

EFEITO DA REMOÇÃO DA VÁLVULA ILEOCECAL EM MODELO DE SÍNDROME DO INTESTINO CURTO

The effect of ileocecal valve removal in a model of short bowel syndrome

Wangles Vasconcellos SOLER¹, Andre Dong LEE¹, Eugênia Machado Carneiro D'ALBUQUERQUE¹, Vera CAPELOZZI¹, Luiz Carneiro ALBUQUERQUE¹, Peretz CAPELHUCHNICK², Carmem Penteado LANCELOTTI², Flavio Henrique Ferreira GALVÃO¹

Como citar este artigo: Soler WV, Lee AD, D'Albuquerque EMC, Capelozzi V, Albuquerque LC, Capelhuchnick P, Lancelotti CP, Galvão FHF. Efeito da remoção da válvula ileocecal em modelo de síndrome do intestino curto. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(1):e1417. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1417

Trabalho realizado no ¹Laboratório de Investigações Médicas 37 - LIM 37, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, e ²Departamento de Cirurgia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

DESCRITORES - Síndrome do intestino curto. Desnutrição proteico-calórica. Mucosa intestinal.

Correspondência:

Wangles Vasconcellos Soler
E-mail: wanglessoler@uol.com.br;
Flavio.Galvao@hc.fm.usp.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 10/07/2018
Aceito para publicação: 25/09/2018

HEADINGS - Short bowel syndrome. Protein malnutrition. Intestinal mucosa

RESUMO – Racional: Síndrome do intestino curto é condição clínica crítica e que precisa de pesquisa experimental. **Objetivo:** Avaliar o impacto da remoção da válvula ileocecal em um modelo de síndrome do intestino curto para investigar o comportamento do cólon nesta circunstância. **Método:** Quinze ratos Wistar foram divididos em três grupos de cinco: Controle (Sham), grupo I (enterectomia de 70% com preservação da válvula ileocecal), e grupo II (70% enterectomia de 70% excluindo a válvula ileocecal). Após a enterectomia foi restabelecido o trânsito com anastomose jejunoileal no grupo I e jejunocecal no grupo II. Os animais foram sacrificados no 30º dia do pós-operatório para histomorfometria do cólon. Durante este período, observou-se a evolução clínica semanal, incluindo a medição do peso corporal. **Resultados:** Grupos I e II apresentaram perda progressiva de peso. No grupo I houve diarreia, períneo hiperemiado e cor violácea do cólon durante a autópsia. A histomorfometria mostrou hipertrofia e hiperplasia da mucosa do cólon no grupo I. No grupo II a parede do cólon estava mais espessa devido à hipertrofia e hiperplasia das camadas muscular e mucosa onde a proliferação vascular e infiltração inflamatória foi intensa. **Conclusão:** Este modelo é factível e atingiu 100% de sobrevivência. A perda de peso não foi alterada pela presença ou exclusão da válvula ileocecal. Animais com remoção de 70% do intestino delgado e presença da válvula ileocecal apresentaram melhor evolução clínica e adaptação histológica do cólon que os sem válvula ileocecal.

ABSTRACT - Background: Short bowel syndrome is a harmful condition that needs experimental research. **Aim:** To assess the impact of the ileocecal valve removal in a model of short bowel syndrome, in order to investigate the evolution of the colon under this circumstance. **Method:** Fifteen Wistar rats were equitably divided into: Control (Sham), Group I (70% enterectomy preserving ileocecal valve) and Group II (70% enterectomy excluding ileocecal valve). After enterectomy was performed jejunoileal or jejunocecal anastomosis and sacrificed the animals on 30th postoperative day for histomorphometric study of the colon. During this period, was observed the clinical evolution of the animals weekly including body weight measurement. **Results:** Group I and II presented progressive loss of weight. In Group I was observed diarrhea, perineal hyperemia and purple color of the colon during autopsy. Histomorphometry assay showed hypertrophy and hyperplasia of colon mucosa in Group I. In Group II the colon wall was thicker due to hypertrophy and muscular hyperplasia, and in mucosa vascular proliferation and inflammatory infiltrate were intense. **Conclusion:** This short bowel syndrome model is relevant and achieve 100% of survival. Animal's weight loss was not altered by the presence or exclusion of the ileocecal valve. Animals with 70% of small bowel removal and presence of the ileocecal valve attained a better clinical evolution and histological colon adaptation than those without ileocecal valve.

INTRODUÇÃO

Síndrome do intestino curto ocorre quando mais de 50% do intestino delgado é ressecado. Esta condição causa má absorção, dor abdominal, diarreia, distúrbio hidroeletrolítico, perda de peso, desnutrição, desidratação, episódios de translocação bacteriana, sepse e morte^{9,22}. As causas mais frequentes no grupo pediátrico são enterite necrotizante, atresia intestinal e volvo do intestino delgado; em adultos são doenças inflamatórias intestinais, Isquemia mesentérica e obstrução do intestino delgado. Nesta situação, a superfície mucosa do intestino remanescente pode levar até dois anos para obter adaptação^{2,22}.

O melhor preditor da expectativa de vida após a ressecção é a extensão do intestino restante. Em adultos com intestino delgado permanecendo menos de 50 cm, a probabilidade de dependência total de nutrição parenteral é de 83% e no grupo pediátrico; a extensão remanescente de menos de 10% do comprimento intestinal é preditivo de nutrição parenteral permanente¹⁸. A presença de todo o cólon e válvula ileocecal no intestino remanescente geralmente indica possibilidade de adaptação intestinal e desmame da nutrição parenteral total¹⁰. Em grandes ressecções intestinais, incluindo a válvula ileocecal, o tempo para a aceitação da dieta oral completa sem complementação da nutrição parenteral é de 18 meses, enquanto que no grupo onde a válvula ileocecal

foi ressecado este período é 43 meses^{7,11}. Estas descobertas enfatizam a importância de manter a válvula ileocecal.

A resposta adaptativa no contexto de grandes ressecções intestinais é caracterizada basicamente pela proliferação de enterócitos e pela hiperplasia vilosa, mas muitos aspectos deste processo permanecem incertos, principalmente o efeito da válvula ileocecal⁸.

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da remoção da válvula ileocecal após 70% de ressecção do intestino delgado, a fim de esclarecer as alterações patológicas colônicas e os aspectos clínicos após esta ressecção intestinal maciça.

MÉTODOS

Animais

Foram usados 15 ratos Wistar machos, pesando entre 300-330 g do Biotério da Faculdade de Ciências Médicas da Santa casa de São Paulo, SP, Brasil. Os animais foram submetidos a jejum por 12 h antes da laparotomia. Foram seguidas as regras do Conselho Internacional de Investigação Científica para Animais de Laboratório e as do Conselho de Cuidados com Animais da instituição (nº 223/97).

Delineamento experimental

Foram distribuídos aleatoriamente três grupos contendo cinco ratos cada: Grupo I (GI) com laparotomia, ressecção de 70% do intestino delgado e anastomose jejunoileal; Grupo II (GII), laparotomia, ressecção de 70% do intestino delgado e anastomose jejunocecal; Grupo Sham com ratos submetidos à simulação do procedimento descrito anterior, realizando laparotomia e dissecação intestinal como os descritos anteriormente, mas sem ressecção intestinal e apenas uma biópsia intestinal do cólon direito na borda antimesentérica que foi fechada por pontos únicos e o intestino delgado permaneceu intacto. Os animais foram sacrificados no 30º dia do pós-operatório e removidos o intestino delgado e cólon para estudo histopatológico. Durante este período, foi realizada avaliação semanal do peso e presença de diarreia.

Anestesia e procedimentos cirúrgicos

A anestesia foi realizada pelo uso intraperitoneal de cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e clorpromazina (50 mg/kg). Todos os animais foram submetidos à laparotomia mediana, como segue:

Grupo I - O comprimento do intestino delgado foi medido pela borda antimesentérica. A ressecção intestinal foi estendida de 28 cm distal ao ângulo duodenojejunal (margem de ressecção proximal) a 2 cm proximalmente à válvula ileocecal (margem distal de ressecção), correspondente a 70% do intestino. A anastomose jejunoileal foi realizada por uma sutura de seda contínua de 6-0 de camada única, usando lupa com 6-10 vezes para magnificação.

Grupo II - A margem proximal da ressecção intestinal foi a mesma que do GI. A margem distal foi também a mesma (2 cm proximal à válvula ileocecal), mas o coto distal do íleo foi fechado. O trato intestinal foi reconstruído por uma anastomose de término-lateral do jejuno ao ceco proximalmente, usando uma sutura contínua de seda 6-0 de camada única com 6-10 vezes de magnificação.

Grupo controle (Sham) - Os ratos foram submetidos à biópsia do cólon direito com extensão de 4 cm a 2 cm da transição ileocecal. A parede dos dois pontos foi suturada por uma sutura contínua de seda 6-0 de camada única, usando 6-10 vezes de magnificação.

Após a operação, a parede abdominal foi fechada em todos os grupos usando a sutura contínua de 4-0 nas camadas musculares e da pele.

No período pós-operatório, a dieta oral foi iniciada 24

h após a operação. A medição do peso e a evolução clínica foram realizadas semanalmente. No 30º dia do pós-operatório, os animais foram sacrificados e feita autópsia. Foi removido 1 cm de cólon ascendente 2 cm após a válvula ileocecal, abrindo-se na borda antimesentérica e lavado suavemente o lúmen com solução salina de 0,9%. O cólon aberto foi fixado em um cartão e fixado em 10% de solução formal para a coloração subsequente por H&E. As lâminas histológicas foram analisadas por dois patologistas independentes.

Peso dos animais

Todos os animais foram pesados imediatamente antes da operação e nos dias 7, 14, 21 e 30 do pós-operatório.

Avaliação macroscópica dos cólons

Foi realizada em todos os animais na necropsia, especialmente considerando a presença de mudança de cor e dilatação intestinal

Análise histopatológica dos cólons

O cólon direito foi fixado em 10% de formaldeído por 24 h e 10 amostras foram tomadas por cólon, dois em cada 0,3 cm de intervalo, a partir da região da válvula ileocecal. O material sofreu técnicas de corte e inclusão de rotina para microscopia de luz convencional. As seções de três micrômetros de espessura foram coradas com H&E. Análises histológicas foram realizadas com microscopia de luz convencional para estudos qualitativos e quantitativos.

O estudo qualitativo incluía a presença de infiltração inflamatória e seus componentes. Para o estudo quantitativo na histomorfometria foi utilizado uma ocular PZO K-15 Drum com graduação de oito unidades, cada unidade correspondente a 20,28 micrômetros no microscópio Zeiss convencional, no aumento de 100X. Foram realizadas as seguintes medições: espessura total da parede do cólon; espessura da mucosa; altura das criptas; e espessura da camada muscular. O infiltrado inflamatório contendo macrófagos, linfócitos e plasmócitos foi graduado de acordo com a seguinte pontuação: 0 correspondendo à ausência de células inflamatórias; I à leve; II à moderada; III à intensa.

RESULTADOS

Evolução pós-operatória

Todos os animais sobreviveram até o fim do experimento. Todos os animais GII apresentaram períodos de diarreia a partir do 3º dia do pós-operatório e hiperemia moderada do períneo no final do estudo. Esta manifestação clínica não foi observada em animais GI.

Avaliação do peso pós-operatório

Os animais do GI e GII apresentaram perda progressiva do peso que era significativa do 14º dia do pós-operatório quando comparado com a evolução ponderal do grupo controle. Não houve diferença estatística na perda de peso entre os animais GI e GII em todos os tempos analisados. No final do experimento, a percentagem mediana de perda de peso foi de 11% para GI e 14% para GII.

Avaliação macroscópica do cólon

Na necropsia, o grupo Sham teve aparência normal (Figura 1A). Os animais do GII mostraram importante dilatação do cólon (Figura 1B) e mudança de cor (aparência arroxeada, Figura 1C). Nos animais do GI havia também o alargamento do cólon, mas não tinham a aparência roxa nem a dilatação no cólon remanescente (Figuras 1B e C).

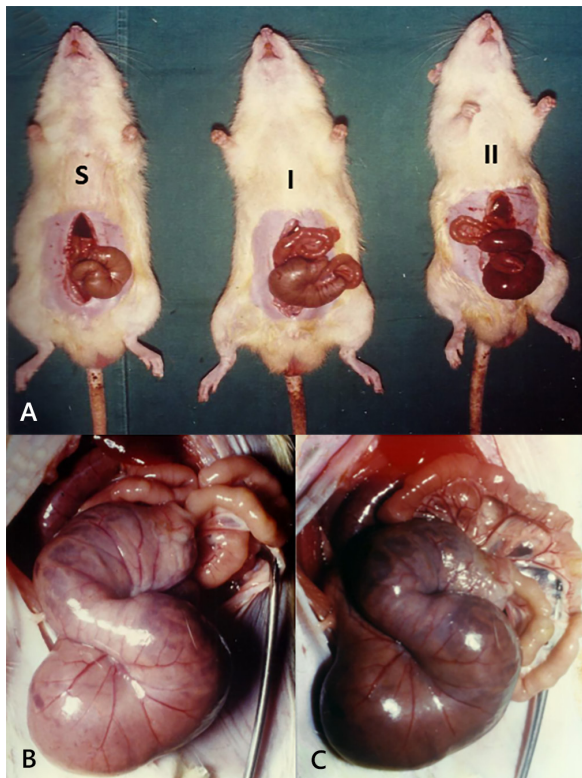


FIGURA 1 - Avaliação macroscópica do cólon: A) da esquerda para a direita: grupo Sham, G1 e GII; B) dilatação do ceco e do cólon; C) mudança de cor (aspecto arroxeado)

Análises histopatológica e morfométrica

Análise histopatológica mostrou infiltrado inflamatório mínimo nos animais dos grupos controle (Sham) e G1. Houve proliferação vascular, infiltração inflamatória e aumento da espessura da parede do cólon nos animais do GII. O infiltrado inflamatório em todos os grupos foi composto por macrófagos, plasmócitos e linfócitos raros. Na análise morfométrica, foi observado aspecto normal das camadas do cólon no grupo controle (Figura 2A), e aumento estatisticamente significativo na espessura total da parede do cólon nos grupos G1 e GII, devido à hipertrofia e hiperplasia (Tabelas 1 e 2). Curiosamente, havia padrão diferente na parede do cólon à morfometria. Em animais G1 havia predominância significativa na altura e alargamento das criptas na túnica mucosa com pólipos hiperplásicos, um achado frequente (Figura 2B). No GII, ambas as camadas muscular e mucosa foram ampliadas com predominância de camada muscular (Figura 2C e 2D, Tabela 3). Análise qualitativa do infiltrado em mucosa e submucosa nos três grupos mostrou presença de linfócitos, macrófagos e plasmócitos com maior intensidade no GII (Tabela 4).

TABELA 1 - Análise estatística do somatório da espessura total do cólon

Animal	Grupo Controle	Grupo I	Grupo II
1	â1-10 3,21	â1-10 4,45	â1-10 5,52
2	â1-10 3,03	â1-10 3,86	â1-10 6,00
3	â1-10 3,36	â1-10 3,86	â1-10 8,29
4	â1-10 2,23	â1-10 2,45	â1-10 3,22
5	â1-10 3,36	â1-10 2,44	â1-10 5,54
x	âx1-x5 3,04	â x1-x5 3,41	â x1-x5 5,71
dn	0,47	0,91	1,80
Contrastes (R1 - RJ)	Significância		
G1 X Gc	p>0,05		
G2 X Gc	p=0,05		
G1 X G2	p>0,05		

Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis H de = 7,01; valor crítico = 5,99; 1 unidade = 28,20 mm; S 1-10 = soma das medidas das amostras; X = média dos Sommativos; dn = desvio padrão das amostras

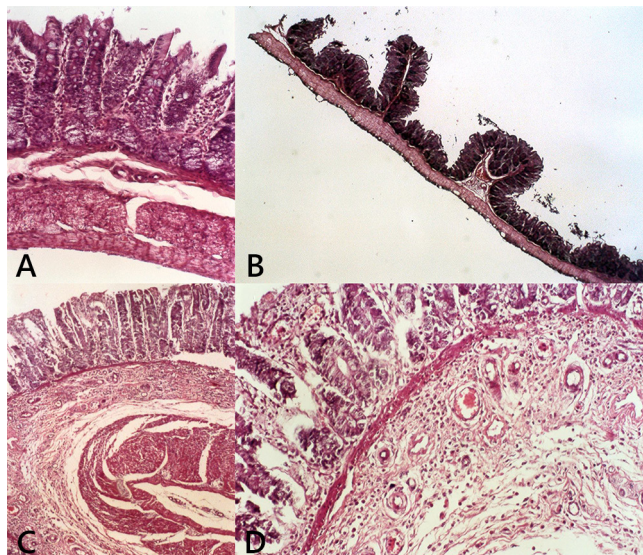


FIGURA 2 - Segmento de cólon corado por H&E e visualizado sob microscópio óptico: A) grupo controle que mostra criptas uniformes alinhadas por células calciformes e apoiadas por lâmina própria proeminentemente infiltrada por um pequeno número de células linfomonucleares e a submucosa é contínua com fibras regulares da muscular da mucosa e muscular externa; B) G1 apresentando glândulas e criptas bem formadas por células calciformes epiteliais, com escassa lâmina própria; C e D) GII mostrando remodelação da submucosa por angiogênese proeminente e infiltração de células linfomonucleares, hipertrofia e hiperplasia do muscular circular e longitudinal (ampliação: Ax100; Bx40; Cx100; Dx400)

TABELA 2 - Análise estatística do somatório da espessura da túnica mucosa do intestino grosso

Animal	Grupo controle	Grupo I	Grupo II
1	â1-10 2,33	â1-10 2,53	â1-10 2,69
	â1-10 1,73	â1-10 2,90	â1-10 4,04
3	â1-10 2,70	â1-10 3,60	â1-10 4,53
4	â1-10 2,53	â1-10 3,00	â1-10 6,53
5	â1-10 2,34	â1-10 3,22	â1-10 5,75
x	âx1-x5 2,63	â x1-x5 2,67	â x1-x5 4,46
dn	0,32	0,35	1,23
Contrastes (R1 - RJ)	Significância		
G1 X Gc	p=0,05		
G2 X Gc	p>0,05		
G1 X G2	p=0,05		

Kruskall-Wallis teste não-paramétrico H=7,01; valor crítico =5,99; 1 unidade=28,20 mm; S 1-10=somatório das biópsias; X=média das biópsias; dn=desvio-padrão.

TABELA 3 - Análise estatística da espessura da túnica muscular do intestino grosso e comparação entre os diferentes grupos

Animal	Grupo controle	Grupo I	Grupo II
1	â1-10 0,72	â1-10 0,88	â1-10 0,69
2	â1-10 0,42	â1-10 0,76	â1-10 1,33
3	â1-10 0,51	â1-10 0,72	â1-10 1,23
4	â1-10 0,58	â1-10 0,59	â1-10 2,00
5	â1-10 0,51	â1-10 0,52	â1-10 1,51
x	â x1-x5 0,54	â x1-x5 0,69	â x1-x5 1,39
dn	0,09	0,12	0,42
Contrastes (R1 - RJ)	Significância		
G1 X Gc	p=0,05		
G2 X Gc	p>0,05		
G1 X G2	p>0,05		

TABELA 4 - Estudo qualitativo de infiltrado inflamatório nos diferentes grupos de acordo com o tipo de célula e escala de intensidade do infiltrado inflamatório

Tipo celular	Grupo controle	Grupo I	Grupo II
Macrófagos	2	2	3
Linfócitos	1	1	1
Plasmócitos	2	1	3

Intensidade do infiltrado inflamatório: 0=ausência de inflamação, 1=presença rara de células; 2=reunião frequente das células; 3=presença intensa de células inflamatórias.

DISCUSSÃO

No nosso conhecimento esta é a primeira pesquisa que avalia 70% da ressecção do intestino delgado com e sem válvula ileocecal. Foi escolhido 70% com base em um estudo piloto anterior em que se encontrou alta taxa de desconforto e mortalidade dos ratos com ressecção em 90%. Neste modelo, a perda de peso foi mais relacionada ao comprimento do intestino delgado removido em vez da exclusão da válvula ileocecal. Além disso, todos os animais sobreviveram até o final experimental, tornando este modelo relevante para estudar o efeito em longo prazo da síndrome do intestino curto e para criar experimentos de translação de novos modelos de transplante intestinais^{3,5,6,21} usando como receptores os ratos com síndrome do intestino curto, como no manejo clínico humano.

Barra et al.² estudaram as consequências da ressecção da válvula ileocecal sem enterectomia na microbiota intestinal. Houve alteração dela apenas no grupo valvulado ileocecal ressecado, que foi maior no íleo terminal do que no cólon. Neste estudo, foi encontrado aumento na espessura e infiltrado inflamatório no cólon de animais GII. As alterações de microbiota demonstradas por Barra et al.² podem estar correlacionadas com este achado. Saad et al.¹⁶ observaram que a ressecção intestinal prolongada não determinou perda significativa de peso após 60 dias do pós-operatório em comparação com o controle. O experimento atual teve um período de observação de 30 dias com perda de peso contínua. É razoável supor que possamos encontrar ganho de peso ou tendência de estabilização se o período de observação for superior a 30 dias. É compreensível que a ressecção de 70% do intestino delgado resulte em melhor absorção intestinal nos 30% da área preservada; isto não aconteceu no estudo em que 90% do intestino delgado foram ressecados. Além disso, na ressecção de 70% do intestino delgado, a papila ileal parece melhorar a função intestinal, sem diarreia, diferentemente do grupo sem preservação da válvula ileocecal.

Milone et al.¹² usando diferentes extensões da ressecção intestinal, observaram que o cólon participou ativamente da resposta adaptativa do intestino delgado. Observamos também importante adaptação da mucosa do cólon, principalmente quando a válvula ileocecal foi preservada. Esta alteração morfológica pode estar relacionada à readaptação do cólon, assumindo função absorptiva como o intestino delgado.

Obertop et al.¹⁴ em um modelo de ressecção de um terço do intestino delgado proximal (jejunoectomia) observaram manifestações precoces de proliferação celular no 2º dia com aumento de quantidades absolutas de RNA e DNA no intestino delgado distal e cólon que era persistente no intestino médio tendendo a ser menos intenso em segmentos distais. A hiperplasia atinge com maior intensidade o íleo na segunda semana do pós-operatório. Em nosso experimento observamos sinal de hiperplasia da mucosa no cólon apenas com a ressecção extensa do intestino delgado, principalmente quando a válvula ileocecal era preservada.

As repercussões morfológicas e funcionais encontradas na operação experimental foram confirmadas em estudos clínicos. Thompson²⁰, estudando ressecções intestinais grandes, observou que a síndrome do intestino curto depende de alguns fatores como o comprimento do intestino ressecado, segmento ressecado (jejuno ou íleo), doença intestinal subjacente, presença ou ausência da válvula ileocecal e estado funcional dos outros órgãos do aparelho digestivo. Rasslan et al.¹⁵ observaram desnutrição e diarreia difíceis de controlar no início do pós-operatório de pacientes submetidos a 75% da ressecção do intestino delgado. As ressecções do jejuno foram melhor toleradas, apresentando menor trânsito intestinal, enquanto os pacientes com ressecções ileais obtiveram trânsito intestinal mais rápido e esteatorreia. Quando a válvula ileocecal foi ressecada, eles observaram maior perda hidroeletrólítica pelo estoma e maior dificuldade em se adaptar à dieta após a alimentação. Este estudo clínico apoia os resultados da nossa experiência do efeito da ressecção valvular ileocecal.

Goulet et al.⁷ estudando pacientes pediátricos com aproximadamente 40 cm de intestino delgado restantes, compararam aqueles que mantiveram a válvula ileocecal com os cuja válvula tenha sido removida e concluíram que a inclusão ou não da válvula ileocecal não teve influência na mortalidade. No nosso experimento, também não houve diferença na mortalidade e perda de peso corporal entre os grupos com e sem válvula.

O cólon reage ativamente na resposta adaptativa da enterectomia extensa. Nundy et al.¹³ demonstraram que o aumento do cólon na grande ressecção ileal resulta em hiperplasia desde o 7º dia do pós-operatório, aumentando ao máximo em torno do 30º, mantendo um patamar até o 6º mês de observação. Em nosso experimento, também foi observada hiperplasia no 30º dia do pós-operatório.

Usando microscopia eletrônica de varredura, Tamames Gomez et al.¹⁹ observaram que a mucosa do cólon de ratos enterectomizados tinha protuberâncias de pós-operatório com aspecto folicular como a mucosa do intestino delgado. Milone et al.¹² relataram alterações semelhantes até o 5º mês do pós-operatório, quando as alterações foram estabilizadas. Observamos também estas alterações na histometria. Essas alterações histopatológicas causam um estímulo vicariante no cólon restante, devido ao mecanismo compensatório, tentando fornecer as necessidades metabólicas criadas pela extensa ressecção intestinal.

A espessura da parede aumentada do cólon restante após a ressecção extensa do intestino delgado é causada por aumento em todos os seus componentes. Como pode ser visto nas tabelas estatísticas, a exclusão da válvula ileocecal é determinante no aumento significativo da mucosa e da camada muscular em comparação entre GII e o grupo controle. Pesquisas adicionais devem ser seguidas para explicar se o conteúdo intestinal do intestino remanescente na ausência de válvula ileocecal, tem papel nesta resposta. Essa resposta, como a observada no intestino delgado remanescente¹⁶, indica adaptação que provavelmente envolve todo o trato digestivo do grande enterectomizado. Neste experimento, observou-se proliferação vascular intensa no cólon, vários mastócitos e importante proliferação conjuntiva no GII. Este aspecto do infiltrado e outras mudanças são como os indicados por Allen¹ no cólon de pacientes que sofreram isquemia. Atribuímos a cor avermelhada do cólon à hiperplasia celular intensa das várias camadas e a isquemia relativa relacionada à proliferação celular intensa não acompanhada de vascularização correspondente. Esse achado também foi observado por Milone et al.¹² e Tamames Gomez et al.¹⁹.

CONCLUSÕES

Este modelo é factível e atingiu 100% de sobrevivência. A perda de peso não foi alterada pela presença ou exclusão da válvula ileocecal. Animais com remoção de 70% do intestino delgado e presença da válvula ileocecal apresentaram melhor evolução clínica e adaptação histológica do cólon que os sem válvula ileocecal.

REFERÊNCIAS

- Allen AC. A unified concept of the vascular pathogenesis of enterocolitis of varied etiology. *Am. J. Gastroenterology*. 1971; 55: 347-378.
- Barra AA, Silva AL, Rena Cde L, Furtado MC, Ferreira AB, Nagen M, Freitas Fde S. Analysis of the diversity of the intestinal microbiota of rats subjected to resection of the ileocecal valve and creation of artificial sphincter. *Rev Col Bras Cir*. 2012; 39:521-8.
- Brito MVH, Yasojima EY, Machado AA, Silveira MPPR, Teixeira RKC, Yamaki VN, Costa FLDS. Different protocols of postconditioning does not attenuate mesenteric ischemia-reperfusion injury after short-term reperfusion. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Jan-Mar;30(1):27-29
- Collins JB, Georgeson KE, Vicente Y, Kelly DR, Figueroa R. Short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 1995; 4: 60-72.
- Galvao FH, Santos RM, Machado MA, Bacchella T, Machado MC. Simplified rat model of intestinal transplantation. *Transplantation*. 2005; 80:1522-3.
- Galvão FH, Waisberg DR, De Mello Vianna RM, De Castro Galvão R, Seid VE, Andraus W, Chaib E, D'Albuquerque LA. Intestinal transplantation including anorectal segment in the rat. *Microsurgery*. 2012; 32:77-9.
- Goulet O. Short bowel syndrome in pediatric patients. *Nutrition*. 1998; 14: 784-787.
- Hanson WR, Osborne J, Sharp JG. Compensation by residual intestine after intestinal resection in the rat. *Gastroenterology*. 1977; 72: 692-9.
- Jeejeebhoy KN. Management of short bowel syndrome: avoidance of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 2006; 130: S60-S66. 4.
- Lopes LP, Menezes TM, Toledo DO, DE-Oliveira ATT, Longatto-Filho A, Nascimento JEA. Early oral feeding post-upper gastrointestinal tract resection and primary anastomosis in oncology. *Arq Bras Cir Dig*. 2018 Jun 21;31(1):e1359.
- Mazaki T, Ebisawa K. Enteral versus parenteral nutrition after gastrointestinal surgery: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials in the English literature. *Gastroenterology*. 1977; 72: 263-266.
- Milone E, Ginneschi V, Smrekar V. Morphological and functional changes of the colon after massive resection of the small intestine in the rat. *Min. Clin*. 1982; 37: 641-9.
- Nundy S, Chir M, Malamud D, Obertop H, Sczrbán J, Malt RA. Onset of cell proliferation in the shortened gut. Colonic hyperplasia after ileal resection. *Gastroenterology*. 1977; 72: 263-266.
- Obertop H, Nundy S, Malamud O, Malt R. Onset of cell proliferation in the shortened gut: rapid hyperplasia after jejunal resection. *Gastroenterology*. 1977; 72: 267-76.
- Rasslan S, Fava J, Mandia Neto J, Chaves AF. Side effects of extensive bowel resections. *An. Paul. Med. Cir*. 1984; 111: 13-21.
- Saad Jr. R, Bianco AC, Minas RM, Chazanas JC, Oliveira AM, Hell NS, Rasslan S. Metabolic changes in rats submitted to extensive intestinal resection or jejuno-ileal shunting. *Rev. Paul. Med*. 1985; 103: 171-5.
- Saad Jr. R, Rasslan S, Bento JÁ, Dorgan Neto V. Study of intestinal motility in enterectomized rats. *Acta Cir. Bras*. 1990; 5: 99-103.
- Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, Kuzma-O'Reilly B, Teitelbaum DH. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg*. 2005; 242: 403-409; discussion 403-409.
- Tamames Gomez S, de Vega Garcia D, Furio Bacete V, Tamames Escobar S. Ultrastructural study of the colon after massive intestinal resection in rats. *Rev. Esp. Enferm. Ap. Dig*. 1989; 75: 7-1315.
- Thompson JS - Management of short bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1994; 23: 403-20
- Waisberg DR, Lee AD, Santos RM, Mory EK, Costa AL, Montero EF, Chaib E, D'Albuquerque LA, Galvao FH. Small bowel transplantation in outbred rats. *Acta Cir Bras*. 2011; 26:496-502.
- Warner BW, Ziegler MM. Management of the short bowel syndrome in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*. 1993; 40: 1335-1350