

Evandro Luis de Oliveira Costa

Efeitos da derivação ileocólica e da exclusão total do íleo terminal na morfologia e nas funções de fígado, rins e íleo terminal de ratos submetidos a ligadura do ducto hepático comum.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

Evandro Luis de Oliveira Costa

Efeitos da derivação ileocólica e da exclusão do íleo terminal na morfologia e nas funções de fígado, rins e íleo terminal de ratos submetidos a ligadura do ducto hepático comum.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, da Faculdade de Medicina da UFMG, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.
Orientador: Prof. Dr. Andy Petroianu.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2011

Evandro Luis de Oliveira Costa

Efeitos da derivação ileocólica na morfologia e nas
funções de fígado, rins e íleo terminal de ratos
submetidos a ligadura do ducto hepático comum.

Tese de Doutorado apresentada e defendida perante a Comissão Examinadora
constituída pelos Professores Doutores:

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Joel Faintuch

Prof. Dr. Ruy Garcia Marques

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Dr. Andy Petroianu (Orientador)

Belo Horizonte, 14 de dezembro de 2011

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor

Prof. Dr. Clélio Campolina

Pró-Reitor de Pós-graduação

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Dr. Marcelo Eller de Miranda

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à

Cirurgia e à Oftalmologia

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Profa. Dra. Ivana Duval de Araújo

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Eduardo Ângelo Braga – Representante Discente titular

Nilce Maria de Carvalho Nogueira – Representante Discente suplente.

Agradecimentos

Dr. Geraldo Magela de Azevedo Júnior: pela realização de toda parte de histologia do trabalho e pela disponibilidade e amizade.

Funcionários de Biotério do Departamento de Parasitologia e Biotério da Faculdade de Medicina da UFMG: Derlim Severiano de Paula, Ellen Márcia Chagas da Silva e Marcelo Moreira de Jesus: pela colaboração no manejo dos animais e suporte para a pesquisa.

Prof. Dr. Wilson Mayrink: pelo apoio e permitir a utilização do biotério do departamento de Parasitologia para que pudéssemos realizar os experimentos.

Profa. Dra. Maria Cecília Souto Lúcio de Oliveira: pelas sugestões e apoio logístico.

Funcionários do Laboratório São Paulo: pela presteza com que fizeram os exames bioquímicos.

Daniel Dias Ribeiro: pela colaboração para execução dos exames bioquímicos.

Lenize Adriana de Jesus: pela colaboração na análise estatística.

Agradecimento e Homenagem Especial

Prof. Andy Petroianu (orientador): pelos ensinamentos, cumplicidade e dedicação, como professor na graduação, preceptor na residência médica e orientador no mestrado e doutorado.

Homenagens Especiais

Minha esposa, Luciana e minha filha, Beatriz: pelo apoio recebido, em todas as horas.

Floriano de Souza Oliveira: meu sogro, *in memoriam*.

Aos Meus Pais, Ernando e Edite: pelos exemplos.

Aos Meus Mestres: pela minha formação médica e acadêmica.

Aos Meus Colegas do Hospital das Clínicas, Hospital Odilon Behrens e Hospital Vera Cruz.

Índice

Índice das Tabelas	X
Índice das Figuras	XII
Abreviaturas, símbolos e siglas	XIV
1. Resumo	1
2. Abstract	3
3. Introdução	5
4. Objetivos	7
5. Revisão de Literatura	8
5.1 Colestase	8
5.1.1 Excreção biliar.....	9
5.1.2 Ciclo êntero-hepático dos sais biliares.....	12
5.1.3 Mecanismos de Colestase.....	14
5.2 Fibrose hepática.....	16
5.2.1 Definição.....	17
5.2.2 Mecanismo de lesão hepática.....	17
5.2.3 Reversibilidade da fibrose hepática.....	20
6. Método	22
6.1 Amostra	22
6.2 Procedimentos	23
6.2.1 Anestesia	23
6.2.2 Tricotomia abdominal.....	24
6.2.3 Procedimentos cirúrgicos	24
6.2.1.1 Técnica Cirúrgica	25
6.2.1.1.1 Descrição dos procedimentos	

Índice das Tabelas

Tabela 1 - Análise da normalidade dos dados (valores paramétricos e não paramétricos).....	34
Tabela 2 - Valores mínimo, média, mediana e máximo das variáveis bioquímicas do Grupo 1 (Controle)	36
Tabela 3 - Valores mínimo, média, mediana e máximo das variáveis bioquímicas do Grupo 2 (Drenagem biliar).....	36
Tabela 4 - Valores mínimo, média, mediana e máximo das variáveis bioquímicas do Grupo 3 (Drenagem biliar + Anastomose ileocólica).....	37
Tabela 5 - Valores mínimo, média, mediana e máximo das variáveis bioquímicas do Grupo 4 (Drenagem biliar + Exclusão do íleo terminal)	37
Tabela 6 - Análise comparativa por grupo dos resultados dos exames bioquímicos hepáticos e renais dos ratos.....	38
Tabela 7 - Avaliação da significância estatística (p), na comparação das variáveis bioquímicas dos grupos 2, 3 e 4.....	39
Tabela A1 - Valores bioquímicos, morfológicos dos ratos do Grupo 1 (controle)	71
Tabela A2 - Valores bioquímicos, morfológicos e estatísticos dos ratos do Grupo 2 (drenagem biliar).....	72
Tabela A3 - Valores bioquímicos, morfológicos e estatísticos dos ratos do Grupo 3 (drenagem biliar + derivação	

ileocólica).....	73
Tabela A4 – Valores bioquímicos, morfológicso e estatísticos dos ratos do Grupo 4 (drenagem biliar + exclusão do íleo terminal).....	74
Tabela A5 -Análise comparativa (valor de p) dos resultados dos exames bioquímicos hepáticos e renais dos ratos (não considerando <i>outlayers</i>).....	75
Tabela A6 - Valores de p comparando as variáveis bioquímicas dos grupos 2, 3 e 4 (desconsiderando os <i>outlayers</i>).....	75

Índice das Figuras

Figura 1. Tricotomia abdominal	24
Figura 2. Ligadura do ducto hepático comum com fio de seda 4-0 (Bioline - Anápolis, GO)	26
Figura 3. Derivação biliodigestiva. Posicionamento e fixação de cateter de nelaton nº 4 Fr no coto do ducto hepático (seta negra) e duodeno (seta azul). Estômago (seta amarela)	27
Figura 4. Resultado final da derivação biliodigestiva. Duodeno (seta amarela), derivação biliodigestiva (seta verde)	28
Figura 5. Anastomose ileocolônica laterolateral entre o íleo a 10 cm da papila ileocecal e o cólon ascendente (seta amarela). Ceco (seta verde), íleo terminal (seta azul).....	29
Figura 6. Anastomose ileocólica, com exclusão do íleo terminal. Anastomose ileocólica terminolateral (seta negra). Íleo terminal excluído (seta verde).....	30
Figura 7. Fotomicrografia da histologia normal de fígado de rato do Grupo controle (coloração tricrômico de Gomori – x 400)	40

Figura 8. Fotomicrografia da histologia normal de fígado de rato do	
Grupo controle (coloração tricrômico de Gomori – x 400).....	41
Figura 9. Fotomicrografia mostrando aspecto histológico de fígado de rato	
apresentando fibrose hepática intensa (seta) em rato do Grupo 2	
(Drenagem biliar). Tricrômico de Gomori – x 100.....	41
Figura 10. Fotomicrografia de rim de rato do Grupo 4 (Drenagem biliar +	
exclusão do íleo terminal). Coloração PAS – 400 x. Seta vermelha:	
pigmento biliar.....	43
Figura 11. Fotomicrografia mostrando aspecto histológico normal de íleo	
terminal de rato do Grupo controle. Coloração hematoxilina e	
eosina – x 100.....	44
Figura 12. Fotomicrografia de aspecto histológico de fígado de rato do	
Grupo 3 (Drenagem biliar + Anastomose ileocólica). Observa-se	
espessamento das camadas (seta). Coloração hematoxilina e	
eosina – x 100.....	45
Figura 13. Fotomicrografia mostrando corte sagital de íleo terminal de	
rato do Grupo 4 (Drenagem biliar + Exclusão do íleo terminal).	
Coloração hematoxilina e eosina – x 100	45

Abreviaturas, símbolos e siglas

ABC-transporter: *ATP-Binding Cassette ABC Transporter* - proteínas de transporte ligadas

ao ATP

AE2: *AE2 – anion exchanger 2* - proteína 2 de troca de ânions

ASBT: *apical Na⁺-dependent bile salt transporter* – proteína apical de transporte de sais

biliares dependente de sódio

ALT: alanina-aminotransferase

AST: aspartatoaminotrasferase

ATP: trifosfato de adenosina

BD: bilirrubina direta

BI: bilirrubina indireta

BRIC: *benign recurrent intrahepatic cholestasis* - colestase intra-hepática benigna

recorrente

BSEP: *bile salt export pump* - bomba de exportação de sais biliares

Ca⁺⁺: cálcio

CAR: *constitutive androstane receptor* - receptor constitutivo de androstana

CETEA: Comitê de Ética em Experimentação Animal

Cl⁻: cloro

dl: decilitro

DNA: ácido dextrorribonucleico

et al.: e outros

FA: fosfatase alcalina

Fr: french (medida do perímetro em milímetros)

FRX: *farsenoid X receptor* - receptor X de farnesoide

γ GT: gamaglutamiltransferase

HCO_3^- : bicarbonato

ICB: Instituto de Ciências Biológicas

IF: intensidade da fibrose

K^+ : potássio

μ : micra

ml: mililitro

MMP: *matrix metalloproteinases* - metaloproteínas

MRD3: *multidrug resistance P-glycoprotein 3* - P-glicoproteína de resistência a
multidrogas 3

MRP2: *multidrug resistance associated protein 2* - proteína associada a resistência a
multidrogas 2

n: número de animais

Na^+ : sódio

NTCP: *sodio-taurocholate cotransport protein* - proteína de cotransporte do taurocolato de
sódio

OATP2: *organic anion transporting polypeptide 2* - polipeptídeo de transporte de ânions
orgânicos

OST α/β : *organic solut transporter α/β* - transportador de soluto orgânico α/β

p: nível de significância

PAS: ácido periódico de Schiff

PDGF: *platelet derived growth factor* - fator de crescimento derivado das plaquetas

PFIC: *Progressive familial intrahepatic cholestasis* - colestase intra-hepática familiar progressiva

PXR: *pregnane X receptor* - receptor X de pregnana

TGF β : *transforming growth factor β* - fator de transformação do crescimento β

TIMPs: *tissue inhibitors of metalloproteinases* - inibidores tissulares das metaloproteinases

TRAIL: *tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand* - indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais.