hemácia;
- aumento pequeno -capilares com lume aumentado, permitindo a passagem simultânea de duas hemácias;
- aumento grande -capilares com lume maior, permitindo a passagem simultânea de mais de duas hemácias.

A presença de glomerulosclerose e de fibrose tubular intersticial foram também avaliadas por microscopia óptica e registradas como presentes ou ausentes. Ao exame histológico do fígado, foram procuradas as seguintes alterações em cada animal:

- proliferação periporta de ductos biliares;
- proliferação periférica de ductos biliares;

- figuras de mitose nos hepatócitos;
- áreas de necrose;
- fibrose periductal concêntrica;
- presença de cirrose.

4.6 Análise estatística

Nas comparações entre os grupos, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, tomando-se o Grupo 1 como referência para os demais. Para verificar quais grupos tinham médias semelhantes, foi utilizado o teste de Duncan, que compara as médias de grupos de tamanhos diferentes, mantendo o valor de $p < 0,05$ como nível de significância.

Na comparação do peso inicial com o peso final dos animais, foi utilizado o teste de t pareado. Na análise de variáveis categóricas, foi usado o teste de Fisher. Em todas as análises, um valor de $p < 0,05$ indicava que os grupos eram diferentes estatisticamente.

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Acompanhamento pós-operatório

Em todos os animais operados, o ato cirúrgico transcorreu sem anormalidades. À laparotomia, não foram vistas alterações morfológicas hepáticas ou renais que excluíssem o rato da pesquisa. Ainda nas primeiras horas após os procedimentos, os animais recuperaram-se espontaneamente.

Os animais dos grupos 1 e 2 não apresentaram alterações em sua aparência ou em seus hábitos fisiológicos. Entretanto, todos os animais que foram submetidos à ligadura e secção do ducto biliar tornaram-se icterícos, com pigmentação amarelada da pele e da mucosa, além de colúria e hipocolia fecal.

Do total de 40 animais, apenas um morreu no pós-operatório, antes do final do período de observação estipulado. Os ratos apresentaram ganho ponderal durante o período de observação, com exceção para os animais submetidos a ligadura do ducto biliar associada a nefrectomia (Grupo 4). A Tabela 1 ilustra a mortalidade e as alterações no peso corporal dos animais de acordo com o grupo estudado.

TABELA 1**Mortalidade e alterações no peso corporal de acordo com o grupo**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Peso corporal inicial	Peso corporal final	p	Mortalidade (%)
1	Operação simulada	10	218,0 ± 56,88	264,5 ± 77,84	0,0002*	0 %
2	Nefrectomia direita	10	263,7 ± 48,76	309,1 ± 60,84	0,0007*	0 %
3	Ligadura do ducto biliar	10	241,2 ± 64,11	281,1 ± 77,40	0,0006*	0 %
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	10	271,6 ± 52,66	272,4 ± 57,77	0,959	10 %

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste t pareado

* A diferença no peso corporal foi significativa

5.2 Comparação entre as médias de peso absoluto e relativo dos rins direito e esquerdo

A média de peso dos rins direito e esquerdo não foi diferente entre os animais do Grupo-controle e os submetidos a ligadura biliar (Grupo 3). Houve diferença apenas entre os rins dos animais que foram submetidos a nefrectomia direita e a nefrectomia direita associada com ligadura do ducto biliar (grupos 2 e 4) (Tabela 2). A Tabela 3 mostra que também houve diferença entre a média dos pesos relativos (peso do rim/peso corporal) dos rins direito e esquerdo, nos animais dos grupos 2 e 4.

TABELA 2
Comparação entre as médias dos pesos dos rins direito e esquerdo

Grupo	Procedimento cirúrgico	Observação (dias)	n	Peso do rim direito (g)	Peso do rim esquerdo (g)	p
1	Operação simulada	20	10	1,002 ± 0,31	0,96 ± 0,32	0,630
2	Nefrectomia direita	20	10	1,08 ± 0,23	1,53 ± 0,44	0,023*
3	Ligadura do ducto biliar	20	10	1,22 ± 0,35	1,20 ± 0,35	0,853
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	20	9	1,15 ± 0,24	1,47 ± 0,31	0,024*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* Houve diferença entre as médias dos pesos renais do mesmo grupo

TABELA 3
Comparação entre as médias dos pesos dos rins direito e esquerdo em proporção ao peso corpóreo

Grupo	Procedimento cirúrgico	Observação (dias)	n	Rim direito (peso do rim/peso corporal)	Rim esquerdo (peso do rim/peso corporal)	p
1	Operação simulada	20	10	0,38 ± 0,01	0,32 ± 0,11	0,143
2	Nefrectomia direita	20	10	0,41 ± 0,03	0,50 ± 0,07	0,018*
3	Ligadura do ducto biliar	20	10	0,44 ± 0,07	0,43 ± 0,07	0,650
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	20	9	0,42 ± 0,05	0,54 ± 0,07	0,0005*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* Houve diferença entre as médias dos pesos renais do mesmo grupo

5.3 Avaliação do peso renal relativo após ligadura do ducto biliar

Os animais submetidos a ligadura do ducto biliar isoladamente (Grupo 3) apresentaram maior peso renal relativo (peso do rim / peso corporal) quando comparados com os animais submetidos à operação simulada (Grupo 1) (Tabela 4). Essa diferença não ocorreu quando se comparou o peso relativo do rim direito dos animais do Grupo 1 com os do Grupo 2 ($p = 0,123$).

TABELA 4

Comparação do peso renal relativo entre os grupos 1 e 3

	<u>Proporção peso do rim / peso corporal (%)</u>		p
	Operação simulada (Grupo 1)	Ligadura do ducto biliar (Grupo 3)	
Rim direito	0,38 ± 0,03	0,44 ± 0,07	0,011*
Rim esquerdo	0,32 ± 0,11	0,43 ± 0,07	0,004*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre os grupos foi significativa

5.4 Comparação da média de aumento do peso relativo do rim (peso do rim / peso corporal)

Nos animais submetidos a nefrectomia direita (grupos 2 e 4), ao considerar o peso do rim direito como referência inicial e o peso do rim esquerdo como referência final do processo de hipertrofia compensatória, o aumento médio ocorrido na proporção peso do rim / peso do animal (peso relativo) não foi diferente (Tabela 5 e Figura A1).

TABELA 5

Variação do peso relativo do rim esquerdo após nefrectomia direita e ligadura biliar, quando comparado com o rim esquerdo, após nefrectomia direita

Grupo	Procedimento cirúrgico	Observação (dias)	n	Variação do peso renal relativo (%)	p
2	Nefrectomia direita	20	10	19,85 ± 14,9	-
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	20	9	28,93 ± 17,35	0,4

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

5.5 Avaliação histológica

Os rins do Grupo-controle não apresentaram alterações histológicas (Figura 4). Não foram observados glomeruloesclerose ou fibrose tubulointersticial nos rins analisados. Dilatação capilar medular foi encontrada no rim esquerdo de todos os grupos em que foi feita a nefrectomia direita prévia, em intensidades variáveis (tabelas 6 e A1, figuras 5 a 7). Não houve diferença na frequência desse achado entre os grupos 2 e 4 ($p = 0,3416$) e entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,3698$).

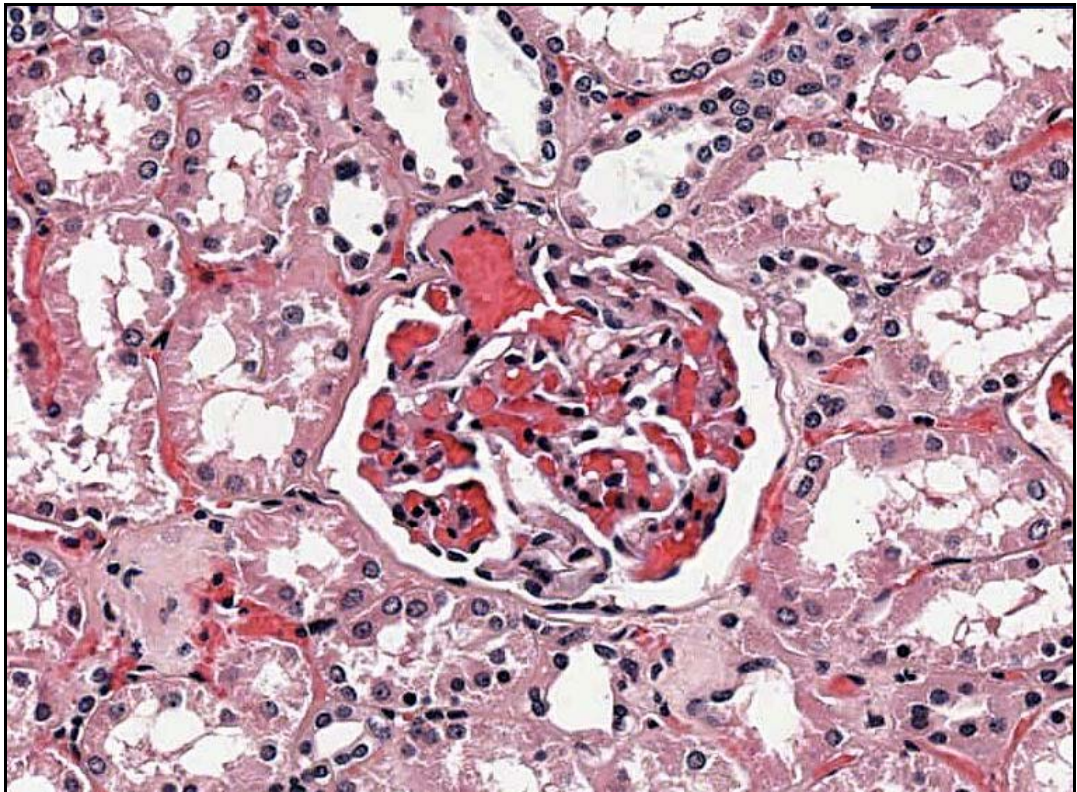


Figura 4 – Fotomicrografia de corte histológico do rim de um animal (rato 3, Grupo 1) submetido a operação simulada. Glomérulo (no centro) e túbulos de aspecto normal. (hematoxilina – eosina, 400 X)

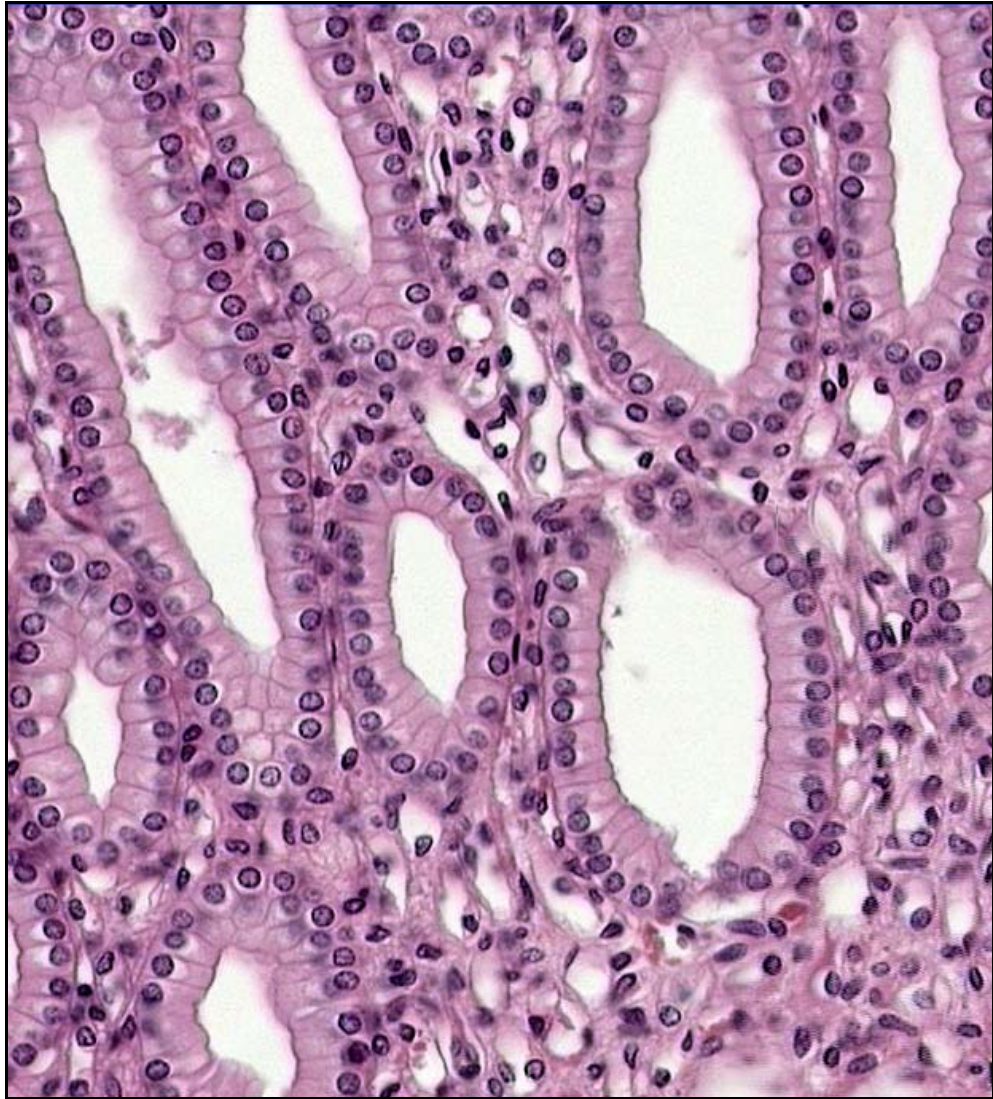


Figura 5 - Fotomicrografia de corte histológico de rim de um animal (rato 3, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal da medula renal. (hematoxilina – eosina, 400 X)

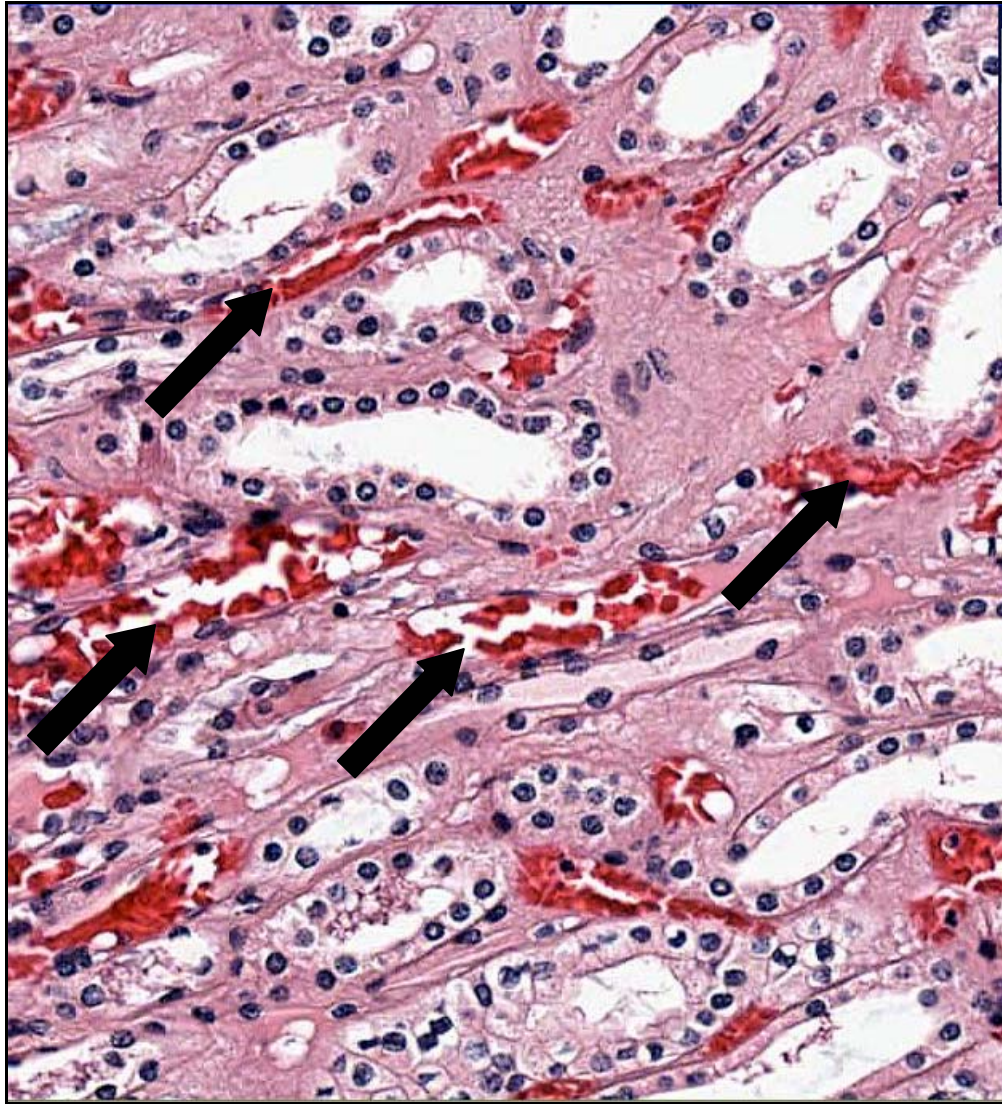


Figura 6 - Fotomicrografia de corte histológico do rim esquerdo de um animal (rato 12, Grupo 2) submetido a nefrectomia direita. Nota-se aumento pequeno dos capilares medulares (setas). (hematoxilina – eosina, 400 X)

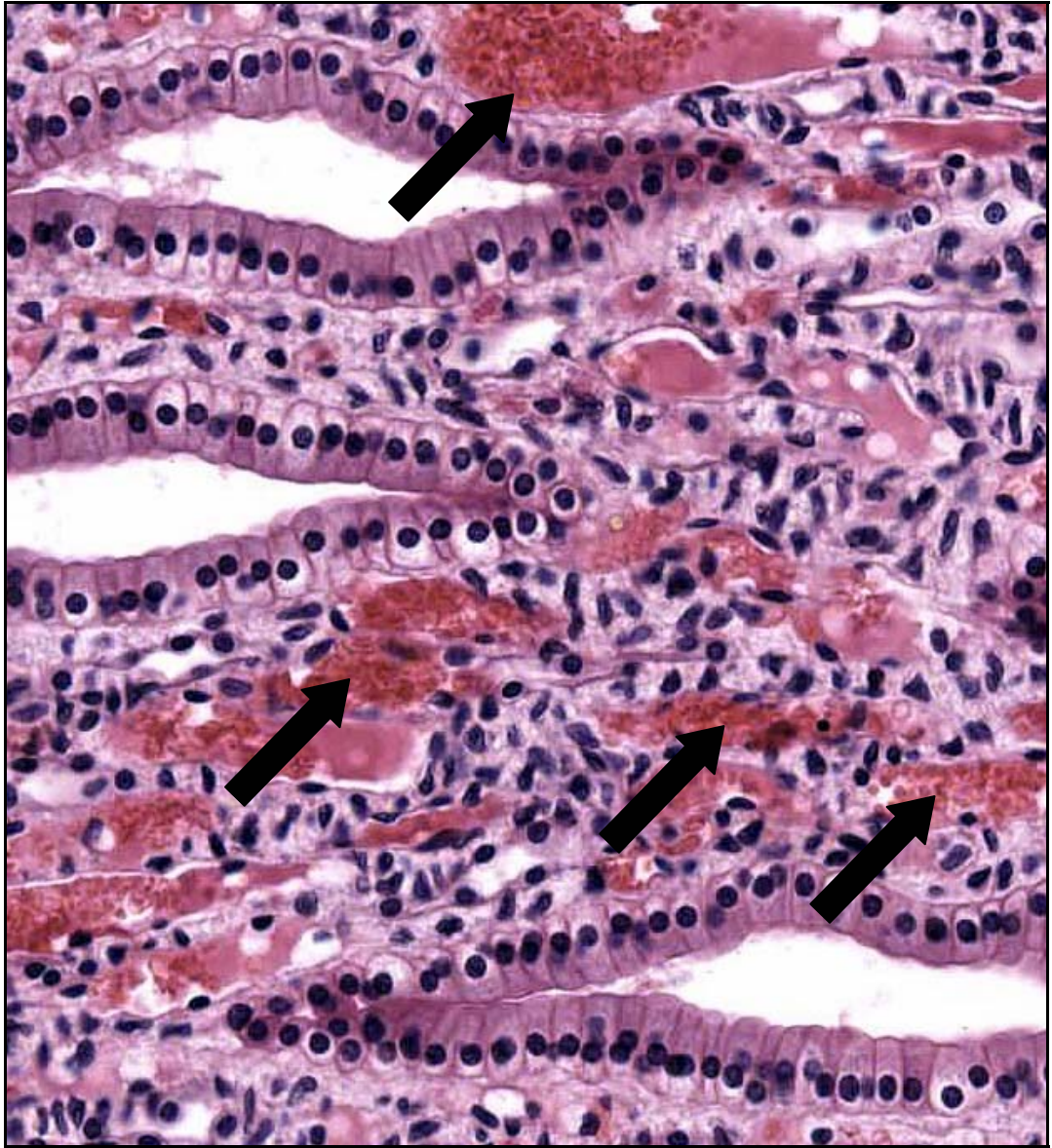


Figura 7 - Fotomicrografia de corte histológico do rim esquerdo de um animal (rato 16, Grupo 2) submetido a nefrectomia direita. Nota-se aumento grande dos capilares medulares (setas). (hematoxilina – eosina, 400 X)

Não foram encontradas alterações histológicas nos fígados dos ratos do Grupo-controle (figuras 8 e 9). Alterações hepáticas ocorreram em todos os animais que foram submetidos a ligadura do ducto biliar, tendo predominado a proliferação de ductos biliares (grupos 3 e 4) (Tabela 7, figuras 10 a 12). Foi identificada cirrose hepática apenas nos animais submetidos a nefrectomia associada a ligadura do ducto biliar (Grupo 4).

TABELA 6

Presença de dilatação capilar medular ao exame histológico do rim esquerdo em comparação com o Grupo 1 (controle)

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Rim esquerdo		p
			Normal	Dilatado	
1	Operação simulada (Controle)	10	10	0	-
2	Nefrectomia direita	10	3	7	0,0031*
3	Ligadura do ducto biliar	10	6	4	0,0867
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	9	5	3	0,0686

Teste de Fisher

* A diferença entre os grupos foi significativa

TABELA 7**Alterações histológicas hepáticas de acordo com os grupos de animais**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Alterações histológicas					
			A	B	C	D	E	F
1	Operação simulada (Controle)	10	-	-	-	-	-	-
2	Nefrectomia direita	10	-	-	-	-	-	-
3	Ligadura do ducto biliar	10	10	9	-	2	-	-
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	9	8	8	-	1	-	7

A = Proliferação periporta de ductos biliares

B = Proliferação periférica de ductos biliares

C = Figuras de mitose nos hepatócitos

D = Áreas de necrose

E = Fibrose periductal concêntrica

F = Cirrose

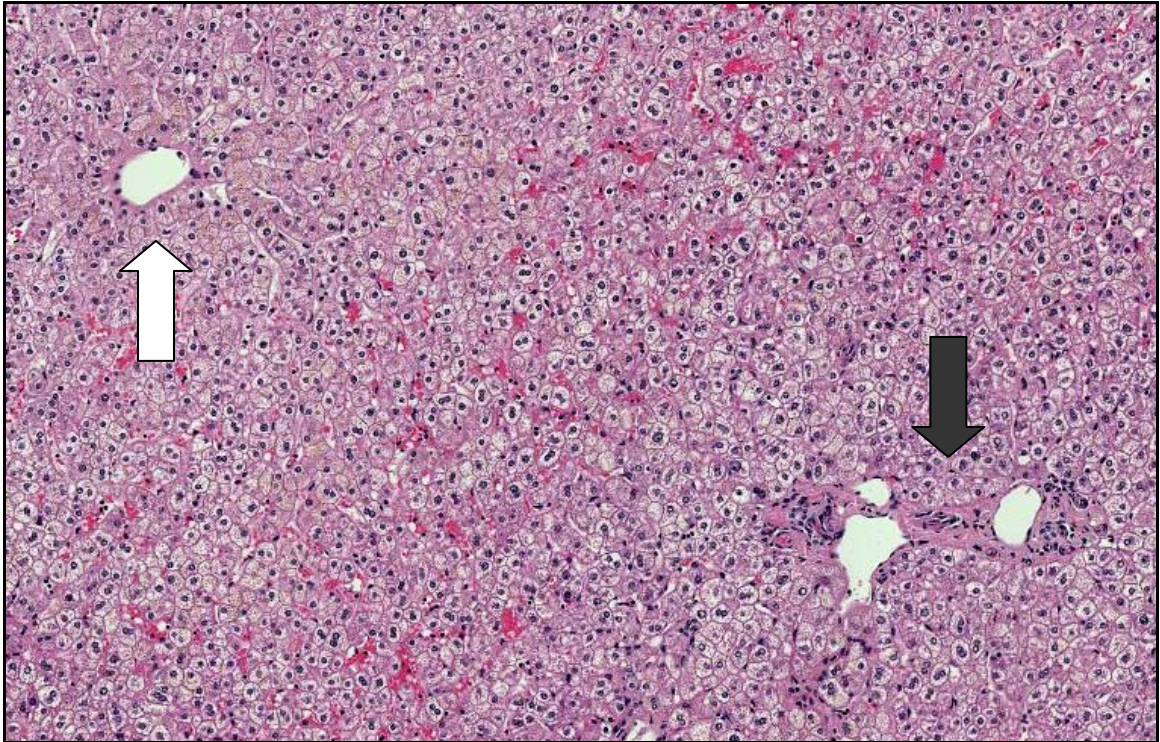


Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 2, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal do órgão estudado, com veia centro-lobular à esquerda (seta branca) e espaço porta à direita (seta preta). (hematoxilina – eosina, 100 X)

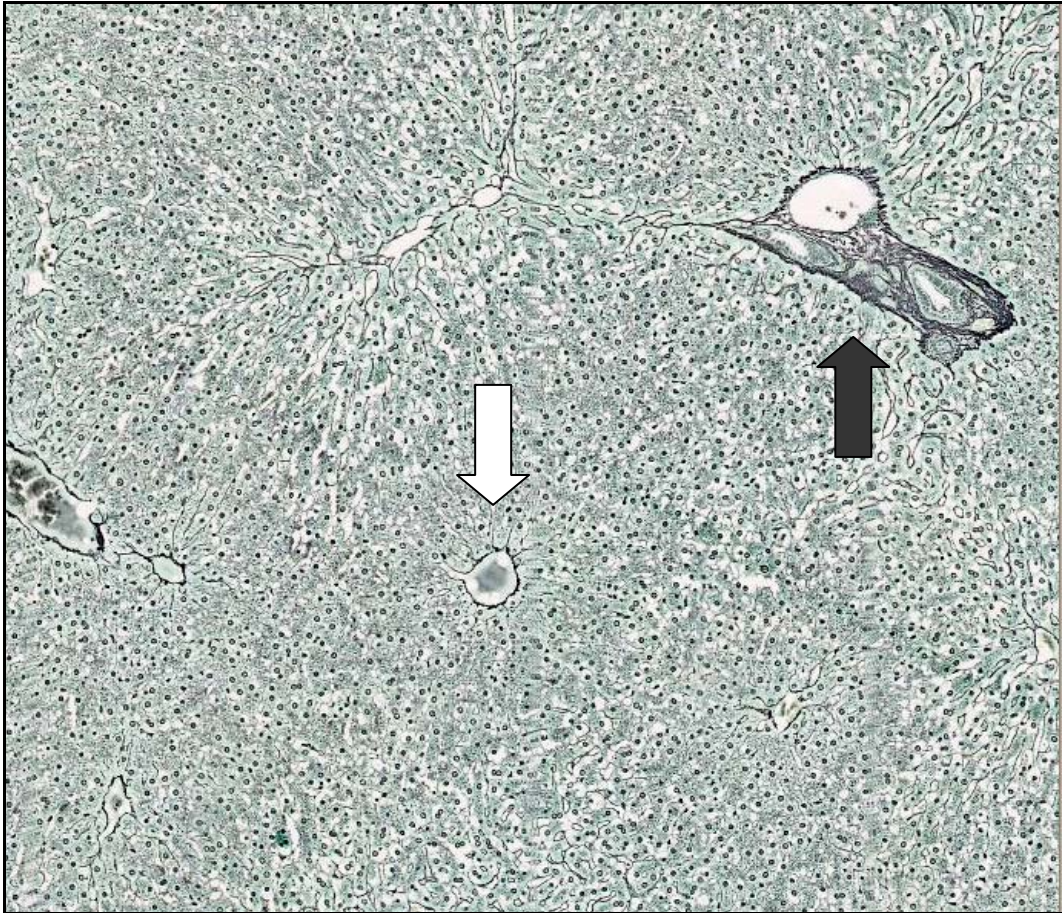


Figura 9 - Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 2, Grupo 1) submetido a operação simulada. Nota-se o aspecto normal do órgão estudado, com veia centro-lobular à esquerda (seta branca) e espaço porta à direita (seta preta). (coloração em retículo, 100 X)

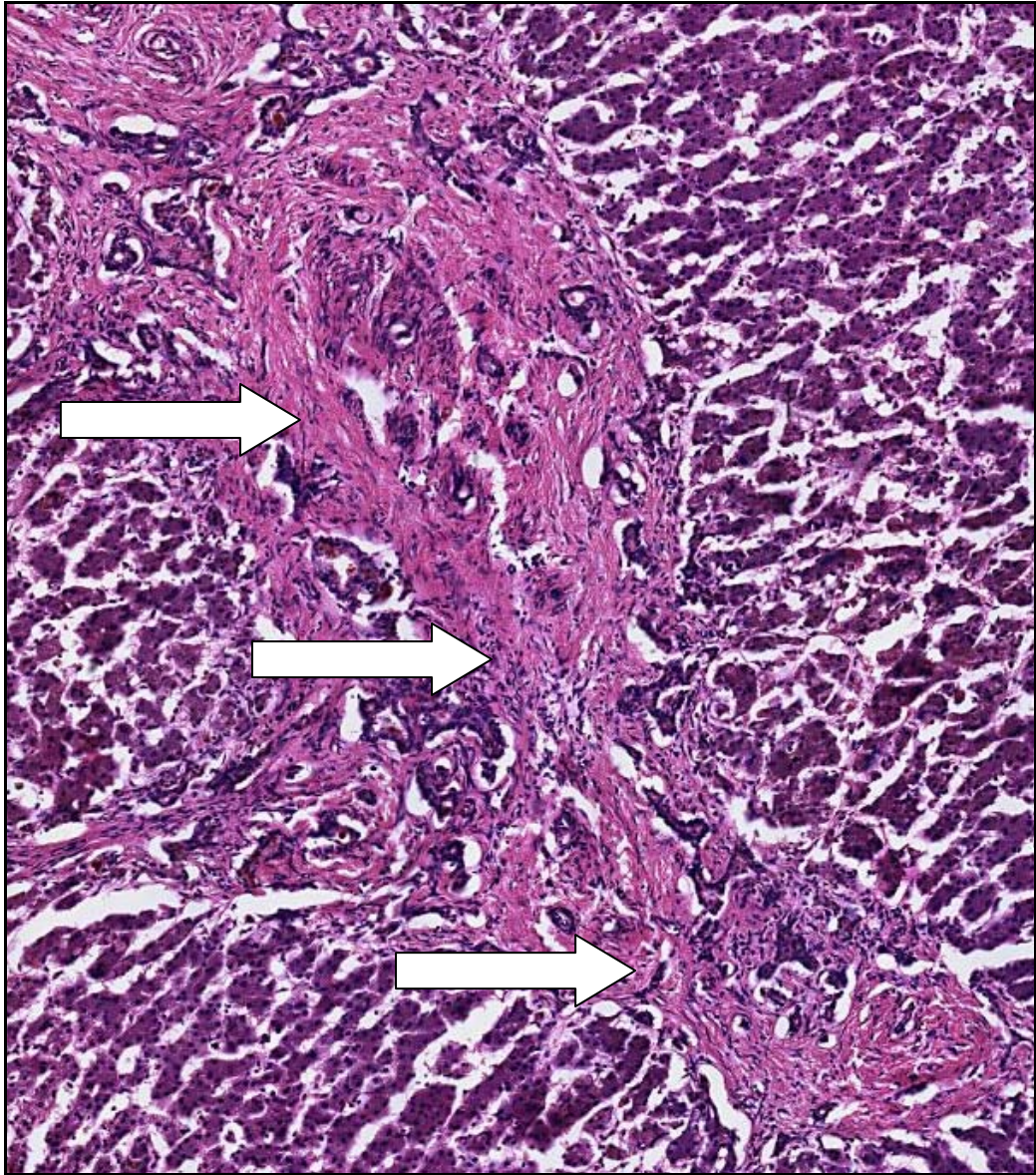


Figura 10 - Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 27, Grupo 3) submetido a ligadura do ducto biliar. Nota-se proliferação de ductos biliares associada a infiltrado inflamatório mononuclear (setas). (hematoxilina – eosina, 100 X)

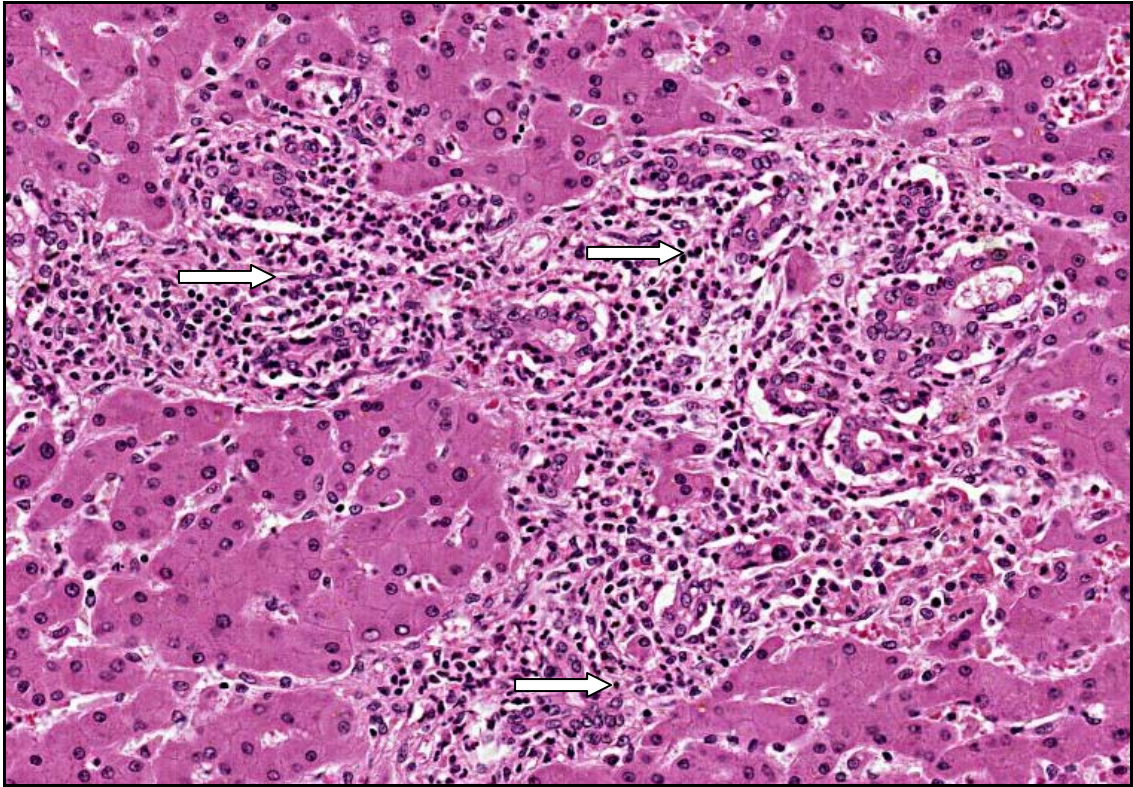


Figura 11 - Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 27, Grupo 3) submetido a ligadura do ducto biliar. Nota-se proliferação de ductos biliares associada a infiltrado inflamatório mononuclear (setas) (hematoxilina – eosina, 400 X)

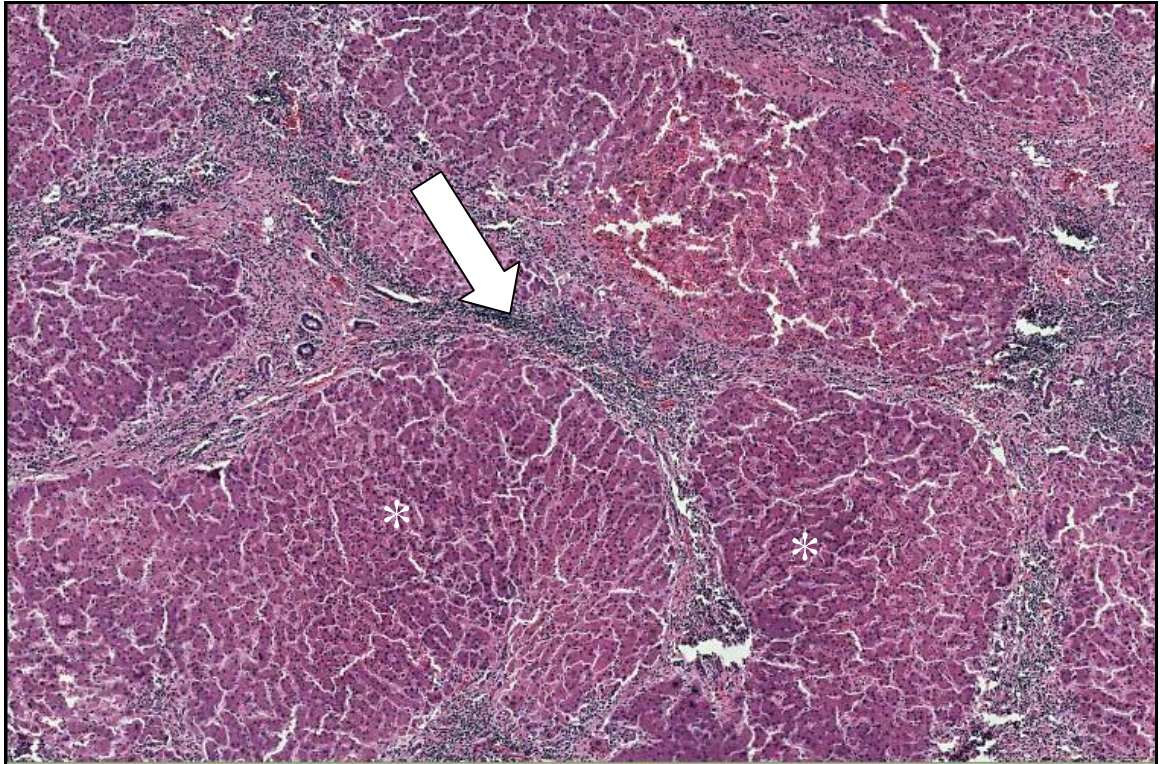


Figura 12 - Fotomicrografia de corte histológico do fígado de um animal (rato 35, Grupo 4) submetido a nefrectomia direita associada a ligadura do ducto biliar. Nota-se fibrose acentuada (seta) e nódulos bem delimitados (*) indicativos de cirrose hepática. (hematoxilina – eosina, 100 X)

5.6 Avaliação dos exames laboratoriais

Os valores de bilirrubina direta, bilirrubina indireta, aspartato-amino-transferase (ASAT) e alanina-amino-transferase (ALAT) foram maiores em todos os grupos nos quais foi feita a ligadura do ducto biliar (tabelas 8, A2 – A9) quando comparados com o Grupo 1 (controle). Os valores mais elevados das bilirrubinas ocorreram principalmente pela fração direta (tabelas 8, A2 e A3).

TABELA 8

Comparação dos valores de bilirrubinas e aminotransferases em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Bilirrubinas (mg/dl)		Aminotransferases (U/l)	
			Direta	Indireta	ASAT	ALAT
1	Operação simulada (Controle)	10	0,11 ± 0,03	0,11 ± 0,03	121,90 ± 22,57	62,30 ± 9,66
2	Nefrectomia direita	10	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,03	109,20 ± 26,22	67,00 ± 17,06
3	Ligadura do ducto biliar	10	5,39 ± 1,24*	1,83 ± 0,18*	353,8 ± 133,9*	129,6 ± 54,00*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	9	6,60 ± 1,00*	1,76 ± 0,40*	268,8 ± 81,83*	99,75 ± 19,35*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

ASAT (aspartato-amino-transferase), ALAT (alanina-amino-transferase)

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

Os níveis de bilirrubina direta foram maiores nos animais submetidos a ligadura do ducto biliar associada a nefrectomia direita (Grupo 4) do que naqueles com ligadura isolada do ducto biliar (Grupo 3) ($p = 0,0266$). Entretanto, não houve diferença entre esses grupos nos níveis de bilirrubina indireta ($p = 0,4598$), ASAT ($p = 0,1457$) e ALAT ($p = 0,3599$).

Os valores de uréia foram maiores que os do Grupo 1 (operação simulada) em todos os outros grupos (Tabela 9). Nos grupos em que foi realizada nefrectomia, os valores de creatinina sérica foram superiores aos do Grupo 1 (tabelas 9, A16, A17). Não houve diferença nos níveis de creatinina entre os grupos 2 e 4 ($p = 0,0545$).

TABELA 9

Comparação dos valores de uréia e creatinina séricos em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Uréia (mg/dl)	p	Creatinina (mg/dl)	p
1	Operação simulada (Controle)	10	33,10 ± 3,65	-	0,38 ± 0,06	-
2	Nefrectomia direita	10	51,80 ± 6,38	<0,0001*	0,50 ± 0,07	0,002*
3	Ligadura do ducto biliar	10	43,17 ± 4,87	<0,0001*	0,44 ± 0,05	0,075
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	10	53,25 ± 2,43	<0,0001*	0,60 ± 0,10	<0,0001*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

Os níveis de hemoglobina dos animais submetidos a nefrectomia direita (Grupo 2) foram inferiores aos do Grupo-controle (tabelas 10 e A14). Não houve diferença entre os níveis de hemoglobina dos animais do Grupo 2 em relação aos animais submetidos a ligadura do ducto biliar ($p = 0,1823$) e a ligadura do ducto biliar associada a nefrectomia direita ($p = 0,2475$). A contagem do hematócrito não foi diferente no Grupo 2 em relação ao Grupo-controle (tabelas 10 e A15).

A contagem de leucócitos séricos dos animais submetidos a ligadura do ducto biliar (grupos 3 e 4) foi maior do que no Grupo-controle. Não houve diferença entre os valores de leucócitos encontrados no Grupo-controle e os encontrados nos ratos submetidos a nefrectomia direita isolada (tabelas 10 e A22).

Os valores de sódio sérico foram superiores aos do Grupo-controle nos animais submetidos a ligadura do ducto biliar, isolada ou em associação com a nefrectomia direita (tabelas 11 e A18). A concentração sérica de potássio foi superior ao Grupo-controle nos ratos submetidos a nefrectomia direita e nefrectomia direita associada a ligadura do ducto biliar (tabelas 11 e A19). Os valores de cloreto sérico não sofreram variações significativas entre os grupos (tabelas 11 e A20).

TABELA 10

Comparação dos valores da hemoglobina e do hematócrito séricos em relação ao Grupo-
controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Hemoglobina (g/dl)	p	Hematócrito (%)	p	Leucócitos (por mm ³)	p
1	Operação simulada (Controle)	10	14,45 ± 0,62	-	39,93 ± 2,28	-	10,46 ± 2,71	
2	Nefrectomia direita	10	13,92 ± 0,49	0,035*	37,95 ± 2,48	0,10	11,02 ± 2,80	0,79
3	Ligadura do ducto biliar	10	14,24 ± 0,34	0,31	40,93 ± 1,56	0,51	24,63 ± 6,96	0,0006*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	10	14,54 ± 1,57	0,90	41,70 ± 3,74	0,36	40,26 ± 5,33	<0,0001*

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA 11
**Comparação dos valores de sódio, potássio e cloreto séricos em relação ao Grupo-
 controle**

Grupo	Procedimento cirúrgico	Sódio (mEq/l)	p	Potássio (mEq/l)	p	Cloreto (mEq/l)	p
1	Operação simulada (Controle)	138,0 ± 1,88	-	4,54 ± 0,96	-	104,0 ± 2,71	-
2	Nefrectomia direita	138,6 ± 1,71	0,43	5,40 ± 1,15	0,043*	104,0 ± 2,11	0,97
3	Ligadura do ducto biliar	140,4 ± 1,58	0,011*	4,91 ± 0,78	0,14	103,3 ± 2,40	0,68
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	141,9 ± 2,29	0,002*	5,41 ± 1,05	0,034*	104,9 ± 4,01	0,41

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

Nos animais submetidos a nefrectomia direita associada a ligadura do ducto biliar, os níveis de albumina sérica foram inferiores aos do Grupo-controle (tabelas 12 e A11). A relação albumina/globulina foi inferior à do Grupo-controle nos ratos submetidos a ligadura do ducto biliar e ligadura do ducto biliar associada a nefrectomia direita (Tabela 12).

TABELA 12

Comparação dos valores séricos de albumina e da relação albumina/globulina em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Albumina (g/dl)	p	Albumina / globulina (g/dl)	p
1	Operação simulada (Controle)	10	2,92 ± 0,24	-	0,81 ± 0,12	-
2	Nefrectomia direita	10	2,74 ± 0,12	0,07	0,74 ± 0,06	0,11
3	Ligadura do ducto biliar	10	2,73 ± 0,35	0,24	0,59 ± 0,1	0,002*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	10	2,56 ± 0,31	0,0031*	0,53 ± 0,05	0,003*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

6. DISCUSSÃO

6. Discussão

Este trabalho faz parte de uma linha de pesquisa sobre a fisiopatologia da icterícia obstrutiva (Duval-Araújo *et al.*, 1992; Duval-Araújo *et al.*, 1996; Duval-Araújo *et al.*, 1997; Arantes *et al.*, 1999; Diniz *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2001; Vasconcellos *et al.*, 2005) e investigou o efeito da colestase no processo de hipertrofia renal compensatória.

A escolha do rato como modelo experimental teve por base estudos prévios que mostraram ser esse um bom animal para estudo da hipertrofia renal compensatória (Anderson, 1967; Hayslett *et al.*, 1968; Canter & Goss, 1975; Bonvalet, 1978; Hayslett, 1979; Fine, 1986; Ishibashi *et al.*, 1992, Mulroney *et al.*, 1992; Haramati *et al.*, 1994; Hostetter, 1995) e de fenômenos da icterícia obstrutiva, conforme já havia sido verificado nos trabalhos desta linha de pesquisa.

A padronização de um modelo experimental para obtenção de icterícia e de hipertrofia renal compensatória no mesmo animal é bastante complexa e deve respeitar suas particularidades genéticas e anatômicas. Embora a icterícia possa ser induzida em ratos por meio da administração de substâncias químicas hepatotóxicas, tais como tetracloreto de carbono, dimetil-nitrosamina e clorofórmio (Mehendale, 2005), esses compostos podem intoxicar os rins. O crescimento do rim também pode ser obtido experimentalmente por injeção endovenosa de folato ou por dieta hiperprotéica (Wesson, 1989).

A ligadura e secção do ducto biliar é um modo de indução experimental da icterícia que vem sendo utilizado com bons resultados (Baum *et al.*, 1969; Bailey, 1976; Than *et al.*, 1979; Tanaka *et al.*, 1985; O'Neill *et al.*, 1990; Stobie *et al.*, 1991; Duval-Araújo *et al.*, 1992; Duval-Araújo *et al.*, 1996; Duval-Araújo *et al.*, 1997; Arantes *et al.*, 1999; Fernandez-Llama *et al.*, 1999; Rodrigo *et al.*, 1999; Casar *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2001; Sousa *et al.*, 2001; Tanaka *et al.*, 2002; Brond *et al.*, 2004; Vasconcellos *et al.*, 2005). Os sinais clássicos da

icterícia colestática, tais como coloração amarelada da pele e mucosas, colúria e hipocolia fecal, ocorreram em todos os animais do presente trabalho que foram submetidos à ligadura do ducto biliar. Em nenhum animal ocorreu formação de fístula biliodigestiva ou outra complicação já descrita na literatura (Duval-Araújo *et al.*, 1996; Borges *et al.*, 1998).

Na casuística desta investigação, a secção entre ligaduras do ducto biliopancreático ocasionou colestase e hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração direta, além de aumento nas aminotransferases e fosfatase alcalina séricas, bem como redução na relação albumina/globulina. Tais alterações são compatíveis com a obstrução da via biliar e a disfunção hepática associada. Essa obstrução levou a alterações histológicas hepáticas em todos os animais ictericos. Dentre as alterações encontradas, predominou a proliferação de ductos biliares, desorganizando a histoarquitetura hepática. Em estudo anterior, alterações semelhantes foram observadas com a mesma técnica (Vasconcellos *et al.*, 2005).

Deve-se ressaltar que a cirrose hepática foi identificada apenas nos fígados de animais submetidos a obstrução da via biliar associada a nefrectomia. Tais achados sugerem que a nefrectomia tenha intensificado as modificações na histologia hepática desencadeadas pela colestase. A disfunção hepática pode acarretar modificações na filtração (ST-Pierre *et al.*, 2001; Denk *et al.*, 2006) e levar a disfunção renal (Dagher & Moore, 2001; Cárdenas, 2005). Existem evidências experimentais de que o fígado exerce função reguladora da função renal (Lang *et al.*, 1992). Todavia, não encontramos na literatura o fenômeno inverso, ou seja, disfunções renais provocarem mudanças morfofuncionais no fígado.

Uma provável explicação para esse achado pode estar nos níveis mais elevados de bilirrubina direta, observados no Grupo 4, quando comparados com o Grupo 3. Sabe-se que os rins constituem uma rota alternativa para a eliminação do excesso de sais biliares em situações de icterícia obstrutiva (Lee *et al.*, 2001; Tanaka *et al.*, 2002; Denk *et al.*, 2006). Isso ocorre por meio do aumento da filtração glomerular, redução na absorção e por excreção

tubular ativa de bilirrubina nos rins. Na ausência de um dos rins, é possível que tal via alternativa de excreção tenha se tornado incapaz de eliminar a sobrecarga de sais biliares, fazendo com que níveis mais elevados de bilirrubina permaneçam na circulação e provoque os distúrbios hepáticos. A confirmação dessa hipótese, porém, merece ser investigada em trabalhos futuros.

A mortalidade cirúrgica de pacientes ictericos é maior do que a de não-ictericos (O'Connor, 1985). Contribuem para esse evento complicações relacionadas à menor resistência imunitária, alterações hepáticas e sistêmicas, causadas pela impregnação, sobretudo de ácidos biliares e bilirrubinas, sepse, distúrbios hemorrágicos e insuficiência renal. (Bailey, 1976; O'Connor, 1985; Wait & Kahng, 1989; Duval-Araújo *et al.*, 1992). Estudos experimentais com ligadura do ducto biliar em ratos realizados por Stobie *et al.* (1991) revelaram uma sobrevida média de oito semanas, enquanto Vasconcellos *et al.* (2005) relataram sobrevida de todos os animais após 50 dias.

No presente estudo, a mortalidade dos ratos foi pequena, mesmo nos animais submetidos a nefrectomia direita associada a ligadura do ducto biliar. Nesses animais foram observados níveis mais elevados de bilirrubina direta e redução da função renal. Ao contrário do que ocorreu nos outros grupos, não houve aumento no peso corporal médio durante o período de observação. Corroborando com esse achado, os níveis de albumina sérica nesses ratos foram inferiores aos do Grupo-controle. Apesar disso, as repercussões sistêmicas desencadeadas pela nefrectomia associada a ligadura do ducto biliar permitiram a sobrevida dos animais até o final do período de observação estipulado.

No estudo piloto, um grupo de ratos foi nefrectomizado à direita e parcialmente à esquerda, seguido de ligadura do ducto biliar. Esse procedimento elevou a mortalidade para 70 %, o que levou à redução do período de observação para dez dias. É provável que após 20 dias não houvesse ratos sobreviventes. Os animais que permaneceram vivos após o período de

dez dias estavam muito debilitados, com adinamia e perda de pêlos. Embora a causa da morte não tenha sido determinada, é razoável supor que a retirada da maior parte da massa renal quando associada a obstrução biliar desencadeia uma resposta orgânica ao trauma intensa incompatível com a vida. O objetivo inicial para a inclusão desse grupo no trabalho foi analisar as modificações na morfologia renal, que poderiam ser mais acentuadas, pela pequena quantidade de tecido renal remanescente, uma vez que o grau de hipertrofia compensatória depende da quantidade de tecido renal perdido (Hayslett, 1979). Em virtude da elevada taxa de mortalidade, optou-se por excluir esse grupo do estudo.

A contagem de leucócitos séricos foi maior nos animais submetidos a ligadura isolada do ducto biliar e naqueles com nefrectomia direita associada. Embora a icterícia obstrutiva seja um fator predisponente para infecção no período pós-operatório, não foram observados sinais de infecção de ferida operatória ou de peritonite no final do período de observação. A leucocitose nos animais ictericos, portanto, parece ser secundária a repercussões sistêmicas causadas pelo procedimento cirúrgico. Contudo, não realizamos exames bacteriológicos para afastar a possibilidade de infecção e a causa exata da leucocitose não pôde ser identificada.

Os animais submetidos a nefrectomia direita apresentaram níveis mais baixos de hemoglobina em relação ao Grupo-controle, mas não em relação aos outros grupos. Uma causa potencial para tal achado seria o sangramento durante o procedimento cirúrgico, apesar de não ter ocorrido hemorragia durante as operações e a contagem do hematócrito nesses animais não ter sido diferente da observada no Grupo-controle. A anemia decorrente de nefrectomia pode ser observada em insuficiência renal crônica, o que não ocorreu no presente estudo. Dessa forma, a interpretação desses resultados é limitada pelos dados disponíveis.

Sabe-se que a colestase desencadeia modificações nos mecanismos renais de absorção e excreção tubulares, que interferem nos níveis dos íons na urina e no sangue (Rodrigo *et al.*, 1999). Os valores mais elevados de potássio sérico nos animais submetidos a nefrectomia

direita correspondem à redução da função renal representada pelos níveis séricos de uréia e creatinina. Ao contrário do que é relatado na maior parte dos trabalhos disponíveis na literatura (Fernandez-Llama *et al.*, 1999; Rodrigo *et al.*, 1999; Casar *et al.*, 2000, Brond *et al.*, 2004), os níveis de sódio sérico nos animais ictericos foram maiores do que os do Grupo-controle. A hiponatremia dilucional é um fenômeno que quase sempre acompanha a disfunção hepática e, em alguns casos, pode ocorrer aumento nos níveis de sódio após ligadura experimental do ducto biliar (O'Neill *et al.*, 1990). Na vigência de colestase, os rins apresentam menor capacidade de eliminação de uma sobrecarga de sódio (Casar *et al.*, 2000) e menor responsividade ao efeito da vasopressina (Brond *et al.*, 2004), que representam mecanismos compensadores da hiponatremia. Entretanto, os ratos do presente estudo tiveram livre acesso a água e a ração e não foi colhida urina para cálculo do volume urinário e para dosagem dos íons. O conhecimento isolado dos níveis séricos dos íons não possibilita a extrapolação dos resultados encontrados.

No presente trabalho, foram utilizados ratos de ambos os sexos e o rim direito foi considerado como o controle para comparação do processo de hipertrofia compensatória, em relação ao rim esquerdo. A variação das dimensões entre os rins de um mesmo animal é insignificante (Arataki, 1926; Solomon, 1977), o que foi comprovado pela comparação entre o peso dos rins no Grupo-controle (Tabela 2). Com relação à diferença entre os sexos, apesar da maior média de peso dos machos, todos os animais tinham a mesma idade. Deve-se ressaltar que normalmente os machos aumentam de peso em proporção maior do que as fêmeas (Pullen, 1976) e que a utilização da relação peso do rim / peso corporal evita as possíveis distorções na avaliação do peso dos rins (Wesson, 1989).

Tais distorções podem ser explicadas pela evolução natural do peso do rim e do animal. No rato Wistar, o peso renal aumenta rapidamente nos primeiros dois meses de vida (12 vezes) e mais lentamente nos dois meses seguintes (1,27 vezes). Nos mesmos períodos

citados, o peso corpóreo aumenta 14 vezes e 1,59 vezes, respectivamente (Hackbarth *et al.*, 1983; Nagata *et al.*, 1992). Apesar de existir um paralelismo entre o peso do rim e o peso corporal, o peso renal relativo varia de acordo com a idade do animal e deve ser calculado em estudos experimentais de hipertrofia renal compensatória (Wesson, 1989).

A utilização de animais na mesma idade é também fundamental para evitarem-se interpretações equivocadas. Sabe-se que a maturidade renal no rato Wistar é atingida ao redor dos 40 dias de vida (Solomon, 1977) e que o processo de hipertrofia renal compensatória ocorre de maneira mais acentuada nos animais mais jovens, principalmente quando a nefrectomia é feita nas primeiras três semanas de vida (Canter & Goss, 1975; Bonvalet, 1978; Hackbarth *et al.*, 1983; Nagata *et al.*, 1992).

O aumento do peso do rim remanescente ocorreu em proporções semelhantes nos ratos com ligadura do ducto biliar e nefrectomia direita, e naqueles submetidos apenas a nefrectomia. Tal aumento também ocorreu no peso proporcional do rim, indicando que houve o processo de hipertrofia renal compensatória. Com base nos resultados, pode-se afirmar que a icterícia não influenciou o crescimento do rim remanescente.

Todavia, é possível que a icterícia obstrutiva tenha exercido influência nesse processo, uma vez que o peso proporcional dos rins dos animais submetidos apenas à ligadura do ducto biliar foi maior do que o do Grupo-controle. Tsau *et al.* (2002) descreveram nefromegalia em crianças com atresia de via biliar, que foi reversível após transplante hepático (Cheng *et al.*, 2005). Segundo esses autores, o fator de crescimento de hepatócitos seria a substância mitogênica responsável pelo início do processo de hipertrofia renal.

Não encontramos relatos na literatura de aumento no peso renal em animais com icterícia obstrutiva. As alterações da função renal na colestase resultam da ação direta de sais biliares ou de endotoxinas absorvidas pelo intestino, produzidas pela flora intestinal aumentada (Rodrigo *et al.*, 1999). É possível que o efeito lesivo dessas substâncias provoque

alterações estruturais no rim, que, no entanto, não foram identificadas ao exame histológico. Todavia, os animais desse grupo não evidenciaram alterações na função renal, uma vez que os níveis de creatinina sérica não foram diferentes dos encontrados no Grupo-controle. Dessa forma, é provável que as alterações morfológicas estejam desvinculadas de alterações da função renal.

A hipertrofia renal observada na icterícia obstrutiva deve ser estudada de maneira mais aprofundada em futuros estudos funcionais e morfológicos para compreender-se melhor a hipertrofia compensatória renal. As alterações histológicas dos rins podem ser avaliadas por métodos mais sensíveis de análise, como a técnica de morfometria. Com tal método, é possível calcular o número de glomérulos por campo, o raio glomerular médio, o volume médio dos glomérulos e o número médio de núcleos celulares por glomérulo (Fries *et al.*, 1989; Averbukh *et al.*, 1996; Flyvbjerg *et al.*, 2002). O achado único de dilatação capilar glomerular pelo método empregado no presente estudo pode não representar a totalidade das modificações renais na hipertrofia compensatória. A influência da icterícia obstrutiva na hipertrofia renal compensatória poderia manifestar-se morfológicamente por modificações detectáveis somente por técnicas mais sensíveis. Entretanto, a ausência de interferência no aumento de peso renal, mesmo sendo essa uma medida pouco sensível, sugere que uma eventual influência seja pouco significativa. Ao contrário, o achado de maior peso renal nos animais icterícios indica a presença de alterações morfológicas que devem ser investigadas por técnicas mais precisas.

Outra limitação do presente estudo é o emprego da creatinina sérica como medida de função renal. Além de ser uma medida pouco sensível, os valores de creatinina sérica podem sofrer interferência de vários fatores, como idade, sexo e técnica laboratorial de dosagem (Perrone *et al.*, 1992). Sendo um estudo experimental, as variáveis citadas foram uniformizadas para evitar-se a ocorrência de vieses. Contudo, os níveis séricos de creatinina

usualmente subestimam o grau de insuficiência renal na presença de disfunção hepática (Caregaro *et al.*, 1994). Assim, é possível que o uso de técnicas mais acuradas de análise de função renal poderia revelar modificações relevantes da função renal nos grupos estudados. Os níveis de uréia foram maiores do que no Grupo-controle em todos os outros grupos, mas essa é também uma medida sujeita a vieses. Da mesma forma que a análise morfológica, porém, o estudo da função renal por meio de métodos mais elaborados em estudos futuros possivelmente não se justificaria nos grupos onde não foram encontradas alterações relevantes no processo de hipertrofia renal compensatória.

7. CONCLUSÕES

7. Conclusões

- O aumento no peso do rim que ocorre na hipertrofia renal compensatória desencadeada pela nefrectomia unilateral, não é afetado pela icterícia obstrutiva associada.
- A icterícia obstrutiva não influencia nas alterações da creatinina sérica provocadas pela nefrectomia unilateral.
- Os rins de ratos submetidos a ligadura isolada de ducto biliar não evidenciam alterações histológicas, porém o peso renal aumenta.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. Referências Bibliográficas

- Anderson WA. The fine structure of compensatory growth in the rat kidney after unilateral nephrectomy. *Am J Anat* 1967; 121: 217-247.
- Arantes VN, Okawa RY, Pereyra WJF, Barbosa AJA, Petroianu A. Influence of obstructive jaundice on wound and jejunal anastomosis healing in rats. *Rev Col Bras Cir* 1999; 26: 269-273.
- Arataki M. Experimental researches on the compensatory enlargement of the surviving kidney after unilateral nephrectomy. *Am J Anat* 1926; 36: 437-455.
- Armstrong CP, Dixon JM, Duffy SW, Elton RA, Davies GC. Wound healing in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1984; 71: 267-270.
- Askew AR, Bates GJ, Balderson G. Jaundice and the effect of sodium taurocholate taken orally upon abdominal wound healing. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 207-209.
- Averbukh Z, Bogin E, Goren E, Modai D, Rosenmann E, Weissgarten J. The renotropic factor, a persistent stimulus that crosses the placenta in mice. *J Physiol* 1988; 404: 31-38.
- Averbukh Z, Weissgarten J, Berman S, Cohn M, Modai D. Interrelationship between renal mass and renotropin activity in consecutive generations of uninephrectomized mice. *Am J Nephrol* 1996; 16: 425-430.
- Bailey ME. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1976; 63: 774-778.
- Baum M, Stirling GA, Dawson JL. Further study into obstructive jaundice and ischaemic renal damage. *Br Med J* 1969; 2: 229-231.
- Bhathena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle hemoglobin disease. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1241-1252.

- Bonvalet JP. Evidence of induction of new nephrons in immature kidneys undergoing hypertrophy. *Yale J Biol Med* 1978; 51: 315-319.
- Borges EL, Braga AA, Petroianu A. Influence of obstructive jaundice on jejunal absorption of glucose, electrolytes and vitamin A in rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2196-2200.
- Brond L, Hadrup N, Salling N, Torp M, Graebe M, Christensen S, Nielsen S, Jonassen TE. Uncoupling of vasopressin signaling in collecting ducts from rats with CBL-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F806-F815.
- Canter CE, Goss RJ. Induction of extra nephrons in unilaterally nephrectomized immature rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148: 294-296.
- Cárdenas A. Hepatorenal syndrome: a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 460-467.
- Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 201-205.
- Casar JC, Valdivieso A, Bravo JA, Chacon C, Boric MP. Reduced natriuresis after oral sodium load in cholestatic rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 225: 23-31.
- Castellino P, Shohat J, Defronzo RA. Hyperfiltration and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1990; 10: 228-241.
- Cheng CH, Tsau YK, Tsai, IJ. Kidney volume and plasma hepatocyte growth factor-transforming growth factor beta 1 ratio among children with biliary atresia before and after liver transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 830-836.
- Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 49: 729-737.
- Daniels BS, Hostetter TH. Adverse effects of growth in the glomerular microcirculation. *Am J Physiol* 1990; 258: F1409-F1416.

- Dawiskiba J. The role of endotoxaemia in the development of renal disorders in experimental obstructive jaundice in rats. *HPB Surg* 1996; 10: 7-10.
- Dawson JL. The incidence of postoperative renal failure in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1965; 52: 663-665.
- de Robertis EP, Poch GF. Observaciones histológicas en la hipertrofia compensadora del riñon en la rata blanca. *Rev Soc Argent Biol* 1947; 23: 34-45.
- Denk GU, Cai SY, Chen WS, Lin A, Soroka CJ, Boyer JL. A comparison of gene expression in mouse liver and kidney in obstructive cholestasis utilizing high-density oligonucleotide microarray technology. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2536-2548.
- Diniz GV, Pereyra WJF, Moreira ACM, Santos BMR, Drumond DAF, Petroianu A. Kidney function after left renal vein ligation in the dog. *Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo* 2001; 56: 1-3.
- Duval-Araújo I, Alves-Silva A, Okawa RY, Petroianu A. Alterações histológicas em fígado de ratos ictericos após uso de sais biliares exógenos por via oral. *Rev Bras Cir* 1997; 87: 79-81.
- Duval-Araújo I, Okawa RY, Alves-Silva A, Petroianu A. Fatores desencadeantes da insuficiência renal aguda no pós-operatório. *An Paul Med Cir* 1992; 119: 25-32.
- Duval-Araújo I, Petroianu A, Oliveira-Neto JE, Sabino LO. Endotoxin-induced enteric hypomotility in jaundiced loops *in vitro*. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 995-999.
- Dworkin LD, Grosser M, Feiner HD, Ullian M, Parker M. Renal vascular effects of antihypertensive therapy in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1989; 35:790-798.
- Fernandez-Llama P, Turner R, Dibona G, Knepper MA. Renal expression of aquaporins in liver cirrhosis induced by chronic common bile duct ligation in rats. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1950-1957.

- Fine LG, Hammerman MR, Abboud HE. Evolving role of growth factors in the renal response to acute and chronic disease. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1163-1170.
- Fine LG. The biology of renal hypertrophy. *Kidney Int* 1986; 29: 619-34.
- Floege J, Topley N, Resch K. Regulation of mesangial cell proliferation. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 673-676.
- Flyvbjerg A, Bennett WF, Rasch R, Van Neck JW, Groffen CAH, Kopchick JJ, Scarlett JA. Compensatory renal growth in uninephrectomized adult mice is growth hormone dependent. *Kidney Int* 1999; 56: 2048-2054.
- Flyvbjerg A, Schrijvers BF, De Vriese AS, Tilton RG, Rasch R. Compensatory glomerular growth after unilateral nephrectomy is VEGF dependent. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E362-E366.
- Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr, Ichikawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990; 38: 115-123.
- Fogo A, Ichikawa I. Evidence for a pathogenic linkage between glomerular hypertrophy and sclerosis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 666-669.
- Fogo A, Yoshida Y, Yared A, Ichikawa I. Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int* 1990; 38: 1068-1074.
- Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, Rennke HG. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 1989; 60: 205-218.
- Garzia P, Ferri GM, Iardi M, Messina FR, Amoroso A. Pathophysiology, clinical features and management of hepatorenal syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2: 181-184.
- Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, Pisani G, Cristiano F. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter* 2004; 155: 375-389.

- Giñes P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819-1827.
- Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Visa J, Pera C. Obstructive jaundice and wound healing. *Br J Surg* 1990; 77: 440-442.
- Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice – mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1853-1871.
- Green J, Beyar R, Sideman S, Mordechovitz D, Better OS. The “jaundiced heart”: a possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. *Surgery* 1986; 100: 14-20.
- Hackbarth H, Buttner D, Jarck D, Pothmann M, Messow C, Gartner K. Distribution of glomeruli in the renal cortex of Munich Wistar Fromter (MWF) rats. *Ren Physiol* 1983; 6: 63-68.
- Haramati A, Lumpkin MD, Mulroney SE. Early increase in pulsatile growth hormone release after unilateral nephrectomy in adult rats. *Am J Physiol* 1994; 266: F628-F632.
- Hayslett JP, Kashgarian M, Epstein FH. Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J Clin Invest* 1968; 47: 774-799.
- Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev* 1979; 59: 137-164.
- Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96: 1802-1814.
- Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 263-278.
- Irvin TT, Vassilakis JS, Chattopadhyay DK, Greaney MG. Abdominal wound healing in jaundiced patients. *Br J Surg* 1978; 65: 521-522.
- Ishibashi K, Sasaki S, Sakamoto H, Hoshino Y, Nakamura T, Marumo F. Expressions of receptor gene for hepatocyte growth factor in kidney after unilateral nephrectomy and renal injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1454-1459.

- Joannidis M, Spokes K, Nakamura T, Faletto D, Cantley LG. Regional expression of hepatocyte growth factor / c-met in experimental renal hypertrophy and hyperplasia. *Am J Physiol* 1994; 267:F231-F236.
- Johnson HA, Vera Roman JM. Compensatory renal enlargement. *Am J Pathol* 1966; 49: 1-13.
- Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development. *J Clin Invest* 1997; 99: 2351-2357.
- Krohn AG, Ogden DA, Holmes JH. Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *JAMA* 1966; 196: 322-324.
- Lang F, Gerok W, Haussinger D. New clues to the pathophysiology of hepatorenal failure. *Clin Invest* 1993; 71: 93-97.
- Lang F, Tschernko E, Haussinger D. Hepatic regulation of renal function. *Exp Physiol* 1992; 77: 663-673.
- Lee J, Azzaroli F, Wang L, Soroka CJ, Gigliozzi A, Setchell KDR, Kramer W, Boyer JL. Adaptive regulation of bile salt transporters in kidney and liver in obstructive cholestasis in the rat. *Gastroenterology* 2001; 121: 1473-1484.
- Malt RA. Compensatory growth of the kidney. *N Engl J Med* 1969; 280: 1446-1459.
- Mehendale HM. Tissue repair. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 41-51.
- Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66.
- Miller PL, Rennke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy accelerates hypertensive glomerular injury in rats. *Am J Physiol* 1991; 261: F459-F465.
- Miller PL, Scholey JW, Rennke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy aggravates epithelial cell injury in nephrotic rats. *J Clin Invest* 1990; 85: 1119-1126.
- Mitchell AD, Valk WL. Compensatory renal hypertrophy. *J Urol* 1962; 88: 11-18.
- Mulrone SE, Lumpkin MD, Roberts CT, LeRoith D, Haramati A. Effect of a growth hormone-releasing factor antagonist on compensatory renal growth, insulin-like growth

factor-I (IGF-I), and IGF-I receptor gene expression after unilateral nephrectomy in immature rats. *Endocrinology* 1992; 130: 2697-2702.

Nagaike M, Hirao S, Tajima H, Noji S, Taniguchi S, Matsumoto K, Nakamura T. Renotropic functions of hepatocyte growth factor in renal regeneration after unilateral nephrectomy. *J Biol Chem* 1991; 266: 22781-22784.

Nagata M, Scharer K, Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. I. Hypertrophy and distortion of capillary architecture. *Kidney Int* 1992; 42: 136-147.

Norman JT, Badie-Dezfooly, Nord EP, Kurtz I, Schlosser J, Chaudhari A, Fine LG. EGF-induced mitogenesis in proximal tubular cells: potentiation by angiotensin II. *Am J Physiol* 1987; 253: F299-F309.

Norman JT. The role of angiotensin II in renal growth. *Renal Physiol Biochem* 1991; 14: 175-185.

O'Connor MJ. Mechanical biliary obstruction. *Am Surg* 1985; 51: 245-251.

O'Neill PA, Wait RB, Kahng KU. Obstructive jaundice and renal failure in the rat. *Surgery* 1990; 108: 356-362.

Olivetti G, Anversa P, Rigamonti W, Vitali-Mazza L, Loud AV. Morphometry of the renal corpuscle during normal postnatal growth and compensatory hypertrophy. *J Cell Biol* 1977; 75: 573-585.

Oulette AJ, Moonka R, Zelenetz AD, Malt RD. Regulation of ribosome synthesis during compensatory renal hypertrophy in mice. *Am J Physiol* 1987; 253: C506-C513.

Paczek L, Teschner M, Schaefer RM, Kovar J, Romen W, Heidland A. Intraglomerular proteinase activity in adriamycin-induced nephropathy. *Nephron* 1992; 60: 81-86.

Pereyra WJF, Cavalcanti AMT, Pereira LR, Petroianu A. The resistance of different parts of the digestive tube, in presence or not of hyperbilirrubinemia. *Rev Med Minas Gerais* 2000; 10: 18-21.

- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-1953.
- Pfaller W, Seppi T, Ohno A, Giebisch G, Beck FX. Quantitative morphology of renal cortical structures during compensatory hypertrophy. *Exp Nephrol* 1998; 6: 308-319.
- Pillebout E, Burtin M, Yuan HT, Briand P, Woolf AS, Friedlander G, Terzi F. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction. *Am J Pathol* 2001; 159: 547-560.
- Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141: 66-72.
- Pullen AH. A parametric analysis of the growing CFHB (Wistar) rat. *J Anat* 1976; 121: 371-383.
- Ray PE, Aguilera G, Kopp JB, Horikoshi S, Klotman PE. Angiotensin II receptor-mediated proliferation of cultured human fetal mesangial cells. *Kidney Int* 1991; 40: 764-771.
- Re R, Rovigatti U. New approaches to the study of the cellular biology of the cardiovascular system. *Circulation* 1988; 77: I14-I17.
- Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, Bosco C, Thielemann L. Renal effects of experimental obstructive jaundice. *Arch Med Res* 1999; 30: 275-285.
- Rollason HD. Compensatory hypertrophy of the kidney of the young rat with special emphasis on the role of cellular hyperplasia. *Anat Rec* 1949; 104: 263-285.
- Ross J, Goldman JK. Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 1970; 87: 620-624.
- Saphir O. The state of the glomerulus in experimental hypertrophy of the kidney of rabbits. *Am J Pathol* 1927; 3: 329-342.

Savin VJ, Seaton RD, Richardson WP, Duncan KA, Beason-Griffin C, Anhemann J. Dietary protein and glomerular response to subtotal nephrectomy in the rat. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 41-49.

Seyer-Hansen K, Gundersen HJ, Osterby R. Stereology of the rat kidney during compensatory renal hypertrophy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1985; 93: 9-12.

Shea SM, Raskova J, Morrison AB. A stereologic study of glomerular hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. *Am J Pathol* 1978; 90: 201-210.

Shimamura T. Prevention of 11-deoxycorticosterone-salt-induced glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis by dietary phosphate binder. *Am J Pathol* 1990; 136: 549-556.

Solomon S. Developmental changes in nephron number, proximal tubular length, and superficial nephron glomerular filtration rate or rats. *J Physiol* 1977; 272: 573-589.

Sousa VRA, Sousa AA, Petroianu A, Simal CJR, Barbosa AJA. Influence of acute renal failure on the mononuclear phagocytic system. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1169-1174.

Stobie PE, Hansen CT, Hailey JR, Levine RL. A difference in mortality between two strains of jaundiced rats. *Pediatrics* 1991; 87: 88-93.

ST-Pierre MV, Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Meier PJ. Transport of bile acids in hepatic and non-hepatic tissues. *J Exp Biol* 2001; 204: 1673-1686.

Tanaka N, Ryden S, Bergqvist L, Christensen P, Bengmark S. Reticulo-endothelial function in rats with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1985; 72: 946-949.

Tanaka Y, Kobayashi Y, Gabazza EC, Higuchi K, Kamisako T, Kuroda M, Takeuchi K, Iwasa M, Kaito M, Adachi Y. Increased renal expression of bilirubin glucuronide transporters in a rat model of obstructive jaundice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: 656-662.

Than T, Evans JH, Ryan CJ, Smith DA, Harper AM, Blumgart LH. Rupture strength of skin wounds in jaundiced rats. *Br J Exp Path* 1979; 60: 107-110.

Threlfall G, Taylor DM, Buck AT. Studies of the changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy. *Am J Pathol* 1967; 50: 1-14.

Toback FG, Smith PD, Lowenstein LM. Phospholipid metabolism in the initiation of renal compensatory growth after acute reduction of renal mass. *J Clin Invest* 1974; 54: 91-97.

Tsau YK, Jou ST, Ni YH. Nephromegaly relates to hepatocyte growth factor dysregulation in biliary atresia. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 554-559.

Valentin JP, Sechi LA, Griffin CA, Humphreys MH, Schambelan M. The renin-angiotensin system and compensatory renal hypertrophy in the rat. *Am J Hypert* 1997; 10: 397-402.

Vasconcellos LS, Alberti LR, Romeiro JR, Petroianu A. Alterações da morfologia hepática após ligadura do ducto biliopancreático em ratos. *An Fac Med Univ Fed Pernamb Recife* 2005; 50: 81-87.

Wait RB, Kahng KU. Renal failure complicating obstructive jaundice. *Am J Surg* 1989; 157: 256-263.

Weissgarten J, Modai D, Cohn M, Berman S, Averbukh Z. The proliferative responsiveness of mesangial cells to postnephrectomy serum declines progressively with time elapsing after contralateral nephrectomy. *Nephron* 1998; 78: 212-214.

Wesson LG. Compensatory growth and other growth responses of the kidney. *Nephron* 1989; 51: 149-184.

Wight JP, Basset AH, Le Carpentier JE, el Nahas AM. Effect of treatment with enalapril, verapamil and indomethacin on compensatory renal growth in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 777-780.

Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531-1540.

Yamamoto N, Kanetake H, Yamada J. In vitro evidence from tissue cultures to prove the existence of rabbit and human renotropic growth factor. *Kidney Int* 1983; 23: 624-631.

9. ANEXOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO
ANIMAL (CETEA)

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº **025/05** relativo ao projeto intitulado "*Efeito da icterícia obstrutiva na morfologia e função de rim íntegro e após nefrectomia parcial em rato*", que tem como responsável Andy Petroianu, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo *Comitê de Ética em Experimentação Animal* (CETEA/UFMG), tendo sido aprovado em reunião de **07.12.2005**.

Este certificado expira-se em **07.12.2010**.

CERTIFICATE

We certify that the protocol nº **025/05** related to the project entitled "*Effect of obstructive jaundice on kidney morphology and function after partial nephrectomy in rat*", under the supervision Andy Petroianu, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the *Ethics Committee in Animal Experimentation* (CETEA/UFMG) and was approved in **07.12.2005**.

This certificate expires in **07.12.2010**.

Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2005.

PROF. HUMBERTO PEREIRA OLIVEIRA
PRESIDENTE DO CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais -Reitoria – Campus Pampulha
Avenida Antônio Carlos 6627-7 Andar CEP: 31270-901 - Belo Horizonte MG-Brasil
Telefone: (31) 3499-4592 – Fax: (31) 3499-4027 – Home page: [www. ufmg.br/prpq/cetea](http://www.ufmg.br/prpq/cetea)-
Email – cetea@prpq.ufmg.br

TABELA A1

Intensidade da dilatação capilar medular identificada ao exame histológico do rim esquerdo

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Normal	Pequena	Grande
1	Operação simulada	10	10	0	0
2	Nefrectomia direita	10	3	4	3
3	Ligadura do ducto biliar	10	6	4	0
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	9	5	2	1

TABELA A2**Comparação dos valores de bilirrubina direta em relação ao Grupo-controle**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de bilirrubina direta (mg/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
1	Operação simulada (Controle)	10	0,11 ± 0,03	0,10	0,10	0,20	-
2	Nefrectomia direita	10	0,10 ± 0,0	0,10	0,10	0,10	0,74
3	Ligadura do ducto biliar	10	5,39 ± 1,24	5,10	4,20	8,50	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	6,60 ± 1,00	6,45	4,90	8,10	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A3**Comparação dos valores de bilirrubina direta pelo teste de Duncan**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de bilirrubina direta (mg/dl)	
			A	B
1	Operação simulada (Controle)	10	0,11 ± 0,03	
2	Nefrectomia direita	10	0,11 ± 0,00	
3	Ligadura do ducto biliar	10		5,39 ± 1,24
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8		6,6 ± 1,00

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Valores dispostos na mesma coluna (A, B) não apresentam diferença

TABELA A4**Comparação dos valores de bilirrubina indireta em relação ao Grupo-controle**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de bilirrubina indireta (mg/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
1	Operação simulada (Controle)	10	0,11 ± 0,03	0,10	0,10	0,20	-
2	Nefrectomia direita	10	0,11 ± 0,03	0,10	0,10	0,20	1,00
3	Ligadura do ducto biliar	10	1,83 ± 0,18	1,80	1,50	2,10	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	1,76 ± 0,40	1,70	1,20	2,50	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A5**Comparação dos valores de bilirrubina indireta pelo teste de Duncan**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de bilirrubina indireta (mg/dl)	
			A	B
1	Operação simulada (Controle)	10	0,11 ± 0,03	
2	Nefrectomia direita	10	0,11 ± 0,03	
3	Ligadura do ducto biliar	10		1,83 ± 0,18
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8		1,76 ± 0,4

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Valores dispostos na mesma coluna (A, B) não apresentam diferença

TABELA A6**Comparação dos valores de aspartato-amino-transferase em relação ao Grupo-controle**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de aspartato-amino-transferase (U/l)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
1	Operação simulada (Controle)	10	121,90 ± 22,57	119,00	80,00	153,00	-
2	Nefrectomia direita	10	109,20 ± 26,22	110,5	71,00	146,00	0,19
3	Ligadura do ducto biliar	10	353,8 ± 133,9	315,50	211,00	615,00	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	268,8 ± 81,83	261,10	163,00	407,00	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A7

Comparação dos valores de alanina-amino-transferase em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de alanina-amino-transferase (U/l)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
1	Operação simulada (Controle)	10	62,30 ± 9,66	61,00	51,00	79,00	-
2	Nefrectomia direita	10	67,00 ± 17,06	62,00	51,00	106,00	0,79
3	Ligadura do ducto biliar	10	129,6 ± 54,00	110,5	69,00	225,00	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	99,75 ± 19,35	97,00	71,00	130,00	0,0002*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A8**Comparação dos valores de aspartato-amino-transferase pelo teste de Duncan**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de aspartato-amino-transferase (U/l)	
			A	B
1	Operação simulada (Controle)	10	121,9 ± 22,57	
2	Nefrectomia direita	10	109,2 ± 26,22	
3	Ligadura do ducto biliar	10		353,8 ± 133,9
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8		268,8 ± 81,83

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Valores dispostos na mesma coluna (A, B) não apresentam diferença

TABELA A9**Comparação dos valores de alanina-amino-transferase pelo teste de Duncan**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de alanina-amino-transferase (U/l)	
			A	B
1	Operação simulada (Controle)	10	62,3 ± 9,66	
2	Nefrectomia direita	10	67,00 ± 17,06	
3	Ligadura do ducto biliar	10		129,6 ± 54,00
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8		99,75 ± 19,35

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Valores dispostos na mesma coluna (A, B) não apresentam diferença

TABELA A10

Comparação dos valores de fosfatase alcalina em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de fosfatase alcalina (U/l)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	216,6 ± 65,70	217,5	124	312	-
2	Nefrectomia direita	10	256,0 ± 66,22	265,0	133	390	0,28
3	Ligadura do ducto biliar	10	560,6 ± 102,60	544,5	380	706	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	501,8 ± 157,7	510,5	302	729	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A11

Comparação dos valores de albumina sérica em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de albumina (g/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	2,92 ± 0,24	2,9	2,5	2,9	-
2	Nefrectomia direita	10	2,74 ± 0,12	2,75	2,5	2,9	0,07
3	Ligadura do ducto biliar	10	2,73 ± 0,35	2,75	2,2	3,4	0,24
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	2,56 ± 0,31	2,9	2,1	3,9	0,0031*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A12

Comparação dos valores de globulina sérica em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de globulina (g/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	3,63 ± 0,31	3,6	3,3	4,4	-
2	Nefrectomia direita	10	3,71 ± 0,32	3,65	3,4	4,3	0,53
3	Ligadura do ducto biliar	10	4,64 ± 0,40	4,65	3,90	5,10	<0,0001*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	3,87 ± 0,72	3,7	3,0	5,0	0,63

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A13

Comparação dos valores da contagem de plaquetas em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Contagem de plaquetas x 10 ³ (por ml)				p
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	Operação simulada (Controle)	10	848,70 ± 339,70	873,00	171	1400	
2	Nefrectomia direita	10	816,50 ± 260,70	897,50	177	1110	0,97
3	Ligadura do ducto biliar	10	876,40 ± 359,60	772,00	294	1338	1,00
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	726,60 ± 318,80	735,00	202	1065	0,60

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A14

Comparação dos valores de hemoglobina em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de hemoglobina (g/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	14,45 ± 0,62	14,70	13,60	15,30	-
2	Nefrectomia direita	10	13,92 ± 0,49	13,80	13,20	14,50	0,035*
3	Ligadura do ducto biliar	10	14,24 ± 0,34	14,30	13,60	14,70	0,31
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	14,54 ± 1,57	14,60	12,80	17,60	0,90

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A15

Comparação dos valores do hematócrito em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Contagem do hematócrito (%)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	39,93 ± 2,28	40,25	36,40	43,00	-
2	Nefrectomia direita	10	37,95 ± 2,48	37,55	34,30	42,20	0,10
3	Ligadura do ducto biliar	10	40,93 ± 1,56	40,95	39,10	43,90	0,51
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	41,70 ± 3,74	41,60	36,60	47,00	0,36

Teste Mann-Whitney

TABELA A16

Comparação dos valores de creatinina sérica em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de creatinina sérica (mg/dl)				p
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	Operação simulada (Controle)	10	0,38 ± 0,06	0,40	0,30	0,50	-
2	Nefrectomia direita	10	0,50 ± 0,07	0,50	0,40	0,60	0,002*
3	Ligadura do ducto biliar	10	0,44 ± 0,05	0,40	0,40	0,50	0,075
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	0,60 ± 0,10	0,60	0,50	0,80	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A17**Comparação dos valores de creatinina sérica pelo teste de Duncan**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Creatinina sérica (mg/dl)	
			A	B
1	Operação simulada (Controle)	10	0,38 ± 0,06	
2	Nefrectomia direita	10	0,50 ± 0,07	0,50 ± 0,07
3	Ligadura do ducto biliar	10	0,44 ± 0,05	0,44 ± 0,05
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	0,6 ± 0,10	

Valores expressos em média ± desvio-padrão da média

Valores de média dispostos na mesma coluna (A, B) não apresentam diferença

TABELA A18

Comparação dos valores de sódio sérico em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de sódio sérico (mEq/l)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	138,0 ± 1,88	138	135	141	-
2	Nefrectomia direita	10	138,6 ± 1,71	139	135	140	0,43
3	Ligadura do ducto biliar	10	140,4 ± 1,58	141	138	143	0,011*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	141,9 ± 2,29	142	138	145	0,002*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A19**Comparação dos valores de potássio sérico em relação ao Grupo-controle**

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Valores de potássio sérico (mEq/l)				p
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	Operação simulada (Controle)	10	4,54 ± 0,96	4,10	3,80	6,80	-
2	Nefrectomia direita	10	5,40 ± 1,15	5,25	4,00	7,80	0,043*
3	Ligadura do ducto biliar	10	4,91 ± 0,78	4,70	3,90	6,20	0,14
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	5,41 ± 1,05	5,10	4,50	7,80	0,034*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

TABELA A20

Comparação dos valores de cloreto sérico em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de cloreto sérico (mEq/l)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	104,0 ± 2,71	104,0	100	109	-
2	Nefrectomia direita	10	104,0 ± 2,11	103,5	101	109	0,97
3	Ligadura do ducto biliar	10	103,3 ± 2,40	104,0	98	106	0,68
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	104,9 ± 4,01	105,5	97	111	0,41

Teste Mann-Whitney

TABELA A21

Comparação dos valores de cálcio sérico em relação ao Grupo-controle

Grupo	Procedimento	n	Dosagem de cálcio sérico (mg/dl)				
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p
	cirúrgico						
1	Operação simulada (Controle)	10	9,63 ± 0,33	9,75	8,80	9,90	-
2	Nefrectomia direita	10	9,53 ± 0,38	9,40	9,00	10,10	0,58
3	Ligadura do ducto biliar	10	9,67 ± 0,26	9,70	9,10	10,10	0,85
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	9,92 ± 0,43	9,85	9,40	10,60	0,20

Teste Mann-Whitney

TABELA A22

Comparação dos valores da contagem de leucócitos séricos em relação ao Grupo-
controle

Grupo	Procedimento cirúrgico	n	Contagem global de leucócitos x 10 ³ (por mm ³)				p
			Média	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	Operação simulada (Controle)	10	10,46 ± 2,71	10,60	7,70	14,50	
2	Nefrectomia direita	10	11,02 ± 2,80	10,80	7,70	15,40	0,79
3	Ligadura do ducto biliar	10	24,63 ± 6,96	25,00	9,90	34,10	0,0006*
4	Ligadura do ducto biliar + Nefrectomia direita	8	40,26 ± 5,33	38,70	31,80	48,30	<0,0001*

Teste Mann-Whitney

* A diferença entre este grupo e o Grupo 1 foi significativa

FIGURA A1

Variação do peso relativo do rim esquerdo

