

Influência da exclusão do íleo terminal nas funções hepáticas e renais em presença de colestase extra-hepática

Influence of distal ileum exclusion on hepatic and renal functions in presence of extrahepatic cholestasis

EVANDRO LUIS DE OLIVEIRA COSTA¹; ANDY PETROIANU, TCBC-MG²; GERALDO MAGELA DE AZEVEDO JÚNIOR³

R E S U M O

Objetivo: verificar se a exclusão ileal interfere nas alterações funcionais hepáticas e renais, secundárias à colestase extra-hepática. **Métodos:** foram estudados 24 ratos, distribuídos em três grupos (n=8): Grupo 1 (controle), Grupo 2 (ligadura do ducto hepático combinada com drenagem biliar interna) e Grupo 3 (ligadura do ducto hepático combinada com drenagem biliar interna e exclusão do íleo terminal). Os animais do Grupo 1 (controle) foram submetidos a laparotomia e laparorráfia. Os animais dos grupos 2 e 3 foram submetidos a ligadura e secção do ducto hepático e mantidos em colestase por oclusão biliar durante quatro semanas. A seguir, foram submetidos a derivação biliar interna. No Grupo 3, associou-se a exclusão dos últimos dez centímetros do íleo terminal e anastomose ileocólica à derivação biliodigestiva. Após outras quatro semanas de acompanhamento, foi colhido sangue de todos os animais dos três grupos, para avaliação bioquímica do fígado e dos rins (albumina, ALT, AST, bilirrubinas direta e indireta, fosfatase alcalina, cGT, creatinina e ureia). **Resultados:** houve aumento dos valores de ALT, AST, bilirrubina direta, cGT, creatinina e ureia nos ratos do Grupo 3 ($p < 0,05$). **Conclusão:** no modelo murino de colestase extra-hepática, a exclusão ileal piorou as funções hepáticas e renais, sendo desvantajosa como proposta terapêutica para afecções colestáticas.

Descritores: Colestase. Fibrose hepática. íleo/operações. Fígado/fisiopatologia. Rim/fisiopatologia.

INTRODUÇÃO

Doenças colestáticas ocorrem em todas as faixas etárias e contam com número limitado de opções terapêuticas, podendo evoluir para fibrose e cirrose hepáticas. Algumas dessas afecções acompanham-se de manifestações extra-hepáticas, graves e por vezes incapacitantes, como encefalopatia hepática, prurido e doença metabólica óssea, entre outras^{1,2}.

Os fatores etiológicos tendem a ser específicos para cada faixa etária. As consequências da colestase e os mecanismos de lesão hepática, bem como a evolução para fibrose e cirrose hepáticas estão relacionadas ao acúmulo de ácidos biliares no fígado. Tratamentos clínicos ou cirúrgicos que diminuem a estase biliar retardam ou interrompem a evolução dessas afecções, melhorando sintomas e sinais relacionados a ela.

Hollands *et al*³ propuseram a exclusão dos últimos centímetros de íleo terminal, como forma de melhorar o prurido refratário ao tratamento clínico, de crianças com colestase intra-hepática familiar progressiva (PIFC). Essa conduta reduziu o prurido e melhorou os valores laboratoriais bioquímicos de função hepática, na maioria dos pacientes. Houve melhora do aspecto histológico he-

pático, constatados em biopsias. No entanto, foram poucos os pacientes e o período de acompanhamento foi curto. Outros autores^{4,5} estudaram essa proposta terapêutica, mas os resultados foram discrepantes em grupos pediátricos com afecções colestáticas como a PFC.

A exclusão dessa parte de íleo terminal tem como objetivo diminuir a reabsorção dos ácidos biliares no íleo terminal, aumentar sua excreção fecal, bem como diminuir seu acúmulo no fígado e circulante. O objetivo deste trabalho foi verificar se a exclusão ou derivação do íleo terminal interfere nas alterações hepáticas e renais provocadas por colestase obstrutiva.

MÉTODOS

Foram estudados 24 ratos Wistar, adultos, pesando entre 240g e 320g, distribuídos nos seguintes grupos (n = 8): Grupo 1: Controle; Grupo 2: Ligadura do ducto hepático associada a drenagem biliar interna; Grupo 3: Ligadura do ducto hepático associada a drenagem biliar interna e exclusão do íleo terminal.

Todos os animais foram alocados no Biotério da Faculdade de Medicina de UFMG, tiveram livre acesso a

1. Hospital das Clínicas da UFMG e Hospital Odilon Behrens – Belo Horizonte/MG; 2. Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG; 3. Hospital Regional de Betim-MG e Instituto Médico Legal-MG.

água e ração para ratos. Após os cuidados de assepsia e antisepsia, foram anestesiados por via intramuscular com solução de xilazina a 2% e quetamina a 10%, nas doses de 0,15 mg/kg e 0,25 mg/kg, respectivamente.

Os animais foram submetidos à tricotomia abdominal e posicionados em decúbito dorsal, sobre prancha, com as patas presas por fitas adesivas. Realizou-se antisepsia com álcool a 70%. Durante os procedimentos cirúrgicos, foram observadas as frequências respiratórias e cardíacas, movimentos respiratórios e movimentação voluntária. Após o término das operações, cada animal foi alocado em local ventilado e observado até seu completo restabelecimento pós-anestésico.

Os animais do Grupo 1 foram submetidos à laparotomia e laparorrafia. Os animais dos grupos 2 e 3 foram submetidos inicialmente à laparotomia, com ligadura dupla do ducto hepático comum, com fio de seda 4-0, e sua secção entre as ligaduras (Figura 1A). Após quatro semanas, todos os animais dos grupos 2 e 3 foram reoperados.

Nos animais do Grupo 2, realizou-se drenagem biliar interna, entre o coto proximal do ducto hepático e o duodeno, com o auxílio de um cateter de nelaton 4 Fr,

medindo 4 cm. Uma extremidade desse cateter foi conectada ao ducto biliar e fixada com fio de seda 4-0 e a outra extremidade foi introduzida no duodeno e fixada com sutura em bolsa, utilizando fio de poliglactina-910 5-0 (Figuras 1B e 1C).

Nos animais do Grupo 3, além da drenagem biliar, similar à realizada nos animais do Grupo 2, foram excluídos os dez centímetros terminais do íleo, a partir da papila ileocecal. O segmento proximal do íleo foi anastomosado ao cólon ascendente em plano único, utilizando fio de poliglactina-910 5-0. A parte distal do íleo foi ligada com fio de seda 4-0 (Figura 1D).

Após oito semanas do primeiro procedimento, todos os animais dos três grupos foram submetidos à relaparotomia, na qual foram observados os aspectos do fígado e dos rins, bem como a perviedade das derivações biliodigestiva e ileocólica, foram colhidos seis mililitros de sangue de cada animal, após punção intracardíaca feita por via transdiafragmática, para análise bioquímica. As amostras de sangue colhidas foram acondicionadas em tubos plásticos, protegidos da luz e transportadas para o laboratório de análises clínicas. Verificaram-se os valores sanguíneos de alanina-aminotransferase (ALT), aspartato-

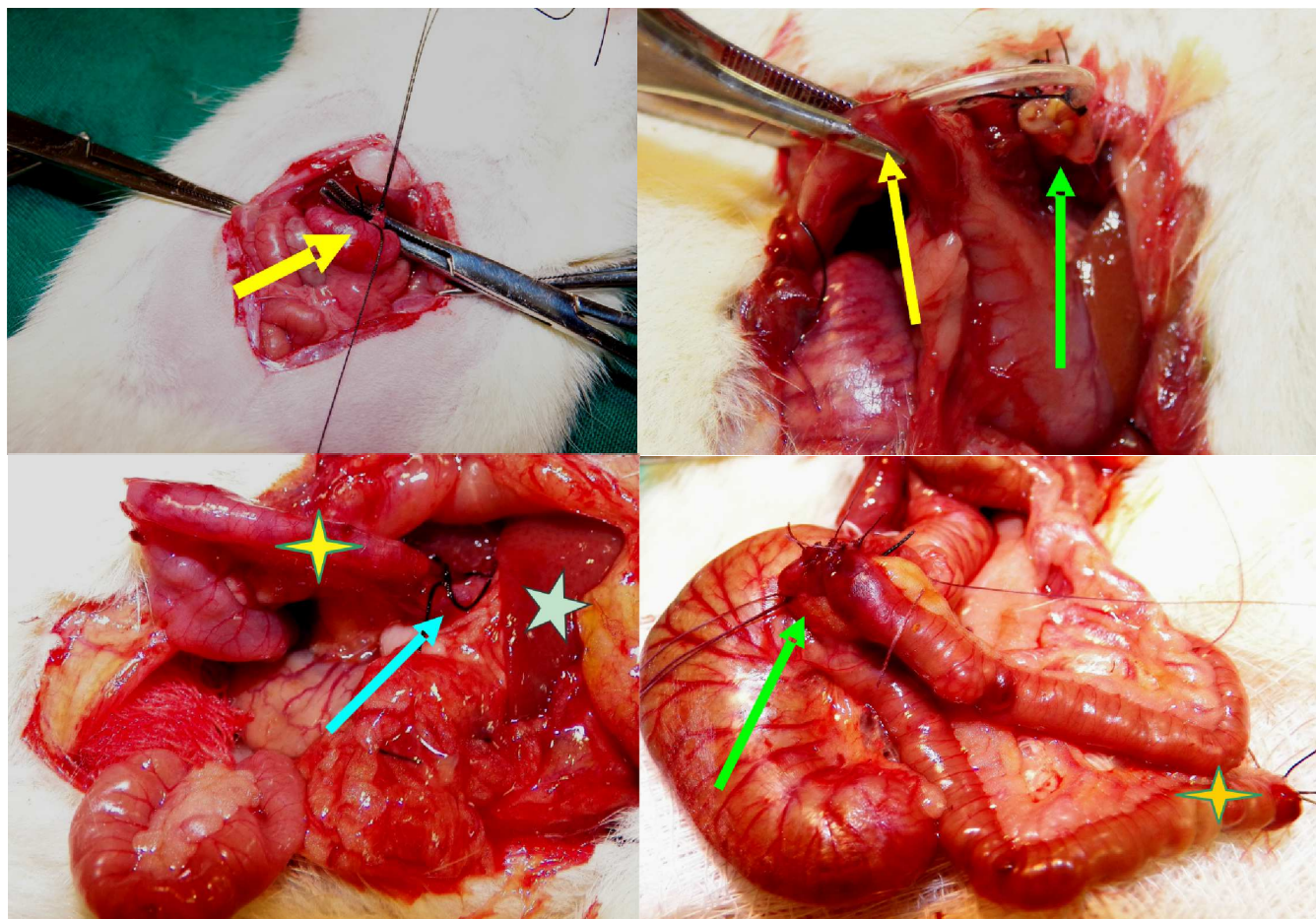


Figura 1 - Aspectos cirúrgicos: **A.** Ligadura do ducto hepático; **B.** Confeção da anastomose biliodigestiva (posicionamento do cateter no ducto hepático (seta verde) e no duodeno (seta amarela); **C.** Resultado final da anastomose biliodigestiva (seta). Duodeno (estrela amarela), fígado (estrela verde); **D.** Anastomose ileocolônica (seta). Segmento do íleo terminal ligado (estrela).

aminotransferase (AST), albumina, bilirrubinas direta e indireta, fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (ãGT), ureia e creatinina. Todos os exames laboratoriais foram realizados no mesmo aparelho (*Cobas Mira Plus® - Roche Diagnostic Systems - Nutley – New Jersey*).

O fígado, os rins e o segmento de íleo terminal, de todos os animais, foram retirados para exame histológico. Essas biopsias foram lavadas com água corrente e fixadas com solução de formaldeído a 4 %, depois foram processadas na rotina dos exames anatomopatológicos.

Foram utilizados análise de variância (ANOVA) e teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi o correspondente a $p < 0,05$.

Este estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA – UFMG), Protocolo nº 041/2008 e pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

RESULTADOS

Os animais do grupo controle (Grupo 1), não apresentaram alterações à avaliação macroscópica e à microscopia óptica. Os rins e fígados tiveram aspecto normal. Todos os animais dos grupos 2 e 3 revelaram fibrose hepática, em diferentes estádios. Não houve cirrose hepática nos ratos deste estudo. Os rins dos animais dos grupos 2 e 3 não tiveram alterações macroscópicas ou microscópicas. Em todos os animais dos grupos 2 e 3, a derivação biliodigestiva estava pérvia. Não foram observadas fístulas ou sinais de isquemia no íleo terminal ligado e nas anastomoses ileocólicas nos ratos do Grupo 3.

Na comparação dos exames bioquímicos renais nos grupos 1 e 2, não foram verificadas diferenças. Entretanto, as provas de função hepática evidenciaram aumento dos valores de bilirrubina indireta, $p = 0,007$ (Tabela 1).

Verificou-se aumento dos valores de ALT ($p = 0,0480$), AST ($p = 0,037$), bilirrubina direta ($p = 0,032$), ãGT ($p = 0,010$), creatinina ($p = 0,003$) e ureia ($p = 0,002$) no Grupo 3 em relação ao controle (Tabela 1).

Comparando os grupos 2 e 3 não houve diferença nas provas de função hepática, no entanto houve aumento das concentrações séricas de creatinina ($p = 0,007$) e ureia ($p = 0,014$) (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Este trabalho avaliou o efeito morfológico e funcional da exclusão do íleo terminal na colestase obstrutiva extra-hepática. Alterações da absorção de ácidos biliares no íleo terminal em pacientes com ileítis e ressecções ileais apontam para a influência do íleo terminal na circulação êntero-hepática dos ácidos biliares (6), justificando a exclusão ileal como forma de tratamento para doenças colestáticas (3).

Com base em Hollands *et al*⁶, Costa *et al*⁷ que utilizaram o modelo experimental murino de Kountouras *et al*⁸ para compararem as provas de função hepática e arquitetura hepática em ratos Wistar após ligadura do ducto hepático comum⁷. Nos animais com exclusão do íleo terminal, a intensidade da fibrose hepática foi menor e os valores de bilirrubina indireta e cGT foram maiores em relação ao controle⁷. No entanto, nesse trabalho não foram encontrados subsídios para explicar o mecanismo pelo qual a exclusão ileal interferiu na fibrose hepática. É possível que esse procedimento diminua a absorção de ácidos biliares excretados para o intestino, conforme a proposta de Hollands *et al*⁶. Tal hipótese não encontrou suporte no estudo de Costa *et al*⁷, uma vez que, com a ligadura do ducto biliar, não houve fluxo bilioentérico, portanto, nem ciclo êntero-hepático, o que justificou o estudo da exclu-

Tabela 1 - Valores de média e erro padrão da média das provas bioquímicas hepática e renal dos grupos 1, 2 e 3.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Albumina	2,26 ± 0,13	2,20 ± 0,29	2,12 ± 0,24
ALT	87,70 ± 6,3	91,14 ± 24,2	123,6 ± 35,2**
AST	213,2 ± 68,1	210,1 ± 55,5	360,2 ± 222,1**
Bilirrubina direta	0,06 ± 0,04	0,05 ± 0,06	0,26 ± 0,28**
Bilirrubina indireta	0,05 ± 0,04	0,19 ± 0,11*	0,29 ± 0,28
Fosfatase alcalina	434,7 ± 119,1	397,8 ± 165,8	392,8 ± 196,1
cGT	1,05 ± 0,62	2,55 ± 1,66	3,95 ± 2,80**
Creatinina	0,4 ± 0,10	0,4 ± 0,12	0,65 ± 0,11***
Ureia	41,75 ± 5,85	49,13 ± 9,7	92,90 ± 51,2***

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase;

cGT: gamaglutamil transferase; p: valor de p; *: $p < 0,05$

Grupo 1: Controle;

Grupo 2: Ligadura do ducto hepático combinada com drenagem biliar interna

Grupo 3: Ligadura do ducto hepático combinada com drenagem biliar interna e exclusão do íleo terminal

*: $p < 0,05$, entre os grupos 2 e 1

** : $p < 0,05$, entre os grupos 3 e 1

***: $p < 0,05$, entre os grupos 3 e 1 e entre os grupos 2 e 3.

são ileal após a confecção de derivação biliodigestiva.

Após a ligadura do ducto hepático comum, ocorre aumento das aminotransferases e enzimas canaliculares nas primeiras três semanas, com sua posterior redução, indicando tendência para insuficiência hepática, com diminuição da albuminemia (9,10).

Vários autores estudaram os efeitos da derivação biliodigestiva nas provas de função hepática e na arquitetura do fígado, em períodos de duas a três semanas (11-15). Houve normalização das provas bioquímicas de função hepática e diminuição da intensidade da fibrose após a confecção da anastomose biliodigestiva (11-15). Por outro lado, verificou-se que, mesmo após a drenagem biliar, os animais persistiram com hipoalbuminemia e alteração da arquitetura hepática (16,17).

Não há diferença entre as diversas opções de derivação biliodigestiva para esse modelo experimental (13,14). Neste estudo, optou-se pela hepaticoduodenostomia em Y de Roux, utilizando prótese de nelaton, que não apresentou dificuldade técnica ou complicações (11,13,15). A drenagem biliar interna é mais eficaz que a drenagem externa na melhora funcional do fígado e para prevenir distúrbios intestinais secundários à ausência de bile intraluminal (18,19).

Outra vantagem deste estudo foi a manutenção da colestase durante quatro semanas antes da derivação biliodigestiva. Esse período maior de colestase possibilitou o desenvolvimento de fibrose hepática, permitindo verificar a influência da drenagem biliar na morfologia e nas funções hepáticas, bem como observar a exclusão ileal apresentava efeito adicional. Após a drenagem biliar houve normalização das provas de função hepática. No grupo

com exclusão ileal houve piora dos valores de bilirrubina direta, AST, ALT e cGT. Com os dados deste trabalho pode-se questionar a eficácia da exclusão ileal com coadjuvante no tratamento da colestase.

Os rins e o fígado são os principais órgãos excretadores do organismo. Em situação de colestase, aumenta a excreção renal de produtos habitualmente eliminados na bile. Essa sobrecarga renal, com acúmulo de substâncias nocivas aos glomérulos pode ser responsável por distúrbios funcionais do rim, que podem evoluir para insuficiência renal. Essa complicação tem sido verificada em presença de hiperbilirrubinemia e aumento de ácidos biliares (10,20).

As alterações funcionais nos rins estão ligadas aos agentes etiológicos ou a alterações hemodinâmicas, próprias das hepatopatias crônicas, nas quais há vasodilatação periférica, vasoconstrição renal e ativação do sistema renina angiotensina (21-24). Ocorre ainda aumento do estresse oxidativo e produção aumentada de radicais livres (25-26) e nefrotoxicidade provocada direta e indiretamente por ácidos biliares e bilirrubinas, principalmente em situações de isquemia renal (10,27-30).

Neste trabalho, animais submetidos à anastomose biliodigestiva e à exclusão ileal, apresentaram valores elevados de ureia e creatinina. Portanto, a exclusão ileal associada à derivação biliodigestiva não reduziu a alteração renal provocada provavelmente pelas quatro semanas de colestase.

Concluindo, a exclusão ileal associada a derivação biliar interna no modelo experimental murino de ligadura do ducto hepático, por quatro semanas, piorou as funções hepáticas e renais.

A B S T R A C T

Objective: To verify whether the ileal exclusion interferes with liver and kidney functional changes secondary to extrahepatic cholestasis. **Methods:** We studied 24 rats, divided into three groups with eight individuals each: Group 1 (control), Group 2 (ligation of the hepatic duct combined with internal biliary drainage), and Group 3 (bile duct ligation combined with internal biliary drainage and exclusion of the terminal ileum). Animals in Group 1 (control) underwent sham laparotomy. The animals of groups 2 and 3 underwent ligation and section of the hepatic duct and were kept in cholestasis for four weeks. Next, they underwent an internal biliary bypass. In Group 3, besides the biliary-enteric bypass, we associated the exclusion of the last ten centimeters of the terminal ileum and carried out an ileocolic anastomosis. After four weeks of monitoring, blood was collected from all animals of the three groups for liver and kidney biochemical evaluation (albumin, ALT, AST, direct and indirect bilirubin, alkaline phosphatase, cGT, creatinine and urea). **Results:** there were increased values of ALT, AST, direct bilirubin, cGT, creatinine and urea in rats from Group 3 ($p < 0.05$). **Conclusion:** ileal exclusion worsened liver and kidney functions in the murine model of extrahepatic cholestasis, being disadvantageous as therapeutic procedure for cholestatic disorders.

Key words: Cholestasis. Liver fibrosis. Ileum/surgery. Liver/physiopathology. Rim/physiopathology.

REFERÊNCIAS

1. Poupon R, Chazouillères O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatol.* 2000;32(Suppl 1):129-40.
2. Pusi T, Beuers U. Extrahepatic manifestations of cholestatic liver diseases: pathogenesis and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28(2):147-57.
3. Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg.* 1998;33(2):220-4.
4. Kaliciński PJ, Ismail H, Jankowska I, Kamiński A, Pawłowska J, Drewniak T, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(5):307-11.

5. Davis AR, Rosenthal P, Newman TB. Nontransplant surgical interventions in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg.* 2009;44(4):821-7.
6. Hofmann AF. Inappropriate ileal conservation of bile acids in cholestatic liver disease: homeostasis gone awry. *Gut.* 2003;52(9):1239-41.
7. Costa ELO, Azevedo Jr GM, Petroianu A. Efeito da ressecção do íleo terminal na fibrose hepática secundária à ligadura do ducto hepático comum em ratas. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(1):19-23
8. Kountouras J, Billing BH, Scheuer PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br J Exp Pathol.* 1984;65(3):305-11.
9. Hinz S, Franke H, Machnik G, Müller A, Dargel R. Histological and biochemical changes induced by total bile duct ligation in the rat. *Exp Toxicol Pathol.* 1997;49(3-4):281-8.
10. Israeli BA, Bogin E. Biochemical changes in liver, kidney and blood associated with common bile duct ligation. *Clin Chim Acta.* 1986;160(2):211-21.
11. Ryan CJ, Than T, Blumgart LH. Choledochoduodenostomy in the rat with obstructive jaundice. *J Surg Res.* 1977;23(5):321-31.
12. Abdel-Aziz G, Lebeau G, Rescan PY, Clément B, Rissel M, Deugnier Y, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in experimentally induced cholestasis in rat. *Am J Pathol.* 1990;137(6):1333-42.
13. Zimmermann H, Reichen J, Zimmermann A, Sägeser H, Thenisch B, Höflin F. Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. *Gastroenterology.* 1992;103(2):579-89.
14. Jalink D, Urbanski SJ, Lee SS. Bilioenteric anastomosis reverses hyperkinetic circulation in bile duct-ligated cirrhotic rats. *J Hepatol.* 1996;25(6):924-31.
15. Li W, Chung SC. An improved rat model of obstructive jaundice and its reversal by internal and external drainage. *J Surg Res.* 2001;101(1):4-15.
16. Younes RN, Vydellingum NA, Derooij P, Scofnamiglio F, Andrade L, Posner MC, et al. Metabolic alterations in obstructive jaundice: effect of duration of jaundice and bile-duct decompression. *HPB Surg.* 1991;5(1):35-48.
17. Marinelli Ibarreta A, Sánchez Movilla A, Izquierdo F, Burgos Lázaro F, Arce Alvarez A, del Castillo-Olivares Ramos JL. Cambios morfológicos pre y postderivación biliodigestiva en cirrosis experimental por ligadura de vía biliar en rata. *Rev Esp Enferm Dig.* 1995;87(1):25-31.
18. Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut.* 1996;39(4):587-93.
19. Ding JW, Andersson R, Soltész V, Willén R, Loft S, Poulsen HE, et al. The effect of biliary decompression on bacterial translocation in jaundice rats. *HPB Surg.* 1993;7(2):99-110.
20. Gentilini P, La Villa G. Liver-kidney pathophysiological interrelationships in liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2008;40(12):909-19.
21. Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, Bosco C, Thielemann L. Renal effects of experimental obstructive jaundice: morphological and functional assessment. *Arch Med Res.* 1999;30(4):275-85.
22. Perreira RM, dos Santos RA, Oliveira EA, Leite VH, Dias FL, Rezende AS, et al. Development of hepatorenal syndrome in bile duct ligated rats. *World J Gastroenterol.* 2008;14(28):4505-11.
23. Fogarty BJ, Parks RW, Rowlands BJ, Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice. *Br J Surg.* 1995;82(7):877-84.
24. Betjes MG, Bajema I. The pathology of jaundice-related renal insufficiency: cholemic nephrosis revisited. *J Nephrol.* 2006;19(2):229-33.
25. Bomzon A, Holt S, Moore K. Bile acids, oxidative stress, and renal function in biliary obstruction. *Semin Nephrol.* 1997;17(6):549-62.
26. Panozzo MP, Basso D, Balint L, Zaninotto M, Bonvicini P, Plebani M. Renal functional alterations in extrahepatic cholestasis: can oxidative stress be involved? *Eur Surg Res.* 1995;27(5):332-9.
27. Torres AM. Renal elimination of organic anions in cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(43):6616-21.
28. Call NB, Tisher CC. The urinary concentrating defect in Gunn strain of rat. Role of bilirubin. *J Clin Invest.* 1975;55(2):319-29.
29. Kaler B, Karam T, Morgan WA, Bach PH, Yousef IM, Bomzon A. Are bile acids involved in the renal dysfunction of obstructive jaundice? An experimental study in bile duct ligated rats. *Ren Fail.* 2004;26(5):507-16.
30. Ackerman Z, Karmeli F, Pizov G, Ben-Dov I, Pappo O. Renal effects of gentamicin in chronic bile duct ligated rats. *Dig Dis Sci.* 2006;51(2):406-15.

Recebido em 18/12/2012

Aceito para publicação em 20/02/2013

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Como citar este artigo:

Costa ELO, Petroianu A, Azevedo Júnior GM. Influência da exclusão do íleo terminal nas funções hepáticas e renais em presença de colestase extra-hepática. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2014;41(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Andy Petroianu

E-mail: petroian@medicina.ufmg.br / petroian@gmail.com