

***Síndrome do Intestino Curto
e Transplante Intestinal:
Modelo Experimental Porcino.***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bases Gerais da Cirurgia Área de concentração: “Agressão, Reparação, Regeneração e Transplantes de Tecidos e Órgãos” da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Doutor.

Aluno: Juan Carlos Llanos

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Bakonyi Neto

Botucatu – SP

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dedicatória

“Não há nada como o sonho para criar o futuro”

Victor Hugo

Dedico este trabalho a minha família que me apoiou desde meus primeiros passos e que me mostrou que não há limites para quem sonha de noite e trabalha de dia.

Bel, minha esposa, pela compreensão e amor incondicional em minha ausência;

Ramiro, meu pai, símbolo da minha força para conquistar;

Salete, minha mãe, meu porto seguro;

Nano, meu irmão, meu companheiro desde a infância;

Xandinho, meu irmão, meu amigo eterno;

Tatinha, minha irmã; o equilíbrio da minha família;

Juliana (“Jujubinha”), minha filha, a luz da minha vida;

Fabinho, Ana Cláudia, e Mafê, meus irmãos de coração;

Dr. David, Elaine, Pi, e Silvinha, minha nova família de amor;

Meus sobrinhos Gigi, Rafinha, Gabi, Lucas, Felipão e Arthur (Tuto), pela benção que vocês são em nossas vidas.



Homenagem

Gostaria de homenagear o orientador **Prof. Dr. Alexandre Bakonyi Neto**, pelo aprendizado de metodologia rigorosa em pesquisa cirúrgica experimental apesar das minhas limitações.

Agradecimentos Especiais

"Há pessoas que transformam o sol numa simples mancha amarela, mas há aquelas que fazem de uma simples mancha amarela o próprio sol."

Pablo Picasso

À Professora Titular Maria Aparecida Marquesan Kobiasi, pela generosidade em ensinar, pela paz e carinho oferecidos durante as fases atribuladas, pela arte de transformar uma avaliação patológica em uma aula de vida.

Ao **Professor Dr. Phillip Ruiz (MD. PhD.)**, Professor de Patologia e Cirurgia, Diretor dos Laboratórios de Imunopatologia e Transplante da Universidade de Miami – Leonard M. Miller School of Medicine, pela inestimável análise histopatológica das biópsias e graduação do processo de rejeição.

Ao amigo **Professor Adjunto Luis Eduardo Naresse**, pelo carinho inesgotável que permite ensinar com humildade e respeito;

Ao amigo **Professor Adjunto João Luiz Amaro**, pelas palavras de conforto e entusiasmo sempre;

Ao irmão e amigo **Professor Dr. Rogério Saad Hossne**, pelo apoio, respeito e companheirismo na árdua caminhada;

Aos **Drs. Hidenori Takahashi (MD.)** e **Victor Delacruz (MD.)**, médicos dos Laboratórios de Imunopatologia e Transplante da Universidade de Miami – Leonard M. Miller School of Medicine, que gentilmente colaboraram com a análise histopatológica.

Agradecimientos

“o homem precisa saber agradecer porque ele não chegou só e não vai só.”

Gostaria de agradecer a médica veterinária **Dra. Rosana Clark**, responsável pela anestesia, pela amizade, profissionalismo e humildade em ensinar e aprender.

Agradeço aos amigos e alunos **Jamile Guadnucci e Rafael Rosa** pela fonte inesgotável de carinho, respeito, dedicação e fidelidade ao nosso trabalho. Sem eles não teria conseguido realizar essa pesquisa;

Agradeço ao amigo, zootecnista e técnico do laboratório de cirurgia experimental **Ednelson Bianchi**, pelas palavras de encorajamento e pela força dispensada ao trabalho árduo e incansável, sem a qual tenho certeza não seria possível a sua realização;

Agradeço à amiga e técnica do laboratório de cirurgia experimental **Maria Helena Spadotto**, pelo carinho e apoio constante a que se dedicou ao seu último trabalho experimental antes da aposentadoria;

Agradeço ao companheiro e técnico da cirurgia experimental **Luis Bardella**, pela dedicação e compromisso durante todos os anos desse trabalho;

Agradeço a amiga **Elaine Salvador**, pelo apoio logístico e emocional. Ela esteve presente desde o início até o fim dessa pesquisa. Ao amigo **Marcelo** do centro cirúrgico pela ajuda e palavra amiga na hora certa;

Agradeço aos patologistas **Marcelo Padovani de Toledo Moraes e Paula Itagyba Paravidino** pela disponibilidade em doar seu tempo precioso diuturnamente, inclusive em horários de almoço e noturno, em favor de avaliações de rejeição em biópsias endoscópicas e necropsias;

Agradeço ao amigo **Prof. Dr. Walmar Kerche de Oliveira** pela disponibilidade constante em ajudar e pela cobertura de cirurgias na minha ausência;

Agradeço ao amigo e irmão, **Dr. Fábio Antonio Percim Volpe** e sua esposa e minha amiga **Dr^a. Daniela Volpe** pelo estímulo constante durante toda minha vida, que me ensinaram a superar as adversidades com delicadeza e respeito, amor e admiração;

Agradeço a **Marcos Aloise**, desenhista do Departamento de Cirurgia pela forma gentil de valorizar este trabalho com sua arte;

Agradeço à amiga de caminhada **Dr^a. Cristiane Franco Ribeiro**, a dedicação e apoio incondicional desde os primeiros passos em minha vida profissional e pessoal até a especialização em transplantes e a dádiva maior da paternidade;

Agradeço ao médico veterinário **Dr. Marcos Jun Watanabe** doutorando do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, endoscopista responsável pelo trabalho, pela sua contribuição inestimável para a avaliação dos animais e ao **Prof. Titular Armen Thomassian** da Cirurgia de Grandes Animais da Faculdade de Medicina Veterinária de Botucatu, pela generosidade em iniciar a realização das endoscopias em seu setor mesmo às vésperas de sua aposentadoria;

Agradeço a **Prof^a. Assistente Dr^a. Adriana Polachini do Valle**, pela realização de todas as avaliações laboratoriais da pesquisa e pelo apoio incondicional determinantes para a nossa pesquisa; assim como os técnicos do laboratório clínico, principalmente **Maria Salete Sartori e Marcos**;

Agradeço ao **Prof. Dr. Mauro Masson Lerco**, pela realização das endoscopias no projeto piloto do trabalho;

Agradeço a todos os técnicos do laboratório de sorologia pelo carinho e pelas dosagens de tacrolimo: **Nádia** (biologista responsável), **Vera Lúcia, Maria Angélica, Marcos Montanha e Marina Marcolino**;

Agradeço aos amigos e funcionários do Departamento de Cirurgia **Henrique, Mari, Eduardo, Simone** e principalmente ao **Douglas** pelo auxílio essencial na arte final da tese;

Agradeço aos amigos e funcionários da Pós-Graduação da FMB-UNESP **Janete, Regina, Lílian e Nathanael** pela amizade, conforto e carinho durante todos esses anos;

Agradeço ao responsável pelos laboratórios experimentais da Faculdade de Medicina de Botucatu Sr. **José Carlos Georgete** por toda cooperação e auxílio; e ao técnico **Carlos de Lalla** pelo cuidado com os animais;

Agradeço aos **residentes da cirurgia geral e da gastrocirurgia** que apoiaram a pesquisa ora entendendo minha ausência do centro-cirúrgico ora auxiliando-me nas cirurgias experimentais;

Agradeço a oportunidade oferecida pela **FAPESP** em apoiar financeiramente essa pesquisa e a **Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP** em dar suporte essencial para nossos estudos, sem os quais esse projeto não teria saído do papel.

Finalmente, agradeço a **Deus** pela oportunidade, pela fonte de amor e força infindável, pela saúde em todos esses anos, e pela generosidade de colocar em meu caminho todas essas pessoas maravilhosas que tornaram possível a realização de um sonho.



Sumário

Lista de Figuras.....	XVII
Lista de Tabelas.....	XVIII
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos.....	XX
Resumo.....	XXIII
Abstract.....	XXIV
1. Introdução.....	01
Objetivo.....	11
2. Material e método.....	13
2.1. Animais.....	14
2.2. Delineamento do estudo.....	14
2.3. Anestesia.....	15
2.3.1. Medicação pré-anestésica.....	15
2.3.2. Indução anestésica.....	16
2.3.3. Manutenção anestésica.....	16
2.3.4. Ventilação mecânica.....	16
2.3.5. Avaliação multi-paramétrica.....	17
2.3.5.1. Parâmetros cardiovasculares.....	17
2.3.5.2. Parâmetros respiratórios.....	18
2.3.5.3. Temperatura.....	18
2.4. Técnica Operatória.....	18
2.4.1. Grupo 1 Ressecção de 80% de intestino delgado.....	18
2.4.2. Grupo 2 Ressecção de 100% de intestino delgado.....	19
2.4.3. Grupo 3 Ressecção 100% de intestino delgado e cólon direito.....	20
2.4.4. Grupo 4 Transplante intestinal sem imunossupressão.....	20
2.4.4.1. Cirurgia do doador.....	21
2.4.4.2. Cirurgia do receptor.....	23
2.4.5. Grupo 5 Transplante intestinal com imunossupressão.....	24
2.4.6. Tempo de Isquemia.....	25
2.4.7. Tempo de cirurgia.....	25
2.4.8. Cuidados pós-operatórios.....	25
2.4.9. Antibioticoterapia.....	26
2.4.10. Imunossupressão.....	26
2.4.11. Analgesia.....	27
2.4.12. Avaliação clínica.....	27
2.4.13. Avaliação endoscópica da integridade do enxerto.....	28

2.4.14. Estudo histopatológico.....	28
2.4.15. Avaliação laboratorial.....	30
2.4.16. Morte e sacrifício dos animais.....	31
2.4.17. Estatística.....	31
3. Resultados.....	33
3.1. Avaliação multi-paramétrica.....	34
3.1.1. Tempo de isquemia e do procedimento cirúrgico.....	34
3.1.2. Temperatura corpórea.....	34
3.1.3. Parâmetros cardiovasculares.....	35
3.1.3.1. Frequência cardíaca.....	35
3.1.3.2. Pressão arterial sistólica.....	35
3.1.3.3. Pressão arterial média.....	36
3.1.3.4. Pressão arterial diastólica.....	36
3.1.4. Parâmetros respiratórios.....	37
3.1.4.1. Frequência respiratória.....	37
3.1.4.2. ETCO ₂	37
3.1.4.3. SatO ₂	38
3.1.5. Parâmetros hemogasométricos.....	38
3.1.5.1. pH sanguíneo.....	38
3.1.5.2. PaCO ₂	39
3.1.5.3. PaO ₂	39
3.1.5.4. HCO ₃	40
3.1.5.5. Excesso de base.....	40
3.1.5.6. Potássio.....	41
3.1.5.7. Hematócrito.....	41
3.2. Avaliação clínica e ponderal.....	42
3.2.1. Avaliação clínica.....	42
3.2.2. Avaliação ponderal.....	43
3.3. Avaliação endoscópica da integridade do enxerto.....	44
3.4. Estudo histopatológico das biópsias.....	46
3.4.1. Biópsias obtidas do enxerto através da endoscopia.....	46
3.4.2. Biópsias obtidas do enxerto na necropsia.....	47
3.5. Avaliação laboratorial.....	49
3.5.1. Proteínas totais.....	49
3.5.2. Albumina.....	51
3.5.3. Bilirrubina.....	53

3.5.4. Colesterol total.....	54
3.5.5. Triglicérides.....	55
3.5.6. Uréia.....	56
3.5.7. Creatinina.....	58
3.5.8. Glicemia.....	59
3.5.9. Sódio.....	60
3.5.10. Potássio.....	61
3.5.11. Cálcio.....	62
3.5.12. Nível sérico do tacrolimo.....	63
3.6. Análise de sobrevida.....	65
3.6.1. Sobrevida cumulativa nos grupos 1, 2, 3, 4 e 5.....	65
3.6.2. Sobrevida cumulativa nos grupos 1, 2 e 3.....	65
3.6.3. Sobrevida cumulativa nos grupos 4 e 5.....	66
3.7. Sacrifício dos animais.....	66
3.7.1. Achados de necropsia.....	66
4. Discussão.....	68
4.1. Quanto aos animais utilizados.....	69
4.2. Quanto à técnica utilizada.....	70
4.2.1. Anestesia.....	70
4.2.2. Quanto à indução da Síndrome do intestino curto.....	71
4.2.3. Quanto ao transplante intestinal.....	73
4.2.4. Quanto aos cuidados pós-operatórios.....	74
4.2.5. Quanto à avaliação clínica e laboratorial.....	75
4.2.6. Quanto à avaliação endoscópica da integridade do enxerto.....	76
4.2.7. Quanto à imunossupressão, estudo histopatológico e sobrevida.....	78
5. Conclusão.....	82
6. Referências.....	84
7. Apêndice.....	95

Lista de Figuras

Figura 1. Visão interna da pocilga com baias individuais.

Figura 2. Porco em decúbito dorsal horizontal sobre colchão térmico.

Figura 3. Assistência ventilatória mecânica e monitorização dos animais.

Figura 4. Ressecção de 80 % de intestino delgado, com anastomose término-terminal no detalhe.

Figura 5. Isolamento dos vasos mesentéricos superiores.

Figura 6. Esquema com o enxerto intestinal Isolado com a veia mesentérica superior até a veia porta (em azul) e a aorta infra-renal (em vermelho). Desenho de Marcos Aloise.

Figura 7. Enxerto intestinal envolto por compressas com Ringer Lactato a 4°C.

Figura 8. A. anastomose do jejuno remanescente do receptor com o jejuno do enxerto. B. enxerto intestinal. C. cólon do receptor. D. gastrostomia. E. jejunostomia.

Figura 9. Aspecto final após o fechamento da parede abdominal e jejunostomia.

Figura 10. Baia individual de 1 m² para cuidados de pós-operatório.

Figura 11. Médias dos pesos por grupo.

Figura 12. Mucosa normal.

Figura 13. Mucosa apagada.

Figura 14. Mucosa ulcerada.

Figura 15. Rejeição celular moderada.

Figura 16. Rejeição celular grave.

Figura 17. Grau indeterminado.

Figura 18. Médias dos valores de proteínas totais por grupo.

Figura 19. Médias de Albumina por grupo.

Figura 20. Médias dos valores de Bilirrubina total por grupo.

Figura 21. Médias dos valores de Colesterol total por grupo.

Figura 22. Média dos valores de Triglicérides por grupo.

Figura 23. Média dos valores de Uréia por grupo.

Figura 24. Média dos valores de Creatinina por grupo.

Figura 25. Média dos valores de Glicemia por grupo.

Figura 26. Média dos valores de Sódio por grupo.

Figura 27. Média dos valores de Potássio por grupo.

Figura 28. Média dos valores de Cálcio por grupo.

Figura 29. Curva de sobrevida nos grupos 1, 2, 3, 4 e 5.

Figura 30. Curva de sobrevida nos grupos 1, 2 e 3.

Figura 31. Curva de sobrevida nos grupos 4 e 5.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição dos animais nos grupos de acordo com o procedimento.

Tabela 2. Média e desvio padrão dos tempos da isquemia fria, isquemia quente e dos tempos cirúrgicos, em minutos, nos grupos 4 e 5.

Tabela 3. Média e desvio padrão da temperatura corpórea, em °C, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 4. Média e desvio padrão da frequência cardíaca, em bpm, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 5. Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 6. Média e desvio padrão da pressão arterial média, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 7. Média e desvio padrão da pressão arterial diastólica, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 8. Média e desvio padrão da frequência respiratória, em mrpm, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 9. Média e desvio padrão da $ETCO_2$, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 10. Média e desvio padrão da $SatO_2$, em %, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 11. Média e desvio padrão do pH sanguíneo nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 12. Média e desvio padrão da $PaCO_2$, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 13. Média e desvio padrão da PaO_2 , em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 14. Média e desvio padrão do HCO_3^- , em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 15. Média e desvio padrão do BE, em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 16. Média e desvio padrão do K^+ , em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 17. Média e desvio padrão do Ht, em %, nos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 18. Parâmetros de avaliação clínica.

Tabela 19. Média e desvio padrão do peso dos animais nos grupos.

Tabela 20. Média e desvio padrão do peso dos animais nos grupos 1 e 2.

Tabela 21. Resultado da análise endoscópica do enxerto dos animais nos grupos 4 e 5.

Tabela 22. Resultados da análise histopatológica das amostras obtidas do enxerto através da endoscopia e necropsia dos animais dos grupos 4 e 5.

Tabela 23. Média e desvio-padrão referentes às proteínas totais em 3 momentos nos grupos.

Tabela 24. Média e desvio-padrão referentes às proteínas totais em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Tabela 25. Média e desvio-padrão referentes à albumina em 3 momentos nos grupos.

Tabela 26. Média e desvio-padrão referentes à albumina em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

- Tabela 27.** Média e desvio-padrão referentes à bilirrubina em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 28.** Média e desvio-padrão referentes à bilirrubina em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 29.** Média e desvio-padrão referentes ao colesterol em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 30.** Média e desvio-padrão referentes ao colesterol em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 31.** Média e desvio-padrão referentes aos triglicérides em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 32.** Média e desvio-padrão referentes aos triglicérides em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 33.** Média e desvio-padrão referentes à uréia em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 34.** Média e desvio-padrão referentes à uréia em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 35.** Média e desvio-padrão referentes à creatinina em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 36.** Média e desvio-padrão referentes à creatinina em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 37.** Média e desvio-padrão referentes à glicemia em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 38.** Média e desvio-padrão referentes à glicemia em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 39.** Média e desvio-padrão referentes ao sódio em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 40.** Média e desvio-padrão referentes ao sódio em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 41.** Média e desvio-padrão referentes ao potássio em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 42.** Média e desvio-padrão referentes ao potássio em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 43.** Média e desvio-padrão referentes ao cálcio em 3 momentos nos grupos.
- Tabela 44.** Média e desvio-padrão referentes ao cálcio em 12 momentos nos grupos 1 e 2.
- Tabela 45.** Valores obtidos de dosagens de tacrolimo sérico (em ng/ml) e da contagem de leucócitos (em /mm³) nos animais do Grupo 5.
- Tabela 46.** Médias dos pesos por grupo.
- Tabela 47.** Médias dos valores de sódio por grupo.
- Tabela 48.** Médias dos valores de potássio por grupo.
- Tabela 49.** Médias dos valores de cálcio por grupo.
- Tabela 50.** Médias dos valores de uréia por grupo.
- Tabela 51.** Médias dos valores de creatinina por grupo.
- Tabela 52.** Médias dos valores de glicemia por grupo.
- Tabela 53.** Médias dos valores de proteínas totais por grupo.
- Tabela 54.** Médias dos valores de albumina por grupo.
- Tabela 55.** Médias dos valores de colesterol por grupo.
- Tabela 56.** Médias dos valores de triglicérides por grupo.
- Tabela 57.** Médias dos valores de bilirrubina por grupo.
- Tabela 58.** Valores bioquímicos normais em suínos.

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

* . Asterisco

(). Parêntese

/ . por ou para

=. igual

≈. aproximadamente

+/- . Mais ou menos

<. Menor

>. Maior

®. Marca registrada

Nº. Número

Ng. nanograma

µg. micrograma

mg. Miligrama

g. grama

kg. kilograma

°C. graus Celsius

dl. decilitro

ml. mililitro

L. litro

mmol. Milimol

mm. milímetro

cm. centímetros

cm². Centímetros quadrados

m. metro

m². metro quadrado

m³. metro cúbico

mmHg. Milímetros de mercúrio (unidade de medida de pressão)

min. minutos

h. horas

%. Porcentagem

pH. Potencial hidrogeniônico (logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons hidrogênio numa solução);

SIC. Síndrome do intestino curto;

NPT. Nutrição parenteral total;

G1. Grupo 1 (ressecção de 80% do intestino delgado);

G2. Grupo 2 (ressecção de 100% do intestino delgado);

G3. Grupo 3 (ressecção de 100% do intestino delgado e hemicolecotomia direita);

G4. Grupo 4 (ressecção de 100% do intestino delgado e Transplante intestinal sem imunossupressor);

G5. Grupo 5 (ressecção de 100% do intestino delgado e Transplante intestinal com imunossupressor).

Mx. momento de avaliação com x semanas após a cirurgia;

M1. momento de avaliação com 1 semana após a cirurgia;

M2. momento de avaliação com 2 semanas após a cirurgia;

M3. momento de avaliação com 3 semanas após a cirurgia;

M4. momento de avaliação com 4 semanas após a cirurgia;

M5. momento de avaliação com 5 semanas após a cirurgia;

M6. momento de avaliação com 6 semanas após a cirurgia;

M7. momento de avaliação com 7 semanas após a cirurgia;

M8. momento de avaliação com 8 semanas após a cirurgia;

M9. momento de avaliação com 9 semanas após a cirurgia;

M10. momento de avaliação com 10 semanas após a cirurgia;

M11. momento de avaliação com 11 semanas após a cirurgia;

M12. momento de avaliação com 12 semanas após a cirurgia.

PO. Pós-operatório

PO x. Pós-operatório de x dias;

PO 1. Pós-operatório de 1 dia;

PO 2. Pós-operatório de 2 dias;

PO 3. Pós-operatório de 3 dias;

PO 4. Pós-operatório de 4 dias;

PO 5. Pós-operatório de 5 dias;

PO 7. Pós-operatório de 7 dias;

PO 10. Pós-operatório de 10 dias;

PO 20. Pós-operatório de 20 dias;

PO 30. Pós-operatório de 30 dias;

PO 35. Pós-operatório de 35 dias;

- T0. momento de avaliação anestésica, no tempo 0 ou inicial da cirurgia;
- T1. momento de avaliação anestésica, 10 minutos antes da reperfusão do enxerto.
- T2. momento de avaliação anestésica, 10 minutos após a reperfusão do enxerto.
- T3. momento de avaliação anestésica, 20 minutos após a reperfusão do enxerto.
- TIF. Tempo de isquemia fria – em minutos
- TIQ. Tempo de isquemia quente – em minutos
- TC. Tempo cirúrgico – em minutos
- FR. Frequência respiratória
- FC. Frequência cardíaca
- Bpm. Batidas por minuto (unidade de frequência cardíaca)
- Mrpm. Movimentos respiratórios por minuto (unidade de frequência respiratória)
- PA. Pressão arterial
- PAS. Pressão arterial sistólica
- PAD. Pressão arterial diastólica
- PAM. Pressão arterial média
- O₂. Oxigênio
- CO₂. Dióxido de carbono ou gás carbônico.
- PaO₂. Pressão parcial de oxigênio
- PaCO₂. Pressão parcial de dióxido de carbono
- ETCO₂. Fração expirada de dióxido de carbono
- HCO₃. Bicarbonato
- Hct ou Ht. Hematócrito
- Hb. Hemoglobina
- Na. Sódio
- K. Potássio
- Ca. Cálcio
- Cl. Cloro
- UI. Unidade internacional
- IM. Via de administração intramuscular
- IV. Via de administração intravenosa
- SC. Via de administração subcutânea
- SF 0,9%. Solução salina de cloreto de sódio à concentração de 0,9 %
- RL. Solução salina de ringer lactato

RESUMO: Para melhor compreender as alterações hidro-eletrolíticas, metabólicas e nutricionais em animais de grande porte submetidos a ressecções intestinais extensas e transplante intestinal, propusemos o presente estudo no intuito de se estabelecer um modelo experimental para a Síndrome do Intestino Curto e transplantes intestinais em suínos. **MÉTODO:** Quarenta e dois porcos Landrace - Large White foram ressecados e divididos em cinco grupos: Grupo 1 (n = 6) 80 %ressecção intestinal; Grupo 2 (n = 6), ressecção intestinal total; Grupo 3 (n = 6) ressecção intestinal total e de cólon parcial incluindo válvula ileocecal; Grupo 4 (n =7) ressecção intestinal total e transplante intestinal sem imunossupressão e Grupo 5 (n = 5) ressecção intestinal total e transplante intestinal com utilização de tacrolimo e micofenolato de sódio como imunossupressores. O tacrolimo foi administrado por via oral na dose de 0,2 mg/kg/dia e o micofenolato sódico na dose de 15 mg/kg/dia. O nível sérico do tacrolimo foi ajustado para 15-20 ng/ml. O tempo de acompanhamento dos grupos 1 e 2 foi de 84 dias, enquanto nos grupos 3, 4 e 5 foi de aproximadamente 3 semanas. A avaliação pós-operatória incluiu peso semanal, avaliação clínica e análise bioquímica (sódio, potássio, cálcio, glicemia, uréia, creatinina, triglicérides, colesterol total, proteínas totais, albumina e leucograma). Foi realizada endoscopia convencional com biópsia de enxerto semanal para avaliar a rejeição. **RESULTADOS:** Grupo 1 ganhou peso corpóreo sugerindo adaptação intestinal, os grupos 2 e 3 perderam peso mostrando inadequada adaptação à ressecção intestinal. Os porcos do grupo 4 e 5 morreram de rejeição celular aguda grave e sepse, respectivamente. Só 1 animal no grupo 5 foi à óbito por intussuscepção. A sobrevivência total em grupos 1, 2, 3, 4 e 5 no dia 30 foi 100 %, 100 %, 0 %, 0 % e 20 %, respectivamente. A sobrevivência mediana no grupo 4 e 5 foi 14 e 16 dias, respectivamente. **CONCLUSÃO:** A avaliação dos grupos estudados permitiu as seguintes conclusões: A ressecção de 80% de intestino delgado em porcos não é adequada para a indução de síndrome de intestino curto; a ressecção de 100% de intestino delgado em porcos forneceu o modelo experimental mais adequado para o estudo da síndrome do intestino curto; a ressecção de 100% de intestino delgado com inclusão de válvula ileocecal não permitiu sobrevida necessária para os estudos de insuficiência intestinal; o transplante de intestino delgado sem imunossupressão em porcos desencadeia a rejeição celular aguda grave do enxerto e o transplante de intestino delgado com o esquema imunossupressor proposto foi adequado para evitar a rejeição celular aguda grave, mas inadequado para aumentar a sobrevida do enxerto. Além disso, a rejeição do enxerto intestinal pode ser identificada usando endoscopia convencional.

ABSTRACT: Large animals were submitted to extensive small bowel resection and intestinal transplant in the intention of establishing an experimental model for the Short bowel Syndrome and small bowel transplantation in swine. **METHOD:** Forty - two Landrace - Large White pigs were resected and divided in five groups: Group 1 (n = 6) 80% intestinal resection; Group 2 (n = 6), total intestinal resection; Group 3 (n = 6) total intestinal resection including ileocecal valve; Group 4 (n = 7) total intestinal resection and small bowel transplantation without immunosuppression and Group 5 (n = 5) total intestinal resection and small bowel transplantation with the use of immunosuppressant. Tacrolimus and mycophenolic acid was administered orally in the dose of 0,2 mg/kg/day and mycophenolic in the dose of 15 mg/kg/day. The level of tacrolimus was adjusted to 15-20 ng/ml. The follow-up of groups 1 and 2 was of 84 days, while in groups 3, 4 and 5 it was approximately 3 weeks. The postoperative evaluation included weekly control weight, clinical status and biochemical analysis (sodium, potassium, calcium, glycemia, urea, creatinine, triglycerides, total cholesterol, total proteins, albumin, and leukocyte count). Conventional endoscopies were performed weekly for graft biopsies to assess rejection. **RESULTS:** Group 1 gained weight suggesting small bowel adaptation, groups 2 and 3 lost weight, showing inadequate adaptation after resection. The pigs of group 4 and 5 died of acute cellular rejection and sepsis, respectively. Only one animal in group 5 died by intussusception. Overall survival in groups 1, 2, 3, 4 and 5 at 30 days was 100 %, 100 %, 0 %, 0 % and 20 %, respectively. The medium survival in group 4 and 5 was 14 and 16 days, respectively. **CONCLUSION:** The evaluation of the groups allowed the following conclusions: 80% of small bowel resection did not allow the induction of short bowel syndrome; 100% small bowel resection supplied more adequate experimental model for short bowel studies; 100% small bowel resection with inclusion of ileocecal valve did not allow necessary survival for intestinal failure studies; and small bowel transplantation without immunosuppression lead to acute cellular rejection of the graft. The immunosuppression protocol used was adequate to prevent severe acute rejection, but inadequate to increase the overall survival. Moreover, rejection can be identified by using conventional endoscopy after small bowel transplantation.



Introdução

1. Introdução

A primeira cirurgia relatada envolvendo ressecção intestinal data de 1881, quando Koeberle realizou a retirada de 2 metros de intestino e o paciente sobreviveu.

Em 1935, Haymond relatou uma série de ressecções e demonstrou em seus resultados o que seria a maior preocupação até os tempos de hoje: a desnutrição grave e mortalidade. Assim, determinou que nas ressecções de até um terço de intestino a função deste mantinha-se normal; com 50% de encurtamento do intestino seria o limite superior de segurança e as ressecções mais extensas que 50% levariam a desnutrição e morte.

Nas décadas seguintes grandes avanços permitiram uma melhor sobrevivência dos pacientes submetidos a ressecções intestinais no campo da anestesia, da reposição de líquidos e eletrólitos e dos cuidados pós-operatórios. Apesar desses progressos, foi só a partir de 1960, com a introdução da nutrição parenteral total por Dudrick et al., 1968, que inúmeros pacientes passaram a sobreviver após ressecções extensas. Alguns dos pacientes adaptavam - se a nova condição após um tempo variável e passavam a receber novamente dieta oral, reconquistando a autonomia nutricional.

Desta forma, um campo vasto de pesquisa surgiu sobre técnicas cirúrgicas mais conservadoras, avaliação nutricional e adaptação intestinal em pacientes com intestino curto, o que guiou os esforços para melhor compreensão da nova entidade clínica que se denominaria “insuficiência Intestinal”.

O termo “insuficiência intestinal” foi originalmente definido por Fleming et al., 1981, como uma massa intestinal funcional abaixo da quantidade mínima necessária para a digestão adequada e absorção de alimentos.

Um consenso internacional mais recente considerou uma definição mais ampla que pudesse englobar as ressecções extensas e as doenças funcionais, considerando que *insuficiência intestinal resulta de obstrução, dismotilidade, ressecção intestinal, defeito congênito ou doença associada à perda da absorção caracterizada pela incapacidade de manter o balanço protéico-energético, de fluidos, eletrólitos e micronutrientes (O’keefe et al., 2006).*

A **Síndrome de Intestino Curto** (SIC) pode ser caracterizada pela insuficiência intestinal causada por ressecções extensas de intestino delgado, associado ao comprometimento anatômico e funcional. Alguns autores preferem à nomenclatura de Síndrome de Intestino Encurtado, para reforçar o fator causal da síndrome (Barbieri et al., 1998).

A incidência de insuficiência intestinal irreversível causada por SIC tem sido estimado em 2 a 5 pacientes por milhão de habitantes (Koffeman et al., 2003).

Esta síndrome é influenciada não só pela extensão e características anatômico-funcionais do intestino removido, mas pelo intestino remanescente, idade do paciente, presença de válvula ileocecal e a presença do cólon. O intestino residual não deve ser classificado como curto apenas pela extensão remanescente; mas principalmente, pela ausência de adaptação intestinal após o início da doença ou ressecção, ou seja, as conseqüências funcionais originadas da perda de massa absorptiva (Lagnas, 2004). Apesar disso, o comprimento remanescente menor que 200 cm está associado à SIC (Buchman et al., 2003).

O intestino delgado é dotado de criptas e vilosidades. As vilosidades projetam-se para o lúmen como dedos, aumentando a capacidade absorptiva.

Os enterócitos estão em estado de constante proliferação e diferenciação com uma enorme capacidade de se adaptar a agressões, inflamação e ressecções.

As células mucosas indiferenciadas são produzidas na cripta e movem-se progressivamente para o topo das vilosidades adjacentes. Elas se diferenciam em células maduras nesse trajeto e são descartadas das vilosidades para o lúmen por um processo de morte celular programada ou apoptose (King et al., 1995; Majno et al., 1995; Meikrantz et al., 1995).

A célula mucosa desenvolve os microvilosidades, que participam na secreção de enzimas e absorção de nutrientes. O muco, secretado pelas células mucosas ("Goblet"), adere-se aos nutrientes e mantém o contato com a superfície de absorção.

Os nutrientes são primariamente absorvidos no intestino delgado através da mucosa intestinal e carreados pela veia mesentérica para veia porta.

O intestino delgado é irrigado pela artéria mesentérica superior, ramo direto da aorta abdominal (na maioria das vezes) e drenado pela veia mesentérica superior e sequencialmente para a veia porta.

O mesentério do intestino delgado é formado uma rede de vasos (artérias, veias, linfático) entremeada de rica formação de nódulos linfáticos, deixando claro seu papel fundamental na barreira imunológica contra agressão de microorganismos do meio externo proveniente da ingestão de alimentos e outros produtos potencialmente contaminados.

Desta forma, estas estruturas linfóides conferem grande imunogenicidade ao intestino e é um dos principais desafios para o mecanismo de integração do intestino delgado quando utilizado como enxerto nos transplantes.

A **SIC** tem etiologia multifatorial, destacando-se as ressecções extensas conseqüentes a gastrosquise, enterocolite necrosante, atresia intestinal, volvo intestinal, trauma abdominal, tumores abdominais, doença de Crohn, trombose de artéria mesentérica superior, e menos frequentemente tumor desmóide, gastrinoma metastático, síndrome de Budd-Chiari, doença de inclusão, polipose múltipla e aganglionose total. Em adultos, a etiologia mais comum são as doenças inflamatórias e o trauma.

Na população pediátrica, as anomalias congênitas são as causas mais freqüentes como enterocolite necrosante, volvulo de intestino médio, gastrosquise e a onfalocele entre outros (Gupte et al., 2006).

Na dependência do intestino remanescente, a adaptação intestinal poderá ocorrer, sendo um fenômeno no qual o intestino encurtado sofre alterações com o objetivo de atingir a autonomia nutricional, ou seja, a capacidade de se alimentar por via oral e manter um estado eutrófico. Além dos macronutrientes, a adaptação restabelecerá a absorção de microminerais e água (Goodlad et al., 2001).

Vários de estudos já demonstraram as principais alterações ocorridas no processo de adaptação intestinal (Dowling et al., 1982; Booth et al., 1959 ; Baksheev et al., 2000). Destas, as mais comuns são o alargamento das criptas, o alongamento das vilosidades e microvilosidades, o aumento da massa de enterócitos, e o incremento da capacidade absorptiva.

Nos pacientes pediátricos com SIC o crescimento próprio do intestino, que varia de 2,5m a 7 m até a idade adulta, poderá ser um fator de adaptação sem a necessidade de qualquer tipo de procedimento. A área absorptiva intestinal aumenta de 950cm² na infância para 7.500 cm² nos adultos. (Rowe et al., 1995).

Embora a adaptação funcional não possa ser correlacionada diretamente com o comprimento residual do intestino, a SIC é definida anatomicamente com menos

30% de intestino remanescente, sendo menor que 75 cm em crianças e menor que 200 cm em adultos (Weale et al., 2005).

Em geral, se houver mais de 100 cm de intestino delgado remanescente sem a presença de cólon ou mais de 60 cm de intestino delgado na presença de cólon, o uso de NPT poderá ser evitado. Em crianças, se mais de 80 % do intestino delgado for removido, a necessidade de NPT poderá ser permanente (Koffeman et al., 2003).

Em 1955, Potts estabeleceu que a sobrevivência de neonatos só pudesse ser possível com mais de 40 cm de intestino delgado remanescente, enquanto índices de mortalidade em torno de 50% eram referidos em crianças com 15 a 40 cm de intestino residual, principalmente sem a válvula ileocecal.

Goulet et al, 2005, analisaram retrospectivamente um grupo de 87 crianças com SIC acompanhados por um período médio de 15 anos, com sobrevivência geral de 89,7%. Com relação ao comprimento, 92% destas crianças com intestino remanescente entre 40 a 80 cm sobreviveram; em contraste, 66% de sobrevivência com menos de 40 cm.

Em adultos, um intestino residual menor que 100 cm é altamente preditivo para insuficiência intestinal permanente, e quando menor que 50 cm, com alta mortalidade. (Messing et al., 1999).

O tratamento clínico é obrigatório para todos os pacientes com insuficiência intestinal; inclui o jejum, avaliação pormenorizada da extensão e topografia do intestino remanescente, correção das alterações hidro-eletrolíticas, acompanhamento por equipe multidisciplinar especializada, avaliação dos acessos venosos disponíveis, infecções prévias relacionadas, avaliação da necessidade de nutrição enteral ou parenteral, avaliação da função hepática e o fechamento precoce das enterostomias para reconstrução do trânsito intestinal sempre que possível.

Mughal e Irving, em 1986, estimaram aproximadamente 2 casos novos por ano de pacientes com SIC que permanecerão dependentes de nutrição parenteral total prolongada (NPT).

As complicações mais freqüentes são distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos, infecciosas (causadas por cateter central), diarreia crônica (disabsortiva ou osmótica), colestase intra-hepática (na nutrição parenteral total), litíase biliar e lesões cutâneas peri-estomias (em pacientes com enterostomias no pós-operatório).

Os distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos são extremamente comuns nesse pacientes devido à presença de estomas que dificultam a absorção de água e eletrólitos pelo íleo e cólon quando presentes.

A sepse pode ocorrer por supercrescimento bacteriano, presença de estomas e complicação relacionada ao cateter.

Num estudo de Messing et al., 1999, 30 % das mortes entre pacientes que receberam nutrição parenteral domiciliar resultaram de infecções, das quais 50% foram relacionados aos acessos venosos centrais.

Estima-se que 15 % dos pacientes que usam NPT desenvolvem doença hepática terminal (Chan et al., 1999). Cavicchi et al, 2000, mostraram que 65 % de 90 pacientes em NPT por insuficiência intestinal permanente desenvolveram colestase crônica, em média após 6 meses de acompanhamento (variação de 3 a 132 meses); 18% destes pacientes apresentaram fibrose portal intensa após 26 meses e 5% evoluíram com cirrose hepática, com média de acompanhamento de 37 meses.

Segundo Goulet e Ruemmele, 2006, entre os principais fatores relacionados à doença hepática secundária à utilização de NPT estão à interrupção do ciclo entero-hepático; translocação e supercrescimento bacteriano por estase intestinal; sepse recorrente relacionada ao cateter; prematuridade (isoladamente pode ser fator associado); NPT inadequada em macronutrientes, excesso de carboidratos e/ou de proteínas; excesso de cadeias longas de ácidos graxos polinsaturados ou sobrecarga de elementos como alumínio, ferro e cromo.

Apesar disso, é difícil prever quando a doença hepática é irreversível, sendo importante a biópsia hepática para avaliação de fibrose portal ou cirrose.

Se o processo de adaptação intestinal com conseqüente reintrodução de nutrientes utilizando-se do trato digestivo remanescente não for alcançado, a necessidade de NPT permanente com todas suas implicações (infecções por cateteres totalmente implantáveis, trombozes venosas, etc.) poderá ser necessária.

Paralelamente, e na dependência do comprimento do intestino delgado remanescente, várias técnicas cirúrgicas foram descritas na tentativa de diminuir o trânsito intestinal (Canarelli et al., 1986; Blanco, 1994; Zurita et al., 2004), aumentar capacidade absorptiva ou alongar o intestino, com taxas variáveis de sucesso (Saday et al., 1996; Bianchi, 1980, 1997). Entre as técnicas cirúrgicas de alongamento (Sudan et al., 2007; Bueno, 2007), Bianchi, 1980, propôs a duplicação longitudinal

de segmentos dilatados de intestino delgado, e mais recentemente, em 2003, a enteroplastia transversa em série, ou STEP, que descrevia o alongamento transversal (Cowles et al., 2007; Sudan et al., 2007). Todavia, as pequenas casuísticas descritas e os resultados abaixo das expectativas incentivaram algumas instituições à instituírem registros internacionais, para uma melhor avaliação destas técnicas (Modi et al., 2007; Duggan et al., 2006).

Desta forma, o transplante intestinal surgiu como uma modalidade terapêutica alternativa nas complicações que pudessem comprometer a sobrevivência destes pacientes (Abu-Egmagd et al., 1998).

As intervenções cirúrgicas pioneiras de transplantes intestinais foram iniciadas nos primeiros anos da década de 1960, como tentativas heróicas nos pacientes com enterectomias extensas (Okumura and Mester, 1992).

A ausência de nutrição parenteral total e principalmente de drogas imunossupressoras eficazes para prevenir a rejeição pós-operatória resultou invariavelmente em insucessos.

Renovado interesse no campo do transplante de intestino foi observada na metade da década de 1980 (Pritchard et al., 1985), com o advento da ciclosporina A como nova droga imunossupressora, com resultados favoráveis no controle de rejeição quando utilizada em transplantes renais. Assim, foram realizadas novas tentativas clínicas de transplante intestinal, com o emprego de associações de drogas como ciclosporina, esteróides, azatioprina e OKT 3, porém ainda com resultados desalentadores quanto à sobrevida do enxerto e do doador (Goulet et al., 1988; Grant et al., 1989; Kirkman, 1984; Cohen et al., 1986).

Foi só após o surgimento de outra droga imunossupressora, o tacrolimo (FK 506), que os resultados dos transplantes em termos de sobrevida melhoraram (Starzl & Rowe et al., 1989; Starzl & Todo et al., 1989; Todo et al., 1990), com conseqüente aumento do número de transplantes intestinais realizados para insuficiência intestinal (Todo et al., 1995; Lee et al 1990). Entretanto, a elevada morbidade e mortalidade foi observada em comparação aos transplantes de outros órgãos como rim e fígado, decorrente da grande antigenicidade do enxerto intestinal em conseqüência de seu tecido linfóide nas paredes intestinais e no mesentério.

Enquanto este aspecto contribui para o aumento da antigenicidade do enxerto, pouco é conhecido a respeito da função destas sub-populações específicas de células, separadas em duas grandes sub-populações: o compartimento intra-epitelial,

composto principalmente por células CD 8 e a lâmina própria, por células CD 4. Também foi demonstrado que as células dendríticas positivas para antígenos da Classe II do MHC estão concentradas nas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos (Brandtzareg et al., 1989).

Sobrevidas prolongadas após os transplantes intestinais têm sido limitadas pela imunogenicidade dos enxertos e pelos freqüentes episódios de rejeição e da reação do enxerto versus receptor (GVHD), havendo a necessidade de elevadas doses de drogas imunossupressoras que desencadeiam, com freqüência, complicações de natureza tóxica e infecções (Hoffman et al., 1990).

O tratamento da rejeição ainda é dependente do uso de agentes imunossupressores não específicos, que podem desencadear complicações infecciosas e doenças linfo-proliferativas nos receptores (Mueller et al., 2004; Pascher et al., 2003).

Neste contexto, a indução de tolerância após o transplante ainda permanece como o maior objetivo a ser atingido, com inúmeros protocolos clínicos e experimentais finalizados ou em fase de execução.

Atualmente, as indicações para o transplante intestinal se restringiram aos pacientes com insuficiência intestinal irreversível que apresentam falhas ou complicações relacionadas ao tratamento com nutrição parenteral, como sepse recorrente, perda de acessos vasculares e doença hepática relacionada à NPT.

Com relação aos aspectos técnicos do transplante intestinal, quatro modalidades são descritas: o transplante intestino delgado isolado, o transplante intestino delgado associado ao fígado, o transplante multivisceral (fígado, estômago, duodeno, pâncreas e intestino delgado; associados ou não ao cólon direito e baço) e o transplante multivisceral modificado (todos os órgãos do transplante multivisceral, exceto o fígado).

O tipo de enxerto necessário é individualizado e depende da doença de base e outras lesões ou órgãos comprometidos. Assim, a presença de Síndrome do intestino curto exclusiva é indicação para o transplante de intestino isolado, quando associada à insuficiência hepática o transplante combinado de intestino e fígado ou multivisceral e nas dismotilidades intestinais com função hepática íntegra o transplante multivisceral modificado, como por exemplo, a aganglionose total em crianças. (Kato et al., 2006; Starzl et al., 1989).

Com relação à imunossupressão, segundo o registro internacional de transplantes intestinais de 2003, 90% dos pacientes receberam como base do tratamento imunossupressor o tacrolimo (inibidor de calcineurina) associado à esteróides (Grant et al., 2005).

A isto, têm-se associado terapia imunossupressora de indução com anticorpos anti-receptor de interleucina 2, globulina anti-linfocitária ou alemtuzumab, Campath-1-H (Pinna et al., 2000; Tzakis et al., 2003).

Este protocolo de imunossupressão possibilitou a redução das dosagens de tacrolimo administrada em alguns pacientes e ,em algumas situações, a interrupção do uso de esteróides após 6 meses do transplante intestinal, com conseqüente diminuição dos seus efeitos colaterais.

Segundo o Registro Internacional de Transplante Intestinal apresentado em 2005, houve um aumento na sobrevida em 1 ano para 80% a 90% para os enxertos intestinais e os receptores, com diminuição dos episódios de rejeição celular aguda grave nos primeiros meses de pós-operatório. (Beath, 2006; Ruiz et al., 2007)

Entretanto, a rejeição e a infecção mantêm-se como as causas mais comuns de morbidade e mortalidade, tornando-se essencial a monitorização adequada do enxerto intestinal para prevenção destes eventos (Selvaggi et al., 2007; Tzakis et al., 2006).

Assim, a alta complexidade dos fenômenos imunológicos desencadeados pelo enxerto intestinal tornou a pesquisa experimental pré-clínica essencial, no intuito de melhorar os resultados clínicos no que tange a imunossupressão ideal em transplante de intestino (Dean et al., 2003).

Vários modelos experimentais em pequenos animais (**roedores**) têm sido descritos para estudos nutricionais, imunológicos e técnicos em síndrome de intestino curto e transplante de intestino delgado, com suas limitações em reproduzir as condições observadas na clínica em humanos (Safford et al., 2005).

Assim, o **modelo porcino** surge como o animal de escolha em várias pesquisas pelas características anatômicas e fisiológicas dessa espécie, que são muito semelhantes ao homem. Nos Estados Unidos da América a utilização de suínos aumentou em mais de 400%, tornando esta espécie o modelo biológico mais utilizado em laboratórios experimentais (Swindle, 2007; Miller et al., 1987).

Assim, para melhor compreender as alterações hidro-eletrolíticas, metabólicas e nutricionais em animais de porte maior submetidos a ressecções intestinais extensas e transplante intestinal, propusemos o presente estudo no intuito de se estabelecer um modelo experimental para a Síndrome do intestino curto e transplantes intestinais em suínos.

Objetivo

Objetivo

Estabelecer o modelo experimental da Síndrome do Intestino Curto e Transplante Intestinal em suínos.



Material e Método

2. Material e Método

2.1. Animais.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista-Unesp, Campus de Botucatu.

Foram utilizados 42 porcos da raça Large-White / Landrace, com peso entre 8 e 35 kilogramas, internados com 15 dias de antecedência para adaptarem-se ao ambiente da pocilga do Laboratório de Cirurgia Experimental (Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu) *Figura 1*.



Figura 1. Visão interna da pocilga com baias individuais.

Os animais receberam dieta comum para suínos (ração padrão), sem nenhuma suplementação no pré ou pós-operatório, sendo ofertada a mesma quantidade para cada um dos animais de todos os grupos.

Na véspera do procedimento cirúrgico, respeitou-se um jejum hídrico de 2 horas e alimentar de 24 horas.

2.2. Delineamento do estudo.

Os animais foram distribuídos em 5 grupos, com 5 a 7 animais por grupo, de acordo com os procedimentos realizados. (*Tabela 1*)

Tabela 1. Distribuição dos animais nos grupos de acordo com o procedimento.

GRUPO	PROCEDIMENTO	N ° Porcos
1	RESSECÇÃO DE 80% DE INTESTINO DELGADO	6
2	RESSECÇÃO TOTAL DE INTESTINO DELGADO	6
3	RESSECÇÃO TOTAL DE INTESTINO DELGADO + HEMI-COLECTOMIA DIREITA	6
4	RESSECÇÃO TOTAL DE INTESTINO DELGADO + TRANSPLANTE DE INTESTINO DELGADO SEM IMUNOSSUPRESSÃO	7
5	RESSECÇÃO TOTAL DE INTESTINO DELGADO + TRANSPLANTE DE INTESTINO DELGADO COM IMUNOSSUPRESSÃO	5
Nº TOTAL DE PORCOS		30

Para os grupos 4 e 5, foram utilizados porcos receptores (fêmeas) com peso de 25 ± 10 kg e doadores (machos) com peso de 15 ± 7 kg.

Nas avaliações de crescimento ponderal, foi incluído um grupo de porcos não operados. Este grupo foi composto por 4 porcos da mesma espécie utilizada, em que foi avaliado apenas o peso, aferido semanalmente, como nos outros grupos. Assim, esse grupo passou a ser denominado grupo controle para avaliar a curva de crescimento padrão para os porcos submetidos às mesmas condições ambientais e nutricionais.

2.3. Anestesia.

A anestesia foi realizada por médica anestesista veterinária com experiência em suínos, auxiliada por um zootecnista e uma técnica em laboratório experimental.

2.3.1. Medicação pré-anestésica (MPA)

A medicação pré-anestésica foi realizada com acepromazina (0,1 mg/kg), morfina (0,4mg/kg) e quetamina (10 mg/kg) em mesma seringa pela via intramuscular (IM); além de atropina (0,044 mg/kg IM).

Os animais foram posicionados em decúbito ventral, aproximadamente 20 minutos após a MPA e realizada a canulação da veia auricular com cateter de polietileno (Angiocath®)^A, número 22 ou 24, para administração dos agentes indutores e hidratação intravenosa.

^A BD Angiocath – Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda. – Juiz de Fora – MG.

2.3.2. Indução anestésica.

A indução anestésica foi realizada pela associação de diazepam e quetamina em proporções iguais (1:1), e aplicados via intravenosa na dose de 0,1 a 0,15 ml/kg.

Após a indução, os animais foram entubados com sonda orotraqueal de Maggil provida de balonete, de tamanho apropriado à sua traquéia.

2.3.3. Manutenção anestésica.

Os animais foram encaminhados à sala de cirurgia e posicionados em decúbito dorsal sobre colchão térmico com água circulante (*Figura 2*).



Figura 2. Porco em decúbito dorsal horizontal sobre colchão térmico.

A sonda orotraqueal foi conectada ao aparelho de anestesia inalatória em circuito semi-fechado, com fluxo diluente de 1 litro/min. em oxigênio a 100%. A manutenção anestésica dos animais dos grupos submetidos à ressecção intestinal e dos doadores de enxerto foi realizada através da infusão intravenosa de xilazina (1 mg/ml), quetamina (2 mg/ml) e éter gliceril guaiacol 5% (50 mg/ml), diluídos em 250ml de solução glicosada a 5%, e infundidos numa velocidade de 2,0 ml/kg/hora para indução inicial até alcance do plano anestésico, seguida de dose de manutenção de 0,5 a 1,0 ml/kg/hora. Já a manutenção dos animais receptores dos grupos 4 e 5 foi realizada com isoflurano, administrado através de vaporizador universal à concentração média de 2,5% (1,7 CAM).

2.3.4. Ventilação mecânica.

Em todos os animais a ventilação mecânica foi instituída desde o início da anestesia (*figura 3*), com manutenção de uma frequência respiratória de 16 a 24 mrpm (movimentos respiratórios por minuto), com pressão inspiratória de 15 a 20 cm H₂O, com o fluxo inspiratório ajustado para se obter um volume total (V_T) de aproximadamente 10 ml/kg/minuto para manter a taxa de extração de CO₂ (ETCO₂) entre 35 – 40 mmHg, monitorada por capnografia.



Figura 3. Assistência ventilatória mecânica e monitorização dos animais.

Todos os animais receberam hidratação intravenosa durante a cirurgia com solução de Ringer Lactato aquecida numa velocidade de infusão de 10 ml/kg/hora. Na presença de hipotensão (PAM < 60 mmHg) essa taxa foi elevada para 20 a 40 ml/kg/hora e na ausência de resposta positiva, a administração de dopamina era efetuada numa taxa de infusão de 5 a 10 μ g/kg/min até atingir limites pressóricos favoráveis.

O controle anestésico dos animais dos grupos 4 e 5 (transplante) foi realizado através da avaliação multi-paramétrica.

2.3.5. Avaliação multi-paramétrica.

A avaliação multi-paramétrica foi realizada através do controle dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e de temperatura.

2.3.5.1. Parâmetros Cardiovasculares.

Freqüência cardíaca (FC – bpm) - através de eletrodos do eletrocardiógrafo, fixados à pele tricotomizada dos membros dos animais, por meio de adesivos.

Pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD) - através do cateter introduzido na artéria femoral, conectado ao transdutor de pressão do monitor hemodinâmico^B, nivelado na altura do coração (processo xifóide).

^B Model MP100 - Biopac Systems, Inc – Santa Barbara, CA – USA.

2.3.5.2. Parâmetros Respiratórios.

Frequência respiratória e ETCO₂ - avaliados por capnógrafo, cujo sensor foi conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito circular valvular do aparelho de anestesia.

Oximetria de pulso - mensurada pela adaptação do sensor do oxímetro na orelha do animal.

Hemogasmétricos - Foram avaliados por meio da coleta de sangue arterial obtido do cateter da pressão arterial. Os parâmetros avaliados foram: pH, Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), Pressão parcial de oxigênio (PaO₂), Bicarbonato (HCO₃), Excesso/déficit de base do sangue arterial (BE); Potássio sérico (K⁺), e hematócrito(Ht).

2.3.5.3. Temperatura

A temperatura foi mensurada através de sensor posicionado no terço distal do esôfago, próximo ao esfíncter inferior (cárdia).

Todos os parâmetros foram coletados em 4 tempos distintos:

- **T 0**, valor referente à coleta no pré-operatório imediatamente antes da indução anestésica;
- **T 1**, valor referente à coleta 10 minutos antes da reperfusão do enxerto intestinal implantado;
- **T 2**, valor referente à coleta 10 minutos após a reperfusão do enxerto intestinal implantado;
- **T 3**, valor referente à coleta 20 minutos após a reperfusão do enxerto intestinal implantado

2.4. Técnica operatória.

2.4.1. GRUPO 1. Ressecção de 80% do intestino delgado

Após laparotomia mediana de aproximadamente 20 cm, foi identificado o intestino delgado do ângulo de Treitz até a válvula ileocecal e o seu pedículo vascular constituído pela artéria e veia mesentérica superior. Foi realizada a ressecção de 80% do intestino delgado total, que correspondeu a aproximadamente 14 metros de intestino, visto que o intestino delgado dos porcos aferido no momento da cirurgia mediu em média 17 metros. Após as medidas iniciais, o intestino remanescente foi fixado em 3 metros, sendo 1,5 metros de jejuno proximal e 1,5 metros de íleo distal.



Figura 4. Ressecção de 80 % de intestino delgado, com anastomose término-terminal no detalhe.

A reconstrução do trânsito intestinal foi realizada com anastomose do jejunum proximal e íleo terminal remanescentes, término-terminal, em 2 planos, sendo plano total com fio de poliglactina 4.0 (vicryl ®) e plano sero-muscular com nylon 4.0 (Figura4).

O fechamento da parede abdominal foi realizado após revisão da hemostasia, com nylon 0, manual, de forma contínua e ancorada, interessando plano aponeurótico; e a pele com sutura simples com nylon 2.0. Não foi realizado curativo oclusivo na incisão cirúrgica. Foi utilizado spray vermífida e fungicida sobre a incisão no pós-operatório imediato.

2.4.2. GRUPO 2. Ressecção total de intestino delgado

Após laparotomia mediana de aproximadamente 20 cm, foi identificado o intestino delgado desde o ângulo de Treitz até a válvula ileocecal e dissecado o seu pedículo vascular constituído pela artéria e veia mesentérica superior.

Realizou-se a ressecção total do intestino delgado total, com exceção de 5 cm de jejuno proximal e 5 cm de íleo distal.

A reconstrução do trânsito intestinal foi realizada com anastomose do jejuno proximal e íleo terminal remanescentes, término-terminal, em 2 planos, sendo plano total com vicryl 4.0 e o plano sero-muscular com nylon 4.0.

O fechamento da parede abdominal foi realizado após revisão rigorosa de hemostasia, com nylon 0, manual, de forma contínua e ancorada, interessando plano aponeurótico; e a pele com sutura simples com nylon 2.0. Não foi realizado curativo oclusivo na incisão cirúrgica.

2.4.3. Grupo 3. Ressecção total de intestino delgado e cólon direito.

Após laparotomia mediana com aproximadamente 20 cm, foi identificado e isolado o intestino delgado desde o ângulo de Treitz até a válvula ileocecal, com liberação do cólon inicial (correspondendo ao cólon direito do humano).

Os segmentos identificados acima foram removidos, com exceção de 5 cm de jejuno e cólon distal (remanescente), após a ligadura dos pedículos arterial e venoso representados pela artéria e veia mesentérica superior.

A reconstrução do trânsito intestinal foi realizada com anastomose do jejuno proximal e cólon remanescente, término-terminal, em 2 planos, sendo plano total com vicryl 4.0 e plano sero-muscular com nylon 4.0.

O fechamento da parede abdominal foi realizado após revisão de hemostasia, com nylon 0, manual, de forma contínua e ancorada, interessando plano aponeurótico; e a pele com sutura simples com nylon 2.0. Não foi realizado curativo oclusivo na incisão cirúrgica.

2.4.4. GRUPO 4. Ressecção total de intestino delgado + transplante de intestino delgado, sem imunossupressão.

A técnica cirúrgica empregada envolveu a cirurgia realizada no doador para retirada do enxerto e a cirurgia no receptor, que compreendeu a ressecção total do intestino delgado tal qual realizada no grupo 2, seguido do implante do enxerto.

2.4.4.1. Cirurgia do doador

A cirurgia do doador iniciou-se com incisão abdominal mediana de aproximadamente 20 cm. Foi identificado o intestino delgado desde ângulo de Treitz até a válvula ileocecal.

A aorta abdominal foi isolada do tronco celíaco até a bifurcação das artérias ilíacas por meio da ligadura de todos os vasos (artérias renais, lombares e outros ramos menores) com exceção da artéria mesentérica superior.

A veia mesentérica superior e a veia porta foram dissecadas (figura 5) com liberação do pâncreas até o hilo hepático. A administração de heparina sistêmica foi realizada na dosagem de 110 UI/kg, antes do clampeamento da aorta cranial (abaixo do tronco celíaco e acima da artéria mesentérica superior). Após este clampeamento, uma sonda de Levine foi introduzida na aorta distal, fixada no local com fio de algodão 0, e iniciada perfusão dos órgãos abdominais com aproximadamente 500 ml de solução cristalóide de Ringer lactato a 4 ° C, contendo 2500 UI de heparina sódica, até o clareamento satisfatório do enxerto, bem como da coloração do efluxo do pedículo venoso do intestino representado pela veia porta, que era seccionada na altura de sua bifurcação no hilo hepático.

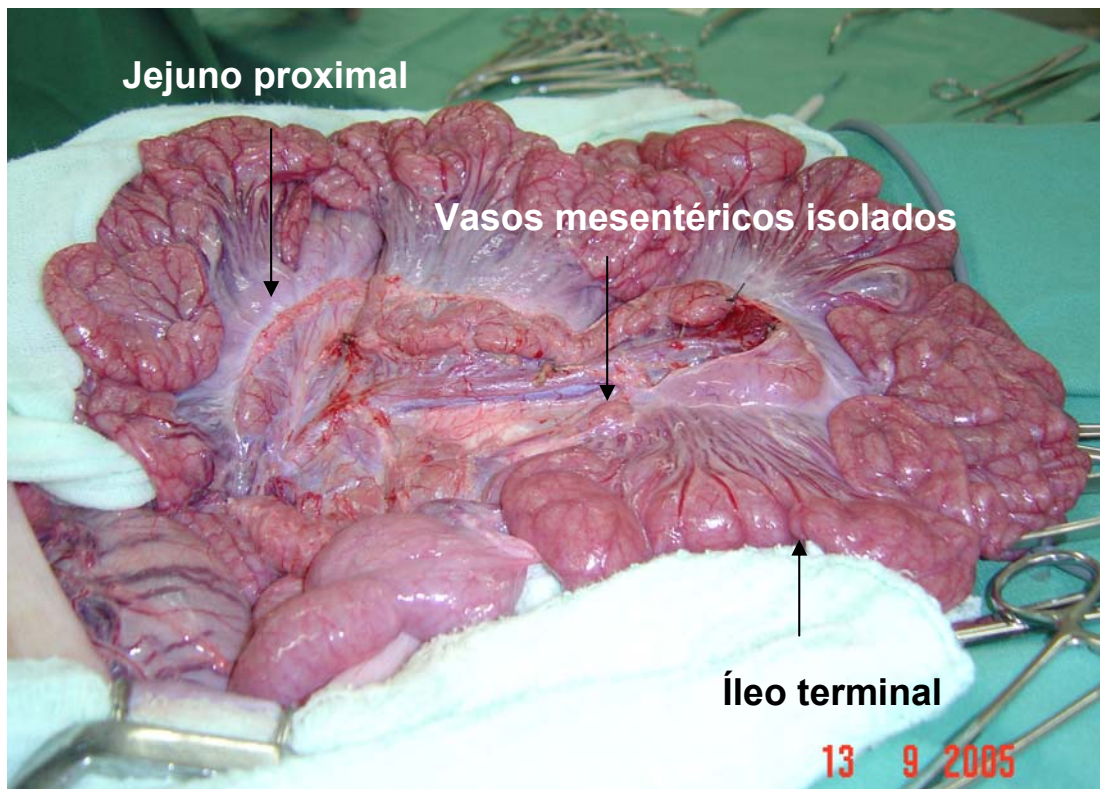


Figura 5. Isolamento dos vasos mesentéricos superiores.

Após a ligadura e secção da aorta proximal, abaixo do tronco celíaco, e da aorta distal acima da bifurcação das artérias ílfacas, o segmento intestinal (enxerto) compreendido entre jejuno proximal (5 cm do ângulo de Treitz) e íleo terminal (5 cm antes da válvula íleo-cecal) foi removido da cavidade abdominal do doador, não se tendo realizado a lavagem intraluminal do enxerto (Figura 6). Os animais doadores de enxertos de intestino delgado foram sacrificados por exsanguinamento.

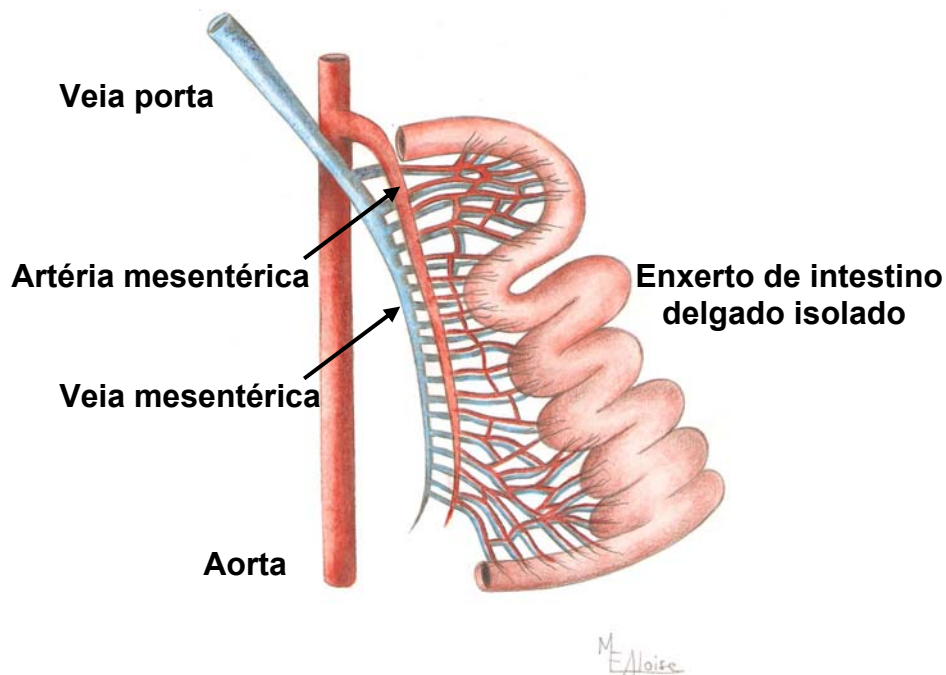


Figura 6. Esquema com o enxerto intestinal isolado com a veia mesentérica superior até a veia porta (em azul) e a aorta infra-renal (em vermelho). Desenho de Marcos Aloise.

O enxerto intestinal removido foi acondicionado em saco plástico estéril contendo uma solução de Ringer lactato a 4 °C em uma vasilha contendo gelo para manutenção da temperatura (Figura 7).



Figura 7. Enxerto intestinal envolto por compressas com Ringer Lactato a 4°C.

2.4.4.2. Cirurgia no receptor (*Transplante intestinal*)

A cirurgia no receptor iniciou-se com incisão abdominal mediana de aproximadamente 20 cm. Foi identificado o intestino delgado desde ângulo de Treitz até a válvula ileocecal, tendo a enterectomia sido realizada tal qual descrita em G2.

A aorta abdominal foi dissecada acima da bifurcação das artérias ilíacas e a veia mesentérica superior dissecada até o início de seu trajeto intra-pancreático.

Ambos os vasos tiveram sua adventícia removida e preparada para as anastomoses vasculares com o enxerto.

Após a administração sistêmica de heparina, realizou-se o clampeamento lateral da aorta acima de sua bifurcação e a aortotomia realizada com extensão de 1 cm (variável de acordo com o calibre da aorta distal do enxerto), seguida de anastomose término-lateral do conduto aórtico do enxerto com a aorta distal do receptor, com fio de polipropileno 6.0, de forma contínua.

A drenagem venosa foi reconstruída por meio de anastomose término-terminal da veia porta do enxerto com a veia mesentérica superior do receptor, de forma contínua, com o fio de polipropileno 6.0.

Após o término das anastomoses vasculares, a pinça vascular foi removida da veia mesentérica superior do receptor, o que permitiu o refluxo venoso do receptor para o enxerto.

Em seguida, removeu-se a pinça vascular da aorta abdominal do receptor, o que permitiu a revascularização arterial do enxerto.

A reconstrução do trânsito intestinal foi realizada entre o jejuno proximal do receptor com o jejuno proximal do enxerto, látero-lateral, em dois (2) planos, a 40 cm da extremidade proximal do enxerto, um plano total com fio de vicryl 4.0 e um plano sero-muscular com nylon 4.0, com exteriorização da extremidade proximal do enxerto (jejuno) através de jejunostomia. Foi realizada anastomose término-terminal em 2 planos de sutura entre o íleo distal do enxerto com o íleo terminal remanescente do receptor.

Foi confeccionada gastrostomia pela técnica descrita por Stamm para descompressão gástrica, administração de medicações e alimentação no pós-operatório (*Figuras 8 e 9*).

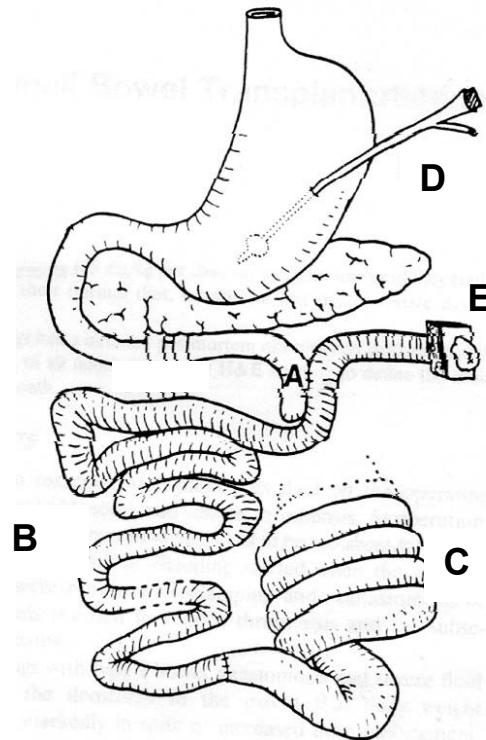


FIGURA 8. A. anastomose do jejuno remanescente do receptor com o jejuno do enxerto. B. enxerto intestinal. C. cólon do receptor. D. gastrostomia. E. jejunostomia.



Figura 9. Aspecto final após o fechamento da parede abdominal e jejunostomia.

2.4.5. GRUPO 5. Ressecção total de intestino delgado + transplante intestinal com imunossupressão

A técnica cirúrgica empregada para o doador e receptor do enxerto foi a mesma que a descrita para o grupo 4, associada ao tratamento com drogas imunossupressoras.

2.4.6. Tempo de isquemia.

O tempo de isquemia foi caracterizado pelo tempo em que o órgão ficou sem perfusão sanguínea, e compreende duas fases: tempo de isquemia fria e quente.

Tempo de isquemia fria

Intervalo de tempo compreendido desde a interrupção da perfusão sanguínea do intestino delgado por meio do clampeamento da aorta abdominal acima da artéria mesentérica superior do doador, a perfusão da aorta abdominal do doador com solução cristalóide (ringer lactato) a 4°C, até a remoção do enxerto da vasilha.

Tempo de isquemia quente

Intervalo de tempo que se inicia no momento em que o enxerto é retirado da vasilha com líquido de preservação resfriado a 4°C e posicionado na cavidade abdominal, até a realização completa das anastomoses vasculares e reperfusão do enxerto.

Os parâmetros foram avaliados em quatro tempos básicos durante a cirurgia:

- **T0** - após a incisão da cavidade abdominal, considerado o valor basal.
- **T1** – 10 minutos anteriormente a reperfusão do enxerto.
- **T2** – 10 minutos posteriormente a reperfusão do enxerto.
- **T3** – 20 minutos posteriormente a reperfusão do enxerto.

2.4.7. Tempo da cirurgia.

Foi o tempo em minutos dispendido do início da incisão abdominal até o fechamento total da cavidade.

2.4.8. Cuidados pós-operatórios.

Após o término da cirurgia os animais eram encaminhados para local apropriado, onde foram mantidos aquecidos e acompanhados durante a fase da recuperação anestésica e cuidados intensivos por 48 horas (*Figura 10*).



Figura 10. Baia individual de 1 m² para cuidados de pós-operatório.

No primeiro dia pós-operatório (PO 1) foi oferecido apenas água. A partir do PO 2 foram oferecidos água e ração padrão (sem suplementação) ad libitum.

A partir do PO 3 ou quando apresentaram estabilidade clínica, os animais dos grupos 1, 2 e 3 foram transferidos para pocilga onde permaneceram com os outros animais do estudo submetidos às mesmas condições locais de temperatura, oferta alimentar e cuidados de limpeza. Os técnicos responsáveis pelos cuidados com os animais não tiveram ciência da divisão dos grupos para não influenciar nos resultados.

Os animais dos grupos 4 e 5 foram mantidos no laboratório até o seu óbito, para acompanhamento da evolução clínica, manipulação de drogas imunossupressoras, controle da jejunostomia, controle da gastrostomia e realização das endoscopias.

2.4.9. Antibioticoterapia.

A antibioticoterapia profilática foi realizada para todos os animais com a utilização de 60 mg/Kg/dia de Cefuroxima^C, iniciada na indução anestésica e mantida por um período de 48 horas. Na vigência de sinais infecciosos a antibioticoterapia foi reiniciada com a mesma dosagem durante 7 a 10 dias.

2.4.10. Imunossupressão.

A terapia imunossupressora nos animais receptores do grupo 5 foi realizada com tacrolimo (Prograf®)^D e micofenolato de sódio (Myfortic®)^E.

^C Cefuromax 750mg - Laboratório Itafarma Ltda. - GO

^D Prograf 1mg- Laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica. Fugisawa.

A administração de tacrolimo foi iniciada 4 horas antes da cirurgia na dosagem de 0.2 mg/kg/dia, administrada por via oral (gavagem), tendo esta dosagem sido ajustada posteriormente para manutenção dos níveis séricos entre de 15 a 20 ng/ml.

Os níveis séricos de tacrolimo foram dosados pela IMx system, ^F com tecnologia IMx Tacrolimus II, por meio do ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA).

A administração de micofenolato de sódio foi iniciada ao término da cirurgia, na dosagem de 15 mg/Kg/dia, duas vezes ao dia, administrada por via oral (gavagem). A suspensão da droga foi condicionada ao surgimento de efeitos colaterais (leucopenia), verificado pela realização de hemograma completo duas vezes por semana.

2.4.11. Analgesia

A analgesia foi realizada no trans-operatória com morfina ^G (0,2 mg/kg) e fentanil, como descrito anteriormente no protocolo anestésico, e no pós-operatório com vedaprofeno ^H, pasta oral, na dose única diária de 1ml para cada 10 kg de peso corpóreo, por 2 dias ou sempre que os animais apresentavam sinais de dor ou febre (agitação, diminuição da atividade física ou hiperemia corpórea).

2.4.12. Avaliação clínica.

Os animais foram avaliados diariamente pelos mesmos profissionais com relação aos seguintes parâmetros:

- Aceitação alimentar
- Náuseas e/ou vômitos
- Comportamento (atividade)
- Coloração de nariz ou orelhas
- Fezes (diarréia)
- Incisão cirúrgica
- Aspecto da jejunostomia
- Avaliação semanal do peso

^E Myfortic ®. Novartis Biociências S.A. Novartis Pharma AG, Suíça.

^F IMx Tacrolimus II . Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, USA.

^G Dolo Morff – União Química Farmacêutica Nacional S.A.

^H Quadrisol - Intervet International B>V> - Boxmeer - Holanda

Para fins de coleta de dados clínicos obtidos para cada grupo experimental, padronizou-se o registro para fins de avaliação, segundo os momentos (M) para cada grupo:

- M1 avaliação com 1 semana após a cirurgia;
- M2 avaliação com 2 semanas após a cirurgia;
- M3 avaliação com 3 semanas após a cirurgia;
- M4 avaliação com 4 semanas após a cirurgia;
- M5 avaliação com 5 semanas após a cirurgia;
- M6 avaliação com 6 semanas após a cirurgia;
- M7 avaliação com 7 semanas após a cirurgia;
- M8 avaliação com 8 semanas após a cirurgia;
- M9 avaliação com 9 semanas após a cirurgia;
- M10 avaliação com 10 semanas após a cirurgia;
- M11 avaliação com 11 semanas após a cirurgia;
- M12 avaliação com 12 semanas após a cirurgia;
- M x avaliação com x semanas após a cirurgia.

2.4.13. Avaliação endoscópica da integridade do enxerto.

As endoscopias foram realizadas sempre pela mesma equipe formada por 2 médicos veterinários especialistas em endoscopia animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Botucatu-UNESP através de acordo de livre auxílio à nossa pesquisa.

Os procedimentos endoscópicos foram realizados com fibroscópio,¹ sem sedação dos animais receptores (apenas contenção), através das jejunostomias, a cada 7 dias ou sempre que as condições clínicas do animal o permitiam. A obtenção de amostras do enxerto foi realizada por meio do emprego de pinça para biópsia fenestrada e ovalada.² Foram avaliados os aspectos macroscópicos da mucosa jejunal do enxerto (coloração, pregueamento e a presença de ulcerações), como também colhidas biópsias para o estudo histopatológico.

2.4.14. Estudo histopatológico.

A avaliação histopatológica foi realizada através de amostras coletadas dos animais submetidos à biópsia endoscópica do jejuno do enxerto intestinal e dos animais submetidos a sacrifício, de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

As necropsias dos animais sacrificados foram realizadas pelo mesmo examinador que avaliou sinais de alterações macroscópicas dos órgãos estudados:

¹ Fibroscópio Gastrointestinal GIF-XPE - Olympus, Japão. Sistema OTV F3 - Olympus, Japão.

² Pinça para biópsia 1,8 mm x 160 cm - Olympus, Japão.

pulmão, fígado, rins, baço, intestino delgado, timo, anastomoses vasculares e intestinais; além da cavidade pleural e peritoneal. Foram colhidas amostras de todos os órgãos mencionados, através da secção parcial destes e lavagem em solução salina de cloreto de sódio a 0,9% (SF 0,9%). No entanto, foram inclusas neste estudo apenas as amostras obtidas do jejuno e íleo do enxerto transplantado.

Todas as amostras coletadas foram fixadas em solução de formalina tamponada a 10% por período de 24 horas e posteriormente em álcool a 70% até o momento da análise. As amostras do jejuno e íleo transplantados foram processadas para obtenção de cortes histológicos e corados pela hematoxilina e eosina.

As lâminas foram analisadas por dois patologistas, com microscópio óptico Nikon (Tóquio, Japão) acoplado a uma câmera fotográfica digital Nikon (Tóquio, Japão). Os resultados obtidos foram classificados segundo os critérios estabelecidos no Workshop de Patologia do VIII Simpósio Internacional de Transplante de Intestino de Miami em 2003 (Ruiz et al., 2004):

Grau 0. Sem evidência de rejeição aguda celular.

Sem alterações histológicas. Similar ao intestino normal.

Grau indeterminado. Rejeição celular aguda indeterminada.

Lesão de cripta ou destruição mínima desta, tipicamente com infiltrado inflamatório mononuclear primário, incluindo linfócitos ativados ou blastos. O processo inflamatório é mínimo, mas pode ser difuso ou localizado. Há um aumento de apoptose nas células epiteliais das criptas, mas com menos que 6 corpos apoptóticos por 10 campos de criptas. A mucosa está intacta. Edema e congestão vascular podem estar presentes. Não há evidência de enterite inespecífica.

Grau 1. Rejeição celular aguda leve.

A lesão e destruição da cripta definem este nível de rejeição que inclui: depleção de mucina, criptite, basofilia citoplasmática, achatamento celular, infiltrado inflamatório, aumento nuclear e hipercromasia. Há 6 ou mais corpos apoptóticos por 10 campos de criptas. Há presença de células inflamatórias, sendo estas primariamente mononucleares, incluindo linfócitos ativados ou blastos, envolvendo a lâmina própria e abaixo dela. O infiltrado inflamatório é frequentemente de leve a moderado. A mucosa está intacta. Edema e congestão vascular estão sempre presentes.

Grau 2. Rejeição celular aguda moderada.

A lesão e destruição das criptas estão presentes, incluindo depleção de mucina, criptite, basofilia citoplasmática, achatamento celular, infiltrado inflamatório, aumento

nuclear e hipercromasia; mas sua distribuição é mais difusa e intensa que a do grau 1. Há 6 ou mais corpos apoptóticos por 10 campos de criptas, com focos de confluência desses corpos. Pode haver duas ou mais apoptoses por cripta. Pode haver perda focal de criptas, com presença de células inflamatórias sendo primariamente mononucleares, incluindo linfócitos ativados ou blastos, envolvendo a lâmina própria e abaixo dela. O infiltrado inflamatório é frequentemente de moderado a grave, independente do tempo do transplante. Podem existir ou não erosões focais na superfície da mucosa (ex: várias células consecutivas ou parte de uma vilosidade). Edema e congestão vascular estão sempre presentes.

Grau 3. Rejeição celular aguda grave.

A lesão e destruição de criptas estão presentes, podendo haver perda completa da cripta, dependendo da duração da rejeição. O nível de apoptose por cripta é variável, mas pode ser inexpressiva. O epitélio adjacente viável exibe sinais de rejeição, como lesões epiteliais. Erosões e ulcerações difusas da mucosa estão presentes. Há um notável e difuso infiltrado inflamatório com linfócitos ativados e blastos, eosinófilos e neutrófilos. A rejeição extensa e grave tipicamente resulta na perda completa da arquitetura morfológica intestinal, podendo haver predominância de tecido de granulação e/ou exsudato fibrino-purulento (pseudomembranoso). Estas últimas alterações poderiam ser definidas endoscopicamente como rejeição esfoliativa.

2.4.15. Avaliação laboratorial.

Foram realizadas dosagens laboratoriais semanais de:

- Colesterol total e frações;
- Proteínas totais e frações;
- Eletrólitos (Na, K, Ca);
- Uréia, creatinina,
- Glicemia;
- Bilirrubinas totais e frações;
- Triglicérides;
- Dosagem sérica de tacrolimo no grupo 5.

Para fins de coleta de dados laboratoriais obtidos para cada grupo experimental, padronizou-se o registro, para fins de avaliação e análise estatística, segundo os momentos para cada grupo:

- M1 avaliação com 1 semana após a cirurgia;
- M2 avaliação com 2 semanas após a cirurgia;
- M3 avaliação com 3 semanas após a cirurgia;
- M4 avaliação com 4 semanas após a cirurgia;
- M5 avaliação com 5 semanas após a cirurgia;
- M6 avaliação com 6 semanas após a cirurgia;
- M7 avaliação com 7 semanas após a cirurgia;
- M8 avaliação com 8 semanas após a cirurgia;
- M9 avaliação com 9 semanas após a cirurgia;
- M10 avaliação com 10 semanas após a cirurgia;
- M11 avaliação com 11 semanas após a cirurgia;
- M12 avaliação com 12 semanas após a cirurgia;
- M x avaliação com x semanas após a cirurgia

Para fins de análise e correção dos níveis séricos de tacrolimo, padronizou-se o registro de cada dosagem relacionada com o dia de pós-operatório do transplante intestinal.

2.4.16. Morte e sacrifício dos animais.

Os animais foram sacrificados para evitar o sofrimento quando apresentaram:

- Perda de mais de 40 % do peso pré-operatório;
- Descoloração de focinho e orelhas;
- Náuseas e /ou vômitos incoercíveis;
- Letargia ou diminuição importante da atividade.

Mortes com menos de 7 dias da cirurgia foram considerados como falhas técnicas, exceto na presença de rejeição aguda grave. Todos os animais mortos ou sacrificados foram submetidos necropsia e os espécimes foram coletados para estudo histopatológico.

2.4.17. Estatística.

Foram realizadas análises para medidas repetidas, denominadas análises de variância (Anova) de Perfil segundo Morrison, 1990. Quando se detectou diferenças significativas entre grupos, momentos ou existiu efeito da interação entre momento e grupo realizou-se o método de Tukey para comparação de médias. Para todos os parâmetros (peso, sódio, potássio, cálcio, uréia, creatinina, glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, bilirrubina total, proteínas totais e albumina) foi realizada a análise de Perfil através do software Statistica versão 5.0.

Quando houve efeito da interação momentos x grupos, foram utilizadas letras minúsculas para comparação das médias dos grupos em cada momento e as letras maiúsculas para comparação dos momentos em cada grupo. Grupos ou momentos seguidos de pelo menos uma letra em comum não diferiram estatisticamente.

Para o estudo da sobrevivência dos animais de cada grupo foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier e o teste de log-rank segundo Dawson e Trapp, 2003. Os resultados foram apresentados em forma de tabelas e gráficos. O nível de significância utilizado foi de 5%.



Resultados

3. RESULTADOS

3.1. Avaliação multi-paramétrica dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios, tempo de isquemia e temperatura corpórea nos animais dos grupos 4 e 5.

3.1.1. Tempo de isquemia e do procedimento cirúrgico.

Os valores obtidos estão representados na Tabela 2.

Tabela 2 - Média e desvio padrão dos tempos da isquemia fria, isquemia quente e dos tempos cirúrgicos, em minutos, nos grupos 4 e 5.

Grupo	Período de tempo (em minutos)		
	Isquemia fria	Isquemia quente	Tempo cirúrgico
G4	118,5 ± 13,7	51,3 ± 6,0	177,3 ± 33,4
G5	163,8 ± 35,6	46,8 ± 5,3	236,5 ± 29,9

Comentários: O tempo dispendido para a realização da cirurgia foi menor em G4 que em G5, com conseqüente menor tempo de isquemia fria. Para o implante do enxerto o tempo dispendido foi semelhante entre os grupos, como demonstrado pelos tempos de isquemia quente.

3.1.2. Temperatura corpórea

Os valores obtidos estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Média e desvio padrão da temperatura corpórea, em °C, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Temperatura corpórea (em °C)			
	T0	T1	T2	T3
G4	36,2 ± 0,7 a A	36,0 ± 0,6 a A	35,6 ± 0,6 b A	35,6 ± 0,7 b A
G5	35,9 ± 0,4 a B	35,8 ± 0,4 a AB	35,2 ± 0,5 b B	35,1 ± 0,5 b B

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperfusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperfusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Houve diferença estatisticamente significativa na temperatura dos animais em T2 e T3 após a reperfusão do enxerto, com tendência a hipotermia.

3.1.3. Parâmetros cardiovasculares

3.1.3.1. Frequência Cardíaca

Os valores obtidos estão representados na Tabela 4.

Tabela 4 – Média e desvio padrão da frequência cardíaca em bpm, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Frequência Cardíaca (em bpm)			
	T0	T1	T2	T3
G4	100 ± 16	93 ± 22	116 ± 36	133 ± 30
G5	110 ± 14	113 ± 20	142 ± 27	133 ± 26
Média ± DP	102 ± 15 b	103 ± 20 b	128 ± 37 a	128 ± 30 a

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve aumento da frequência cardíaca, com diferença estatisticamente significativa em T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.3.2. Pressão Arterial Sistólica

Os valores obtidos estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 - Média e desvio padrão da pressão arterial sistólica, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Pressão Arterial Sistólica (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	106,2 ± 14,7	100,2 ± 18,6	70,3 ± 9,6	76,0 ± 12,7
G5	112,3 ± 23,5	121,5 ± 19,5	88,0 ± 12,9	89,7 ± 18,4
Média ± DP	106 ± 19 a	110 ± 19 a	81 ± 12 b	84 ± 15 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve diminuição da pressão arterial sistólica, com diferença estatisticamente significativa em T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.3.3. Pressão Arterial Média

Os valores obtidos estão representados na Tabela 6.

Tabela 6 – Média e desvio padrão da pressão arterial média, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Pressão Arterial Média (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	88,7 ± 9,9	80,8 ± 13,3	56,2 ± 6,4	57,2 ± 8,3
G5	92,5 ± 18,8	97,0 ± 17,8	65,7 ± 10,2	67,8 ± 16,8
Média ± DP	85 ± 17 a	86 ± 16 a	60 ± 08 b	61 ± 12 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve diminuição da pressão arterial média, com diferença estatisticamente significativa em T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.3.4. Pressão Arterial Diastólica

Os valores obtidos estão representados na Tabela 7.

Tabela 7 – Média e desvio padrão da pressão arterial diastólica, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Pressão Arterial Diastólica (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	72,0 ± 8,7	63,2 ± 8,7	42,8 ± 5,2	43,7 ± 9,8
G5	75,8 ± 18,2	78,3 ± 18,8	52,8 ± 11,8	53,8 ± 17,0
Média ± DP	68 ± 16 a	68 ± 16 a	46 ± 09 b	47 ± 12 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve diminuição da pressão arterial diastólica, com diferença estatisticamente significativa em T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.4. Parâmetros respiratórios

3.1.4.1. Frequência respiratória

Os valores obtidos estão representados na Tabela 8.

Tabela 8 – Média e desvio padrão da frequência respiratória em mrpm, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Frequência respiratória (em mrpm)			
	T0	T1	T2	T3
G4	18,2 ± 3,1	15,5 ± 2,1	18,5 ± 4,8	20,3 ± 5,3
G5	18,6 ± 2,4	17,3 ± 2,4	18,3 ± 1,8	18,0 ± 4,1
Média ± DP	18,6 ± 2,6 ab	17,0 ± 3,5 b	18,7 ± 3,7 ab	19,3 ± 4,5 a

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperfusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperfusão do enxerto, respectivamente), mrpm (movimentos respiratórios por minuto).

Comentários Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperfusão do enxerto houve aumento da frequência respiratória, com diferença estatisticamente significativa entre T1 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.4.2. Dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 9.

Tabela 9 – Média e desvio padrão da ETCO₂, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	ETCO ₂ (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	36,2 ± 3,1	37,5 ± 3,3	44,0 ± 3,4	41,5 ± 2,7
G5	38,7 ± 5,2	38,3 ± 4,6	42,3 ± 6,8	40,0 ± 7,9
Média ± DP	38,0 ± 4,0 b	37,0 ± 4,0 b	42,0 ± 5,0 a	40,0 ± 5,0 a

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperfusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperfusão do enxerto, respectivamente), mmHg (milímetros de mercúrio).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperfusão do enxerto houve aumento da ETCO₂, com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1 quando comparados com os tempos T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.4.3. Saturação de oxigênio no sangue (SatO₂)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 10.

Tabela 10 – Média e desvio padrão da SatO₂ em %, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	SatO ₂ (em %)			
	T0	T1	T2	T3
G4	99,6 ± 0,2	99,7 ± 0,3	99,6 ± 0,2	99,5 ± 0,3
G5	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,2

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperfusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperfusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos, momentos ou interação momento x grupo.

3.1.5. Parâmetros hemogasométricos

3.1.5.1. pH sanguíneo

Os valores obtidos estão representados na Tabela 11.

Tabela 11 – Média e desvio padrão do pH sanguíneo nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	pH			
	T0	T1	T2	T3
G4	7,41 ± 0,1	7,40 ± 0,1	7,30 ± 0,1	7,31 ± 0,1
G5	7,42 ± 0,1	7,41 ± 0,1	7,34 ± 0,1	7,36 ± 0,1
Média ± DP	7,41 ± 0,1 a	7,42 ± 0,1 a	7,33 ± 0,1 b	7,34 ± 0,1 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperfusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperfusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperfusão do enxerto houve diminuição do pH sanguíneo (acidose metabólica) com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1 quando comparados com os tempos T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.5.2. Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 12.

Tabela 12 – Média e desvio padrão da PaCO₂, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	PaCO ₂ (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	37,3 ± 7,4	40,3 ± 5,4	45,7 ± 3,9	44,6 ± 4,1
G5	40,6 ± 3,6	41,9 ± 6,8	45,5 ± 7,3	44,4 ± 6,3
Média ± DP	39,2 ± 5,7 b	40,7 ± 5,8 b	45,2 ± 4,9 a	44,5 ± 4,7 a

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve aumento do PaCO₂ com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1 quando comparados com os tempos T2 e T3 ($p < 0,005$).

3.1.5.3. Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂).

Os valores obtidos estão representados na Tabela 13.

Tabela 13 – Média e desvio padrão da PaO₂, em mmHg, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	PaO ₂ (em mmHg)			
	T0	T1	T2	T3
G4	266,0 ± 58,5 a	276,2 ± 89,2 a	263,6 ± 59,1 a	252,0 ± 51,0 a
G5	226,6 ± 14,5 b	226,1 ± 14,3 b	262,1 ± 30,4 ab	292,3 ± 66,5 a
Média ± DP	AB	AB	A	A

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Após a reperusão do enxerto houve aumento do PaO₂, com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0 e T1 quando comparados com o tempos T3 ($p < 0,005$).

3.1.5.4. Bicarbonato (HCO_3^-)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 14.

Tabela 14 – Média e desvio padrão do HCO_3^- , em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	HCO_3^- (em mmol/L)			
	T0	T1	T2	T3
G4	23,5 ± 5,9	24,8 ± 3,1	22,3 ± 3,2	22,4 ± 3,8
G5	25,9 ± 4,3	25,8 ± 3,3	23,7 ± 2,9	23,9 ± 3,6
Média ± DP	24,9 ± 4,3 ab	25,8 ± 3,3 a	23,7 ± 2,9 b	23,9 ± 3,6 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve diminuição do HCO_3^- , com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T2 e T3 quando comparados com o tempo T1 ($p < 0,005$).

3.1.5.5. Excesso de base (BE)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 15.

Tabela 15 – Média e desvio padrão do BE, em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	BE (em mmol/L)			
	T0	T1	T2	T3
G4	-1,0 ± 5,9	0,1 ± 3,7	-3,9 ± 3,8	-4,0 ± 4,4
G5	1,4 ± 2,2	1,0 ± 2,0	-1,8 ± 2,0	-1,2 ± 2,4
Média ± DP	0,2 ± 4,5 a	1,1 ± 3,6 a	-2,4 ± 3,8 b	-2,2 ± 4,3 b

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve diminuição do BE, com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T2 e T3 quando comparados com os tempos T0 e T1 ($p < 0,005$).

3.1.5.6. Potássio (K⁺)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 16.

Tabela 16 – Média e desvio padrão do K⁺, em mmol/L, nos animais dos grupos 4 e 5.

GRUPO	K ⁺ (mmol/L)			
	T0	T1	T2	T3
G4	3,3 ± 0,9	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,3	3,7 ± 0,3
G5	3,4 ± 0,4	3,4 ± 0,4	4,3 ± 0,4	3,6 ± 0,3
MÉDIA ± DP	3,4 ± 0,6 c	3,5 ± 0,3 b	4,2 ± 0,4 a	3,6 ± 0,5 ab

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve aumento do K⁺, com diferença estatisticamente significativa entre os tempos T0, T1 e T2 ($p < 0,005$).

3.1.5.7. Hematócrito (Ht)

Os valores obtidos estão representados na Tabela 17.

Tabela 17 – Média e desvio padrão do Ht, em %, nos animais dos grupos 4 e 5.

Grupo	Hct (em %)			
	T0	T1	T2	T3
G4	28,7 ± 6,8	30,4 ± 5,5	28,9 ± 3,6	27,2 ± 4,9
G5	29,6 ± 5,3	30,0 ± 6,7	32,6 ± 5,6	34,0 ± 4,4

Legenda: T0 (valor basal), T1 (10 minutos pré-reperusão), T2 e T3 (10 minutos e 20 minutos pós-reperusão do enxerto, respectivamente).

Comentários: Não houve efeito de grupos, momentos e nem interação momento x grupo. Após a reperusão do enxerto houve tendência a um aumento do hematócrito.

3.2. Avaliação clínica e ponderal

3.2.1. Avaliação clínica

Os parâmetros clínicos avaliados estão representados na Tabela 18.

Tabela 18. Parâmetros de avaliação clínica.

PARÂMETRO AVALIADO	Grupo	Semanas											
		1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª
ACEITAÇÃO ALIMENTAR normal regular não aceitou	1	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	2	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	3	regular	não	não									
	4	regular	não	não									
	5	regular	não	não	não	não							
NÁUSEAS E VÔMITOS sim não	1	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
	2	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
	3	não	não	não									
	4	não	não	não									
	5	não	não	não	não	não							
ATIVIDADE FÍSICA normal regular regular inativo	1	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	2	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	3	normal	regular	inativo									
	4	normal	regular	inativo									
	5	normal	normal	regular	regular	inativo							
COLORAÇÃO NARIZ E ORELHAS normal hiperemia	1	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	2	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	3	normal	normal	normal									
	4	normal	hiperem	hiperem									
	5	normal	normal	normal	normal	hiperem							
ASPECTO DAS FEZES sólida pastosa líquida	1	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa
	2	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	pastosa	líquida	pastosa	pastosa	líquida	pastosa	líquida
	3	pastosa	líquida	líquida									
	4	pastosa	pastosa	líquida									
	5	pastosa	pastosa	líquida	líquida	líquida							
INCISÃO CIRÚRGICA boa hiperemia deiscência	1	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa
	2	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa	boa
	3	boa	boa	boa									
	4	boa	boa	boa									
	5	boa	boa	boa	boa	boa							
ASPECTO DA JEJUNOSTOMIA normal necrose	1	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	2	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
	3	normal	normal	normal									
	4	normal	normal	normal									
	5	normal	normal	normal	normal	normal							

Comentários: A aceitação alimentar nos grupos 3, 4 e 5 foi inadequada, avaliado pela quantidade de ração presente na vasilha na reposição; corroborada com a inatividade física dos animais desses grupos. À exceção do grupo 1 que apresentou fezes pastosas durante o período de observação, os animais pertencentes aos demais grupos apresentaram diarreia ao final do experimento. Não foram observadas náuseas e/ou vômitos ou qualquer alteração do aspecto da incisão cirúrgica e da jejunostomia.

3.2.2. Avaliação ponderal

A avaliação semanal do peso dos animais nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 estão representadas na figura 11 e tabela 19 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 20.

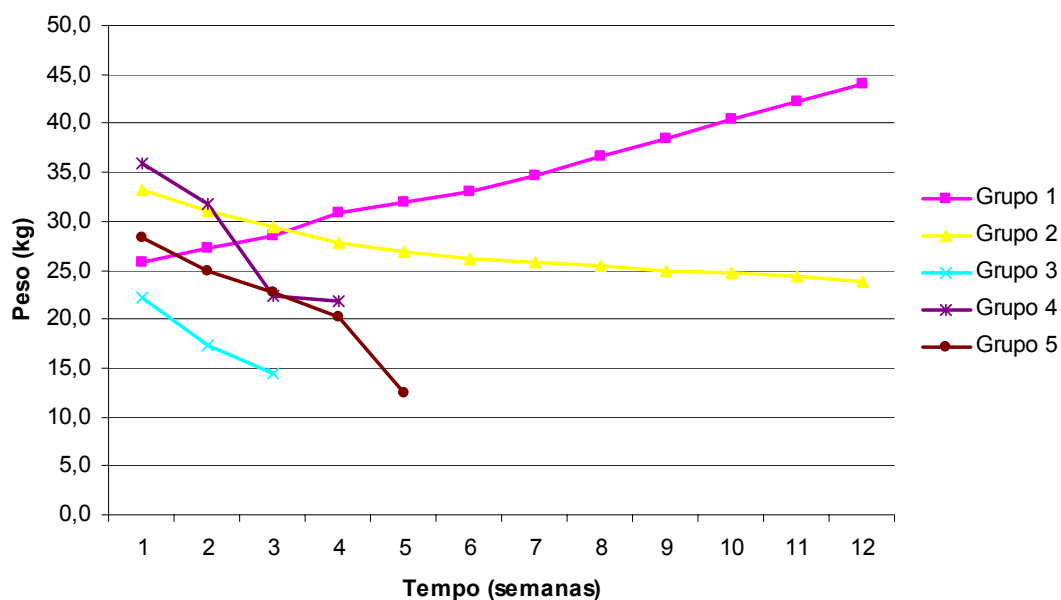


Figura 11. Médias dos pesos por grupo.

Tabela 19. Média e desvio padrão do peso dos animais nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1ª)	M2 (2ª)	M3 (3ª)	
G1	25,8 ± 6,9 a B	27,3 ± 8,6 a B	28,5 ± 9,5 a A	27,2 ± 8,0
G2	33,3 ± 12,1 a A	31,1 ± 11,4 a A	29,4 ± 10,5 a A	31,2 ± 10,8
G3	22,2 ± 3,0 a C	17,4 ± 2,4 ab C	14,5 ± 1,8 b C	18,0 ± 4,0
G4	36,0 ± 9,3 a A	31,8 ± 8,5 b A	22,4 ± 3,8 b B	31,3 ± 9,3
G5	28,3 ± 5,8 a AB	24,9 ± 4,2 b B	22,7 ± 5,0 b B	25,3 ± 5,2
Média Geral dos Momentos	29,3 ± 8,6	26,6 ± 8,4	24,0 ± 8,2	

Legenda: M1 (1ª semana), M2 (2ª semana) e M3 (3ª semana).

Comentário: Na avaliação dos animais pertencentes aos grupos G3, G4 e G5, houve uma diminuição estatisticamente significativa do peso entre M1 e M3 ($M1 > M3$, $p < 0,005$) e na 3ª semana (M3), quando comparados aos grupos G1 e G2 ($G1$ e $G2 > G4$ e $G5 > G3$, $p < 0,005$).

A avaliação semanal do peso dos animais nos grupos G1 e G2 está representada na Tabela 20.

Tabela 20. Média e desvio padrão do peso dos animais nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	25,8 ± 6,9 a D	33,3 ± 12,1 a A	29,5 ± 10,1
M2 (2 ^a)	27,3 ± 8,6 a CD	31,1 ± 11,4 a AB	29,2 ± 9,9
M3 (3 ^a)	28,5 ± 9,5 a CD	29,4 ± 10,5 a BC	28,9 ± 9,6
M4 (4 ^a)	30,8 ± 10,9 a CD	27,9 ± 10,9 a C	29,4 ± 10,5
M5 (5 ^a)	31,9 ± 11,4 a CD	26,8 ± 11,1 a C	29,4 ± 11,0
M6 (6 ^a)	33,1 ± 12,6 a CD	26,2 ± 10,3 a C	29,6 ± 11,5
M7 (7 ^a)	34,7 ± 12,7 a BC	25,9 ± 10,2 a CD	30,3 ± 11,9
M8 (8 ^a)	36,6 ± 13,0 a BC	25,4 ± 9,7 a CD	31,0 ± 12,4
M9 (9 ^a)	38,5 ± 14,0 a AB	24,9 ± 10,0 a CD	31,7 ± 13,6
M10 (10 ^a)	40,4 ± 14,6 a A	24,8 ± 10,1 b CD	32,6 ± 14,5
M11 (11 ^a)	42,3 ± 15,2 a A	24,3 ± 9,9 b DE	33,3 ± 15,4
M12 (12 ^a)	44,0 ± 16,3 a A	23,9 ± 9,6 b E	33,9 ± 16,5
Média Geral dos Grupos	34,5 ± 12,8	27,0 ± 10,1	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: A análise comparativa da variável peso foi realizada entre os grupos 1 e 2, uma vez que os mesmos permaneceram vivos durante todo período de avaliação. Os animais do grupo 1 evoluíram com ganho ponderal durante todo período de acompanhamento ($M1 < M12$, $p < 0,005$), enquanto os do G2 apresentaram perda ponderal progressiva ($M1 > M12$, $p < 0,005$), Figura 11 e Tabela 20. Na análise entre os grupos G1 e G2, a perda de peso foi estatisticamente significativa no grupo G2 quando comparado a G1 ($p < 0,005$) após a 10^a semana de acompanhamento.

3.3. Avaliação endoscópica da integridade do enxerto

Os aspectos endoscópicos do enxerto intestinal (jejuno) estão representados na Tabela 21 e nas Figuras 12, 13 e 14.

Tabela 21. Resultado da análise endoscópica do enxerto (jejuno) dos animais nos grupos 4 e 5.

Grupo	Porco	COLORAÇÃO DE MUCOSA					PREGAS DA MUCOSA					ULCERAÇÃO				
		(semanas)					(semanas)					(semanas)				
		1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a
4	1	Pálida					Diminuída					Sim				
	2	Pálida	•				Diminuída	•				Não	•			
	3	Normal	•				Normal	•				Não	•			
	4	•	Normal				•	Diminuída				•	Sim			
	5	Normal	Normal	•			Normal	Diminuída	•			Não	Não	•		
	6	•	Normal	•			•	Diminuída	•			•	Sim	•		
	7	Pálida	Pálida	•			Diminuída	Diminuída	•			Não	Sim	•		
5	1	•	Normal				•	Normal				•	Não			
	2	•	Normal	•			Normal	Normal	•			Não	Não	•		
	3	•	Normal	•			•	Normal	•			•	Não	•		
	4	•	•	•			•	•	•			•	•	•		
	5	•	Pálida	Normal	Normal	•	•	Diminuída	Diminuída	Normal	•	•	Não	Não	Não	•

Classificação: Coloração de mucosa (normal ou pálida), pregas da mucosa (normal, diminuída ou apagada) e presença de ulceração (sim ou não)

• Não coletado

Comentários: A presença de ulcerações, alteração nas pregas da mucosa e de sua coloração no Grupo 4 foi observada endoscopicamente em 57%, 71% e 43% dos animais, respectivamente e com aspecto endoscópico normal em todos os animais do Grupo 5 ao final da avaliação.



Figura 12. Mucosa normal.

Figura 13. Mucosa apagada

Figura 14. Mucosa ulcerada

3.4. Estudo histopatológico das biópsias

Os resultados da análise histopatológica das amostras obtidas do enxerto através da endoscopia e na necropsia dos animais dos grupos 4 e 5 estão representados na Tabela 22.

3.4.1. Biópsias obtidas do enxerto através da endoscopia.

Aspectos histológicos sugestivos de rejeição classificada como moderada (Grau2), que incluem a presença de infiltrado linfo-plasmocitário, criptites, presença de corpos apoptóticos, erosões focais na superfície mucosa, alterações da arquitetura da vilosidade e congestão vascular foram observados em todos os animais pertencentes ao grupo 4 entre a primeira e segunda semana de pós-operatório (Figura 15).

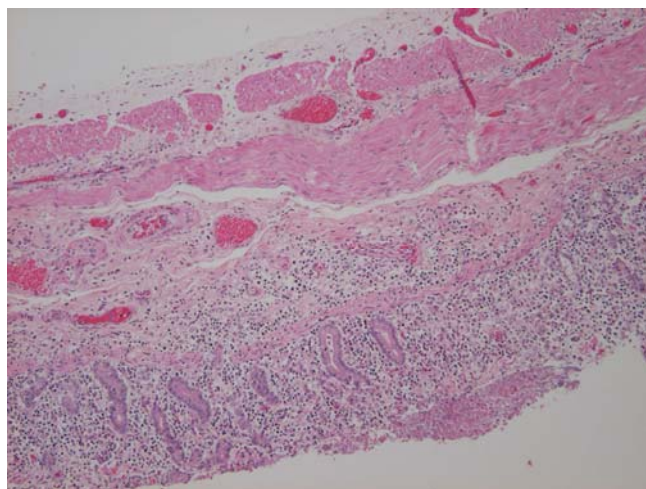


Figura 15. Rejeição celular aguda grau 2 (Moderada).

Já no grupo 5, a presença de rejeição celular aguda grave foi observada em apenas um animal (20%) no 14º dia de pós-operatório, caracterizado por intenso infiltrado linfo-plasmocitário, perda completa da arquitetura da vilosidade, apoptose e presença de exsudato fibrino-purulento (Figura 16). Contudo, biópsias posteriores obtidas neste animal, demonstraram a presença de rejeição indeterminada. Os demais animais desse grupo (80%) apresentaram aspectos sugestivos de rejeição indeterminada caracterizado por infiltrado linfo-plasmocitário de menor intensidade, congestão vascular e mucosa intacta, durante todo o período de acompanhamento (Figura 17).

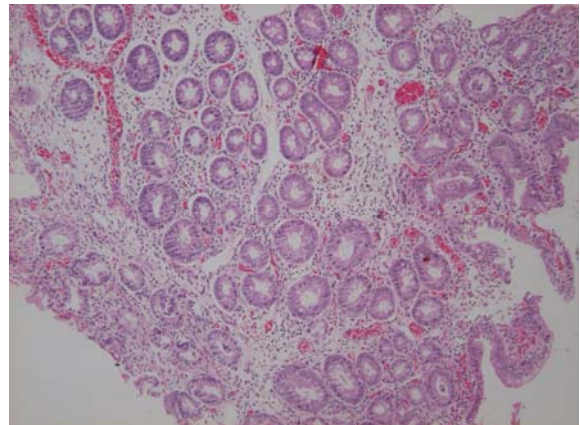
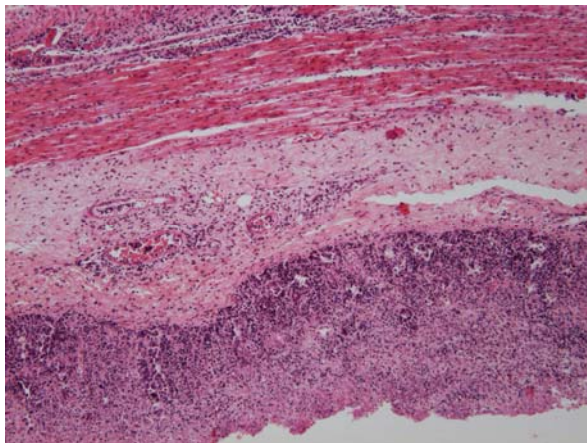


Figura 16. Rejeição celular aguda grau 3 (Grave). **Figura 17. Grau indeterminado.**

3.4.2. Biópsias obtidas do enxerto na necropsia.

A presença de rejeição celular aguda grave (Grau 3), caracterizado por intenso infiltrado linfo-plasmocitário, perda completa da arquitetura da vilosidade, apoptose e presença de exsudato fibrino-purulento foi observado em todos os animais pertencentes ao Grupo 4.

Já no grupo 5, 60% dos animais (n=3) apresentaram alterações histopatológicas inespecíficas classificadas como rejeição indeterminada; e os outros animais (n=2) apresentaram rejeição celular aguda leve e moderada respectivamente.

Tabela 22. Resultado da análise histopatológica das amostras obtidas dos enxertos através da endoscopia e necropsia dos animais dos grupos 4 e 5.

GRUPO	PORCO	BIÓPSIA (ORIGEM)	1ª SEMANA				2ª SEMANA				3ª SEMANA				4ª SEMANA				5ª SEMANA			
			DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO				DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO				DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO				DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO				DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO			
4	1	ENDOSCÓPICA	.	II	.	.																
		NECRÓPSIA	.	.	.	7ºPO																
		ENXERTO	.	.	.	III																
	2	ENDOSCÓPICA	.	.	.	III	.															
		NECRÓPSIA	8ºPO															
		ENXERTO	III															
	3	ENDOSCÓPICA	.	.	.	II	.	.														
		NECRÓPSIA	9ºPO															
		ENXERTO	III															
	4	ENDOSCÓPICA	II	.	III	.												
		NECRÓPSIA	14ºPO												
		ENXERTO	III												
	5	ENDOSCÓPICA	.	.	I	.	.	.	II	.	.											
		NECRÓPSIA	15ºPO											
		ENXERTO	III												
	6	ENDOSCÓPICA	II	.	.	.										
		NECRÓPSIA	20ºPO									
		ENXERTO	III									
	7	ENDOSCÓPICA	.	.	.	III	.	.	.	II	.	.	.									
		NECRÓPSIA	20ºPO									
		ENXERTO	III									
5	1	ENDOSCÓPICA	I	.	.													
		NECRÓPSIA	11ºPO													
		ENXERTO	II													
	2	ENDOSCÓPICA	IND	16ºPO								
		NECRÓPSIA	I								
		ENXERTO								
	3	ENDOSCÓPICA	O/ IND								
		NECRÓPSIA	16ºPO								
		ENXERTO	IND									
	4	ENDOSCÓPICA							
		NECRÓPSIA	21ºPO								
		ENXERTO	IND									
	5	ENDOSCÓPICA	III	.	.	.	IND	IND	.		
		NECRÓPSIA	31ºPO	
		ENXERTO	IND	

REJEIÇÃO: GRAU 0 INDETERMINADA GRAU 1 GRAU 2 GRAU 3 • não coletado

3.5. Avaliação laboratorial

A análise de cada variável estudada está representada em tabelas e gráficos com suas respectivas análises estatísticas e comentários.

3.5.1. Proteínas Totais

A avaliação semanal das proteínas totais nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 18 e Tabela 23. e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 24.

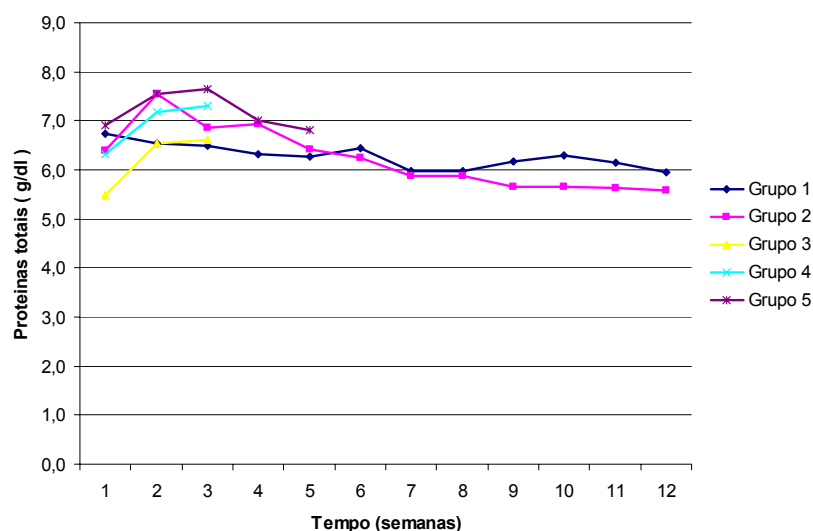


Figura 18. Médias dos valores de proteínas totais por grupo.

Tabela 23. Média e desvio-padrão referentes às proteínas totais (g/dl) em 3 momentos nos grupo.

Grupos	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	6,8 ± 0,4 a A	6,6 ± 0,5 a B	6,5 ± 0,4 a B	6,6 ± 0,4
G2	6,4 ± 0,5 b A	7,9 ± 0,6 a A	7,4 ± 0,8 a A	7,2 ± 0,9
G3	5,5 ± 0,5 b B	6,5 ± 0,6 a B	6,6 ± 0,8 a B	6,2 ± 0,8
G4	6,3 ± 0,6 b A	7,2 ± 0,7 a A	7,3 ± 0,5 a A	6,9 ± 0,7
G5	6,9 ± 0,3 a A	7,6 ± 0,3 a A	7,7 ± 0,1 a A	7,4 ± 0,4
Média Geral dos Momentos	6,4 ± 0,7	7,1 ± 0,8	7,0 ± 0,7	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 24. Média e desvio-padrão referentes às proteínas totais (g/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	6,8 ± 0,4 a A	6,4 ± 0,5 a C	6,6 ± 0,4
M2 (2 ^a)	6,6 ± 0,5 b A	7,9 ± 0,6 a A	7,2 ± 0,9
M3 (3 ^a)	6,5 ± 0,4 b A	7,4 ± 0,8 a AB	6,9 ± 0,7
M4 (4 ^a)	6,3 ± 0,5 a A	6,6 ± 0,5 a BC	6,5 ± 0,5
M5 (5 ^a)	6,3 ± 0,6 a A	6,4 ± 0,4 a C	6,3 ± 0,5
M6 (6 ^a)	6,4 ± 0,5 a A	6,2 ± 0,5 a CD	6,3 ± 0,5
M7 (7 ^a)	6,0 ± 0,4 a A	5,9 ± 0,6 a CD	5,9 ± 0,5
M8 (8 ^a)	6,0 ± 0,5 a A	5,9 ± 0,6 a CD	5,9 ± 0,5
M9 (9 ^a)	6,2 ± 0,4 a A	5,7 ± 0,6 a C	5,9 ± 0,6
M10 (10 ^a)	6,3 ± 0,3 a A	5,7 ± 0,8 a C	6,0 ± 0,7
M11 (11 ^a)	6,2 ± 0,4 a A	5,6 ± 0,6 a C	5,9 ± 0,6
M12 (12 ^a)	6,0 ± 0,3 a A	5,6 ± 0,7 b C	5,8 ± 0,6
Média geral dos grupos	6,3 ± 0,5	6,3 ± 0,9	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Na comparação entre todos os grupos, à exceção de G1 e G2 que apresentaram tendência à diminuição dos níveis de proteínas totais durante as 12 semanas (Tabela 24), todos os demais apresentaram aumento dos níveis entre M1 e M3, estatisticamente significativo ($p < 0,005$) em G2, G3 e G4 ($M1 < M3$). Figura 18, Tabela 23.

3.5.2. Albumina

A avaliação semanal da albumina nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 19 e tabela 25 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 26.

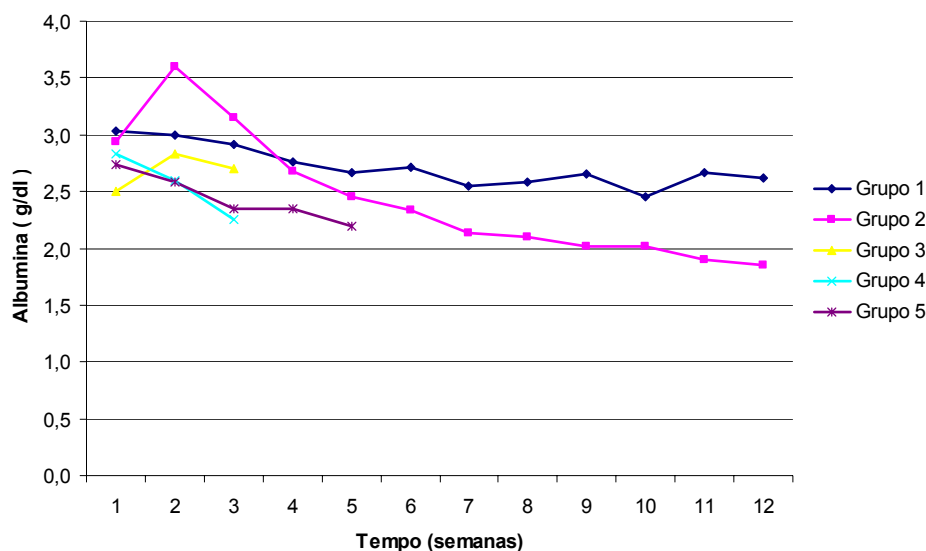


Figura 19. Médias de Albumina por grupo.

Tabela 25. Média e desvio-padrão referentes à albumina (g/dl) em 3 momentos nos grupo.

Grupo	Momentos (semanas)			Média geral dos grupos
	M1 (1ª)	M2 (2ª)	M3 (3ª)	
G1	3,0 ± 0,5 a A	3,0 ± 0,4 a B	2,9 ± 0,4 a A	3,0 ± 0,4
G2	2,9 ± 0,4 b AB	3,6 ± 0,2 a A	3,2 ± 0,5 ab A	3,2 ± 0,6
G3	2,5 ± 0,2 a B	2,8 ± 0,5 a B	2,7 ± 0,5 a AB	2,7 ± 0,4
G4	2,8 ± 0,3 a AB	2,6 ± 0,4 a B	2,3 ± 0,4 a B	2,6 ± 0,4
G5	2,7 ± 0,4 a AB	2,6 ± 0,2 a B	2,4 ± 0,2 a B	2,6 ± 0,3
Média geral dos momentos	2,8 ± 0,4	2,9 ± 0,5	2,7 ± 0,5	

Legenda: M1 (1ª semana), M2 (2ª semana) e M3 (3ª semana).

Tabela 26. Média e desvio-padrão referentes à albumina (g/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	3,0 ± 0,5 a A	2,9 ± 0,4 a B	3,0 ± 0,4
M2 (2 ^a)	3,0 ± 0,4 b A	3,6 ± 0,2 a A	3,3 ± 0,4
M3 (3 ^a)	2,9 ± 0,4 a AB	3,2 ± 0,5 a AB	3,0 ± 0,5
M4 (4 ^a)	2,8 ± 0,4 a AB	2,7 ± 0,4 a B	2,7 ± 0,3
M5 (5 ^a)	2,7 ± 0,3 a AB	2,5 ± 0,3 a B	2,6 ± 0,3
M6 (6 ^a)	2,7 ± 0,3 a AB	2,3 ± 0,4 a C	2,5 ± 0,4
M7 (7 ^a)	2,6 ± 0,2 a AB	2,1 ± 0,4 a C	2,3 ± 0,4
M8 (8 ^a)	2,6 ± 0,3 a AB	2,1 ± 0,5 a C	2,3 ± 0,5
M9 (9 ^a)	2,7 ± 0,3 a AB	2,0 ± 0,4 b C	2,3 ± 0,5
M10 (10 ^a)	2,5 ± 0,3 a B	2,0 ± 0,3 a C	2,2 ± 0,4
M11 (11 ^a)	2,7 ± 0,3 a AB	1,9 ± 0,3 b C	2,3 ± 0,5
M12 (12 ^a)	2,6 ± 0,3 a AB	1,9 ± 0,3 b C	2,2 ± 0,5
Média geral dos grupos	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,6	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Os níveis de albumina em G1 apresentaram tendência à diminuição entre o início (M1) e término da avaliação (M12). Figura 19 e Tabela 26, porém significativa em G2 ($p < 0,005$), provavelmente pela desnutrição crônica deste grupo. Na análise entre os grupos (Tabela 25), não ocorreram diferenças significativas entre os momentos para cada grupo. Houve diminuição significativa ($p < 0,005$) em M3 entre G4 e G5 quando comparado a G1 e G2. ($G4$ e $G5 < G1$ e $G2$).

3.5.3. Bilirrubina Total

A avaliação semanal da bilirrubina total nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 20 e Tabela 27, e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 28.

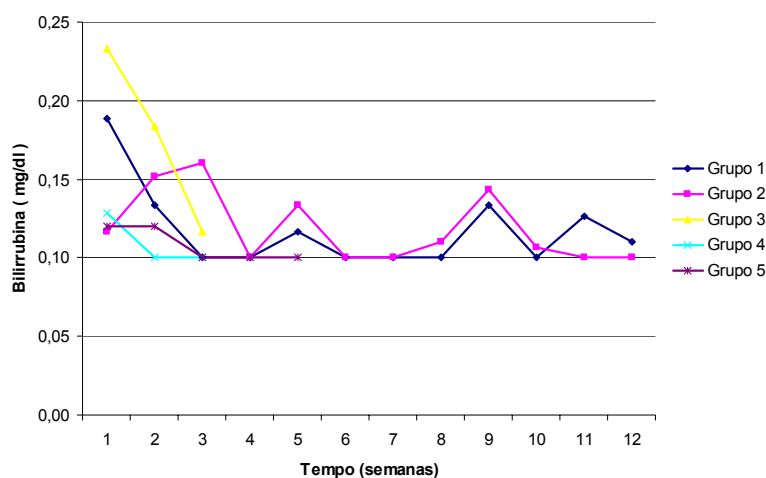


Figura 20. Médias dos valores de Bilirrubina total por grupo.

Tabela 27. Média e desvio-padrão referentes à bilirrubina (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média geral dos grupos
	M1 (1ª)	M2 (2ª)	M3 (3ª)	
G1	0,19 ± 0,17	0,13 ± 0,06	0,10 ± 0,00	0,14 ± 0,10
G2	0,12 ± 0,04	0,15 ± 0,10	0,16 ± 0,08	0,14 ± 0,05
G3	0,23 ± 0,19	0,18 ± 0,08	0,12 ± 0,04	0,18 ± 0,12
G4	0,13 ± 0,05	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,03
G5	0,12 ± 0,04	0,12 ± 0,04	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,04
Média geral dos momentos	0,16 ± 0,12	0,14 ± 0,07	0,12 ± 0,05	

Legenda: M1 (1ª semana), M2 (2ª semana) e M3 (3ª semana).

Tabela 28. Média e desvio-padrão referentes à bilirrubina (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1ª)	0,19 ± 0,17	0,12 ± 0,04	0,15 ± 0,12
M2 (2ª)	0,13 ± 0,06	0,15 ± 0,10	0,14 ± 0,07
M3 (3ª)	0,10 ± 0,00	0,16 ± 0,08	0,13 ± 0,06
M4 (4ª)	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00
M5 (5ª)	0,12 ± 0,04	0,13 ± 0,08	0,13 ± 0,06
M6 (6ª)	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00
M7 (7ª)	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00	0,10 ± 0,00
M8 (8ª)	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,02	0,11 ± 0,02
M9 (9ª)	0,13 ± 0,05	0,14 ± 0,08	0,14 ± 0,06
M10 (10ª)	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,02	0,10 ± 0,01
M11 (11ª)	0,13 ± 0,07	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,05
M12 (12ª)	0,11 ± 0,02	0,10 ± 0,00	0,11 ± 0,02
Média geral dos grupos	0,12 ± 0,06	0,12 ± 0,05	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos, entre momentos e nem houve efeito da interação grupos x momentos. Figura 20, Tabelas 27 e 28.

3.5.4. Colesterol Total

A avaliação semanal do colesterol total nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 21 e Tabela 29. e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 30.

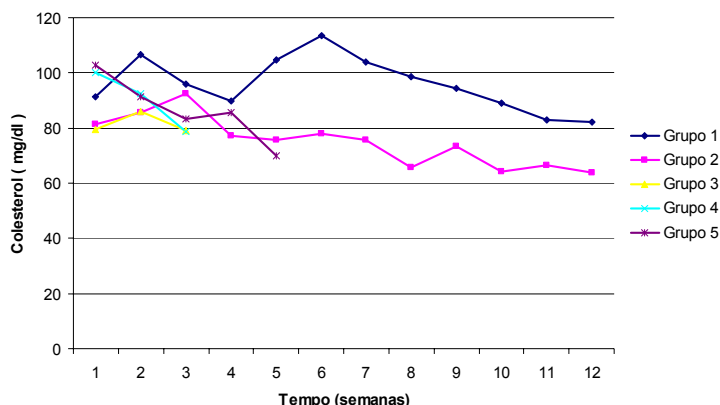


Figura 21. Médias dos valores de Colesterol total por grupo.

Tabela 29. Média e desvio-padrão referentes ao colesterol (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média geral dos grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	91,3 ± 6,4	106,5 ± 25,6	96,0 ± 23,5	97,9 ± 20,3
G2	81,3 ± 11,4	85,5 ± 21,7	92,5 ± 15,6	86,4 ± 22,8
G3	79,7 ± 15,4	86,0 ± 15,4	79,2 ± 20,7	81,6 ± 16,6
G4	100,3 ± 13,6	92,5 ± 12,2	78,8 ± 10,4	92,5 ± 14,5
G5	102,8 ± 18,9	91,2 ± 9,0	83,3 ± 9,3	93,1 ± 14,9
Média geral dos momentos	91,0 ± 15,8	92,4 ± 18,5	86,7 ± 18,0	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 30. Média e desvio-padrão referentes ao colesterol (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos	
	G1	G2		
M1 (1 ^a)	91,3 ± 6,4	81,3 ± 11,4	86,3 ± 10,2	AB
M2 (2 ^a)	106,5 ± 25,6	85,5 ± 21,7	96,0 ± 25,2	A
M3 (3 ^a)	96,0 ± 23,5	92,5 ± 15,6	94,3 ± 19,1	AB
M4 (4 ^a)	89,8 ± 22,2	77,3 ± 21,2	83,6 ± 21,7	AB
M5 (5 ^a)	104,8 ± 22,8	75,7 ± 17,3	90,3 ± 24,6	AB
M6 (6 ^a)	113,3 ± 15,1	77,8 ± 29,6	95,6 ± 29,1	A
M7 (7 ^a)	103,8 ± 16,7	75,5 ± 26,8	89,7 ± 25,9	AB
M8 (8 ^a)	98,7 ± 18,4	65,7 ± 21,9	82,2 ± 25,9	AB
M9 (9 ^a)	94,3 ± 16,9	73,5 ± 29,9	83,9 ± 25,6	AB
M10 (10 ^a)	89,0 ± 16,0	64,2 ± 20,1	76,6 ± 21,7	B
M11 (11 ^a)	82,8 ± 18,6	66,3 ± 26,9	74,6 ± 23,7	B
M12 (12 ^a)	82,2 ± 13,8	63,7 ± 25,1	72,9 ± 21,6	B
Média geral dos Grupos	96,1 ± 19,6 a	74,9 ± 22,8 b		

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Os níveis de colesterol apresentaram tendência a diminuição progressiva em G1 e G2 durante as 12 semanas de evolução (Figura 21 e Tabela 30), com a média em G2 estatisticamente menor ($p < 0,005$) quando comparada à G1 ($G2 < G1$). Não houve diferenças nos níveis na comparação entre os grupos. (Tabela 29).

3.5.5. Triglicérides

A avaliação semanal dos triglicérides nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 22 e Tabela 31, entre os grupos G1 e G2 na Tabela 32.

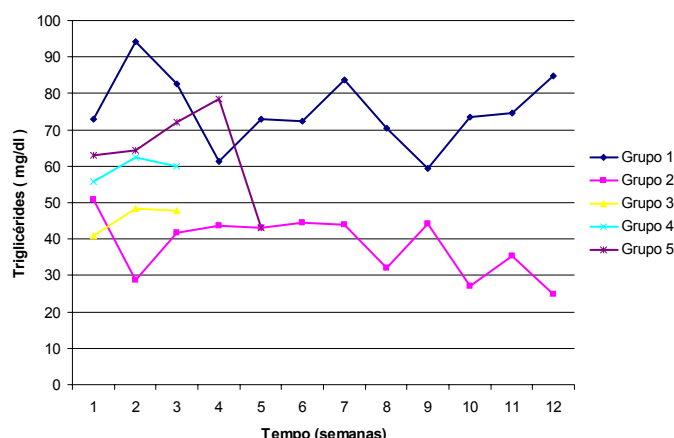


Figura 22. Média dos valores de Triglicérides por grupo.

Tabela 31. Média e desvio-padrão referentes aos triglicérides (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupos	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1ª)	M2 (2ª)	M3 (3ª)	
G1	72,8 ± 18,9	94,3 ± 46,4	82,7 ± 34,3	83,3 ± 34,1 A
G2	50,8 ± 24,8	28,8 ± 9,1	41,8 ± 8,4	40,5 ± 17,7 B
G3	40,8 ± 9,2	48,3 ± 11,8	47,7 ± 18,0	45,6 ± 13,2 B
G4	55,9 ± 19,7	62,3 ± 16,2	60,0 ± 14,1	59,1 ± 16,5 AB
G5	63,0 ± 18,3	64,4 ± 21,3	72,0 ± 20,8	66,1 ± 18,9 AB
Média Geral dos momentos	56,4 ± 20,7	59,5 ± 32,1	60,0 ± 25,5	

Legenda: M1 (1ª semana), M2 (2ª semana) e M3 (3ª semana).

Tabela 32. Média e desvio-padrão referentes aos triglicérides (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1ª)	72,8 ± 18,9	50,8 ± 24,8	61,8 ± 23,9
M2 (2ª)	94,3 ± 46,4	28,8 ± 9,1	61,6 ± 46,7
M3 (3ª)	82,7 ± 34,3	41,8 ± 8,4	62,3 ± 31,9
M4 (4ª)	61,3 ± 18,6	43,7 ± 28,8	52,5 ± 24,9
M5 (5ª)	72,8 ± 23,3	43,0 ± 24,9	57,9 ± 27,8
M6 (6ª)	72,3 ± 23,1	44,5 ± 25,7	58,4 ± 27,5
M7 (7ª)	83,7 ± 11,8	43,8 ± 30,0	63,8 ± 30,1
M8 (8ª)	70,3 ± 12,1	32,2 ± 22,7	51,3 ± 26,5
M9 (9ª)	59,3 ± 10,0	44,3 ± 43,7	51,8 ± 31,2
M10 (10ª)	73,5 ± 19,0	27,0 ± 14,4	50,3 ± 29,1
M11 (11ª)	74,7 ± 25,4	35,3 ± 28,0	55,0 ± 32,7
M12 (12ª)	84,8 ± 49,3	25,0 ± 17,5	54,9 ± 47,1
Média Geral dos Grupos	75,2 ± 26,8 a	38,4 ± 24,3 b	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Os níveis de triglicérides apresentaram tendência a diminuição progressiva em G2 durante as 12 semanas de evolução (Figura 22 e Tabela 32), com a média em G2 estatisticamente menor ($p < 0,005$) quando comparada à G1 ($G2 < G1$). Não houve diferenças nos níveis na comparação entre os grupos. (Tabela 31).

3.5.6. Uréia

A avaliação semanal da uréia nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 23 e Tabela 33 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 34.

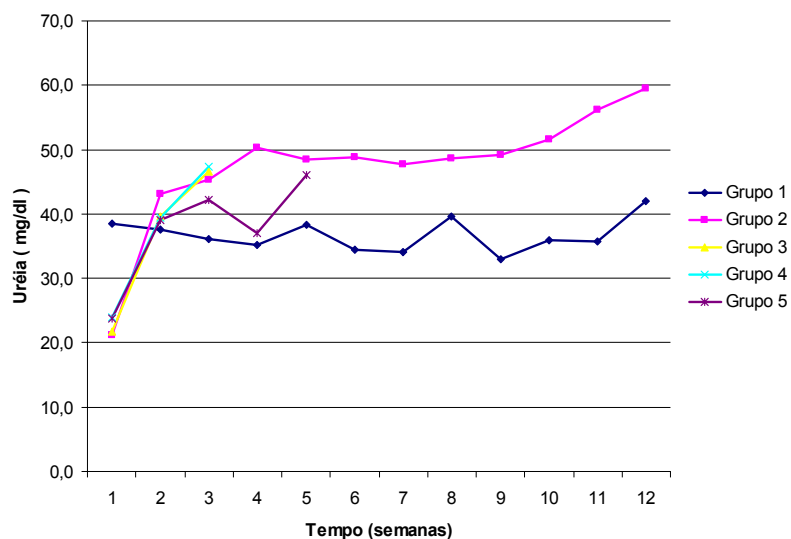


Figura 23. Média dos valores de Uréia por grupo.

Tabela 33. Média e desvio-padrão referentes à uréia (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	38,5 ± 4,4 a A	37,6 ± 9,4 a A	36,2 ± 6,5 a A	37,4 ± 6,7
G2	21,1 ± 5,0 b B	43,0 ± 20,0 a A	45,3 ± 5,3 a A	36,5 ± 16,1
G3	21,7 ± 9,0 b B	39,7 ± 11,4 a A	46,7 ± 1,6 a A	36,0 ± 17,1
G4	24,0 ± 9,4 a AB	39,4 ± 9,8 a A	47,4 ± 6,1 a A	34,9 ± 13,0
G5	23,7 ± 7,4 a AB	39,1 ± 8,7 a A	42,2 ± 4,9 a A	34,5 ± 10,8
Média Geral dos Momentos	25,8 ± 9,5	39,8 ± 11,9	43,3 ± 10,8	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 34. Média e desvio-padrão referentes à uréia (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	38,5 ± 4,4 a A	21,1 ± 5,0 a B	29,8 ± 10,2
M2 (2 ^a)	37,6 ± 9,4 a A	43,0 ± 20,0 a A	40,3 ± 15,2
M3 (3 ^a)	36,2 ± 6,5 a A	45,3 ± 5,3 a A	40,7 ± 7,4
M4 (4 ^a)	35,2 ± 7,5 a A	50,3 ± 4,8 a A	42,8 ± 9,9
M5 (5 ^a)	38,3 ± 14,7 a A	48,5 ± 3,1 a A	43,4 ± 11,5
M6 (6 ^a)	34,5 ± 12,0 a A	48,8 ± 3,0 a A	41,6 ± 11,2
M7 (7 ^a)	34,0 ± 6,8 a A	47,6 ± 8,7 a A	40,8 ± 10,3
M8 (8 ^a)	39,6 ± 15,5 a A	48,7 ± 5,5 a A	44,1 ± 12,1
M9 (9 ^a)	33,0 ± 12,8 a A	49,2 ± 13,2 a A	41,1 ± 15,0
M10 (10 ^a)	36,0 ± 7,9 a A	51,6 ± 14,2 a A	43,8 ± 13,7
M11 (11 ^a)	35,7 ± 6,2 b A	56,2 ± 19,0 a A	45,9 ± 17,2
M12 (12 ^a)	42,0 ± 17,2 b A	59,6 ± 18,6 a A	50,8 ± 19,4
Média Geral dos Grupos	36,7 ± 10,3	47,5 ± 14,2	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Os níveis de uréia aumentaram significativamente ($p < 0,005$) no G2 a partir de M2 ($M2 > M1$), com tendência a aumento progressivo até o final da avaliação. Os valores em M11 e M12 foram significativamente maiores ($p < 0,005$) em G2 quando comparado ao G1 ($G2 > G1$). Figura 23 e Tabelas 33 e 34. Na comparação entre os grupos, G2 e G3 apresentaram aumento significativo a partir de M2 e M3 em relação à M1 (Tabela 33).

3.5.7. Creatinina

A avaliação semanal da creatinina nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 24 e Tabela 35 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 36.

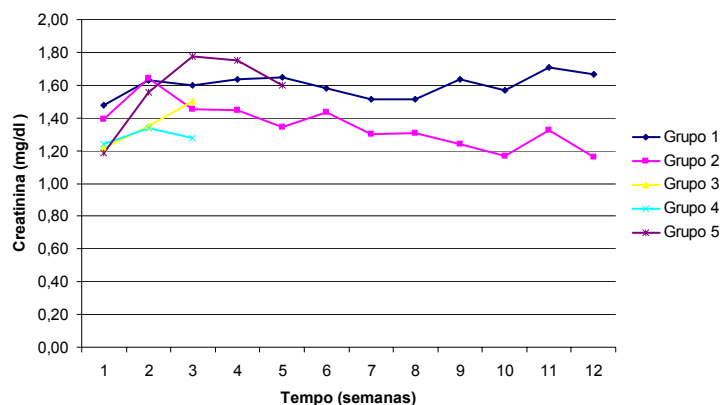


Figura 24. Média dos valores de Creatinina por grupo.

Tabela 35. Média e desvio-padrão referentes à creatinina (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média geral dos grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	1,48 ± 0,27	1,63 ± 0,26	1,60 ± 0,25	1,57 ± 0,25
G2	1,39 ± 0,26	1,64 ± 0,30	1,45 ± 0,32	1,50 ± 0,27
G3	1,22 ± 0,24	1,35 ± 0,24	1,50 ± 0,39	1,36 ± 0,31
G4	1,24 ± 0,30	1,34 ± 0,11	1,28 ± 0,21	1,28 ± 0,22
G5	1,18 ± 0,14	1,56 ± 0,21	1,78 ± 0,17	1,49 ± 0,30
Média geral dos momentos	1,30 ± 0,26	1,50 ± 0,26	1,52 ± 0,31	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 36. Média e desvio-padrão referentes à creatinina (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	1,48 ± 0,27	1,39 ± 0,26	1,43 ± 0,26
M2 (2 ^a)	1,63 ± 0,26	1,64 ± 0,30	1,64 ± 0,26
M3 (3 ^a)	1,60 ± 0,25	1,45 ± 0,32	1,53 ± 0,28
M4 (4 ^a)	1,63 ± 0,39	1,45 ± 0,27	1,54 ± 0,33
M5 (5 ^a)	1,65 ± 0,26	1,34 ± 0,21	1,50 ± 0,27
M6 (6 ^a)	1,58 ± 0,62	1,43 ± 0,26	1,51 ± 0,46
M7 (7 ^a)	1,52 ± 0,40	1,30 ± 0,26	1,41 ± 0,34
M8 (8 ^a)	1,52 ± 0,30	1,31 ± 0,21	1,41 ± 0,27
M9 (9 ^a)	1,63 ± 0,46	1,24 ± 0,27	1,44 ± 0,41
M10 (10 ^a)	1,57 ± 0,39	1,17 ± 0,23	1,37 ± 0,37
M11 (11 ^a)	1,71 ± 0,27	1,33 ± 0,25	1,52 ± 0,32
M12 (12 ^a)	1,67 ± 0,43	1,16 ± 0,20	1,42 ± 0,41
Média Geral dos Grupos	1,60 ± 0,35	1,35 ± 0,27	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos e momentos e nem houve efeito da interação grupos x momentos.

3.5.8. Glicemia

A avaliação semanal da glicemia nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 25 e Tabela 37 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 38.

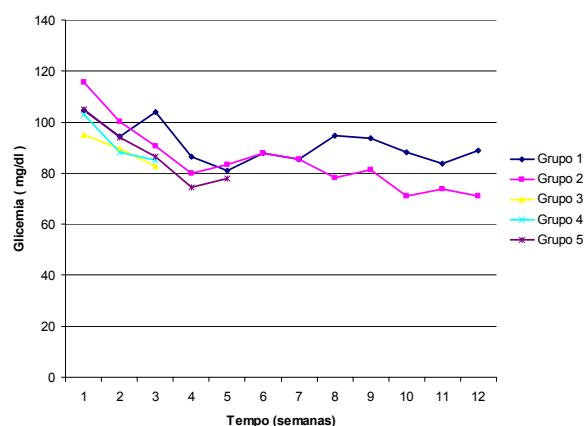


Figura 25. Média dos valores de Glicemia por grupo.

Tabela 37. Média e desvio-padrão referentes à glicemia (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	104,5 ± 21,7	94,3 ± 19,8	103,8 ± 15,9	100,9 ± 18,8
G2	115,7 ± 44,7	100,2 ± 14,5	90,5 ± 9,6	102,1 ± 21,8
G3	95,2 ± 20,7	89,7 ± 10,1	82,8 ± 25,2	89,2 ± 19,2
G4	102,9 ± 19,8	88,3 ± 7,2	85,2 ± 3,9	93,6 ± 15,2
G5	105,0 ± 19,8	94,0 ± 15,4	86,5 ± 7,4	95,8 ± 16,3
Média Geral dos Momentos	104,6 ± 26,1 a	93,3 ± 13,7 ab	90,4 ± 16,4 b	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 38. Média e desvio-padrão referentes à glicemia (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos	
	G1	G2		
M1 (1 ^a)	106,2 ± 23,8	113,3 ± 45,4	110,1 ± 34,0	A
M2 (2 ^a)	94,2 ± 22,2	96,2 ± 11,2	97,3 ± 16,8	AB
M3 (3 ^a)	104,8 ± 17,6	93,2 ± 9,3	97,2 ± 14,3	AB
M4 (4 ^a)	83,2 ± 10,8	85,3 ± 9,2	83,2 ± 10,0	B
M5 (5 ^a)	78,4 ± 7,9	89,0 ± 3,4	82,2 ± 10,2	B
M6 (6 ^a)	83,6 ± 3,3	93,5 ± 9,3	87,9 ± 9,0	BB
M7 (7 ^a)	83,8 ± 7,0	89,7 ± 7,9	85,3 ± 9,4	BB
M8 (8 ^a)	97,0 ± 28,9	82,8 ± 10,9	86,5 ± 22,4	BB
M9 (9 ^a)	95,0 ± 8,7	86,0 ± 6,0	87,5 ± 12,0	BB
M10 (10 ^a)	87,2 ± 7,9	74,7 ± 24,0	79,7 ± 18,1	B
M11 (11 ^a)	81,6 ± 6,8	78,7 ± 27,9	78,8 ± 19,7	B
M12 (12 ^a)	87,2 ± 10,5	76,3 ± 19,5	80,1 ± 16,1	B
Média Geral dos Grupos	90,2 ± 16,2	88,2 ± 20,3		

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Os níveis de glicose apresentaram tendência à diminuição progressiva em G1 e G2 entre M1 e M12. (Figura 25 e Tabela 38). Na comparação das médias gerais dos momentos, houve diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,005$) entre M3 e M1 ($M3 < M1$). Tabela 37.

3.5.9. Sódio

A avaliação semanal do sódio nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 26 e tabela 39 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 40.

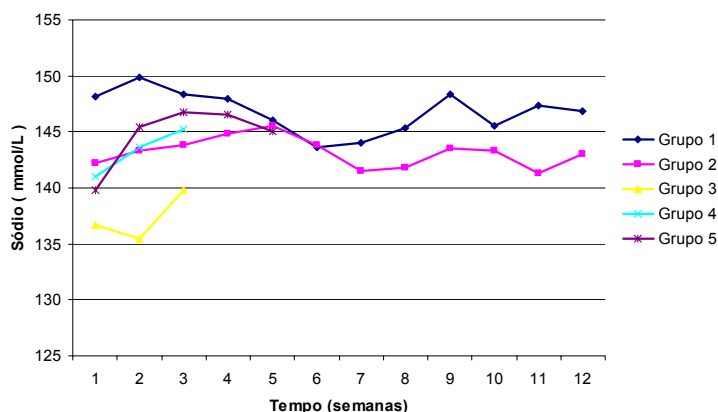


Figura 26. Média dos valores de Sódio por grupo.

Tabela 39. Média e desvio-padrão referentes ao sódio (mmol/L) em 3 momentos nos grupos.

Grupos	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos	
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)		
G1	148,2 ± 7,3	149,8 ± 3,7	148,3 ± 5,0	148,8 ± 5,3	A
G2	142,2 ± 4,8	143,3 ± 7,1	143,8 ± 6,0	143,1 ± 5,7	AB
G3	136,7 ± 1,5	135,5 ± 4,8	139,8 ± 8,8	137,3 ± 5,8	B
G4	141,0 ± 2,6	143,7 ± 3,9	145,3 ± 4,1	142,9 ± 3,7	AB
G5	139,8 ± 3,2	145,4 ± 4,6	146,8 ± 3,3	143,8 ± 4,7	AB
Média geral dos momentos	141,6 ± 5,6 b	143,5 ± 6,6 ab	144,6 ± 6,4 a		

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 40. Média e desvio-padrão referentes ao sódio (mmol/L) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	148,2 ± 7,3	142,2 ± 4,8	145,2 ± 6,7
M2 (2 ^a)	149,8 ± 3,7	143,3 ± 7,1	146,6 ± 6,4
M3 (3 ^a)	148,3 ± 5,0	143,8 ± 6,0	146,1 ± 5,8
M4 (4 ^a)	148,0 ± 5,9	144,8 ± 4,9	146,4 ± 5,4
M5 (5 ^a)	146,0 ± 2,8	145,5 ± 3,1	145,8 ± 2,8
M6 (6 ^a)	143,7 ± 6,0	143,8 ± 2,9	143,8 ± 4,5
M7 (7 ^a)	144,0 ± 5,1	141,5 ± 4,0	142,8 ± 4,6
M8 (8 ^a)	145,3 ± 3,9	141,8 ± 3,9	143,6 ± 4,1
M9 (9 ^a)	148,3 ± 4,7	143,5 ± 4,1	145,9 ± 4,9
M10 (10 ^a)	145,5 ± 2,7	143,3 ± 4,5	144,4 ± 3,8
M11 (11 ^a)	147,3 ± 1,9	141,3 ± 4,4	144,3 ± 4,5
M12 (12 ^a)	146,8 ± 2,0	143,0 ± 4,3	144,9 ± 3,8
Média Geral dos Grupos	146,8 ± 4,6 a	143,2 ± 4,4 b	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Na análise das médias gerais dos grupos G1 e G2, houve diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,005$) em G2 quando comparado a G1 ($G2 < G1$). Figura 26 Tabela 40 Na comparação das médias gerais dos momentos houve aumento estatisticamente significativo ($p < 0,005$) entre M3 e M1 ($M3 > M1$). Tabela 39

3.5.10. Potássio

A avaliação semanal do potássio nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 27 e Tabela 41 e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 42.

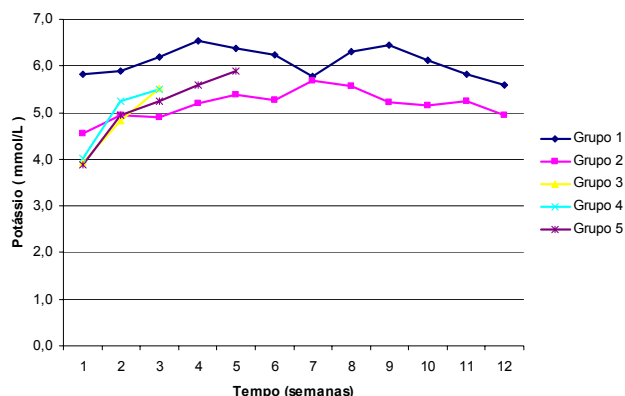


Figura 27. Média dos valores de Potássio por grupo.

Tabela 41. Média e desvio-padrão referentes ao potássio em 3 momentos nos grupos.

Grupo	Momentos (semanas)			Média Geral dos Grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	5,8 ± 0,9	5,9 ± 1,1	6,2 ± 0,9	6,0 ± 0,9 A
G2	4,6 ± 1,4	5,0 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,8 ± 1,0 B
G3	3,9 ± 0,3	4,8 ± 0,8	5,5 ± 0,4	4,8 ± 0,8 B
G4	4,0 ± 0,4	5,2 ± 0,6	5,5 ± 0,5	4,8 ± 0,8 B
G5	3,9 ± 0,4	4,9 ± 0,7	5,3 ± 0,3	4,7 ± 0,8 B
Média Geral dos Momentos	4,4 ± 1,1 b	5,2 ± 0,9 a	5,5 ± 0,8 a	

Legenda: M1 (1^a semana), M2 (2^a semana) e M3 (3^a semana).

Tabela 42. Média e desvio-padrão referentes ao potássio (mmol/L) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	5,8 ± 0,9	4,6 ± 1,4	5,2 ± 1,3
M2 (2 ^a)	5,9 ± 1,1	5,0 ± 0,9	5,4 ± 1,1
M3 (3 ^a)	6,2 ± 0,9	4,9 ± 0,9	5,6 ± 1,1
M4 (4 ^a)	6,5 ± 0,9	5,2 ± 0,4	5,9 ± 0,9
M5 (5 ^a)	6,4 ± 0,5	5,4 ± 0,7	5,9 ± 0,8
M6 (6 ^a)	6,2 ± 0,9	5,3 ± 0,4	5,8 ± 0,8
M7 (7 ^a)	5,8 ± 0,5	5,7 ± 0,8	5,7 ± 0,6
M8 (8 ^a)	6,3 ± 0,2	5,6 ± 0,4	5,9 ± 0,5
M9 (9 ^a)	6,5 ± 0,6	5,2 ± 0,4	5,8 ± 0,8
M10 (10 ^a)	6,1 ± 0,5	5,2 ± 0,6	5,6 ± 0,7
M11 (11 ^a)	5,8 ± 0,5	5,3 ± 1,0	5,5 ± 0,8
M12 (12 ^a)	5,6 ± 0,7	5,0 ± 0,5	5,3 ± 0,7
Média geral dos grupos	6,1 ± 0,7 a	5,2 ± 0,8 b	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Na análise das médias gerais dos grupos G1 e G2, houve diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,005$) em G2 quando comparado a G1 ($G2 < G1$). Figura 27 Tabela 42 Na comparação das médias gerais dos momentos houve aumento estatisticamente significativo ($p < 0,005$) entre M2 e M3 quando comparados à M1 ($M2$ e $M3 > M1$). Tabela 41.

3.5.11. Cálcio

A avaliação semanal do cálcio nos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada na Figura 28 e Tabela 43. e entre os grupos G1 e G2 na Tabela 44.

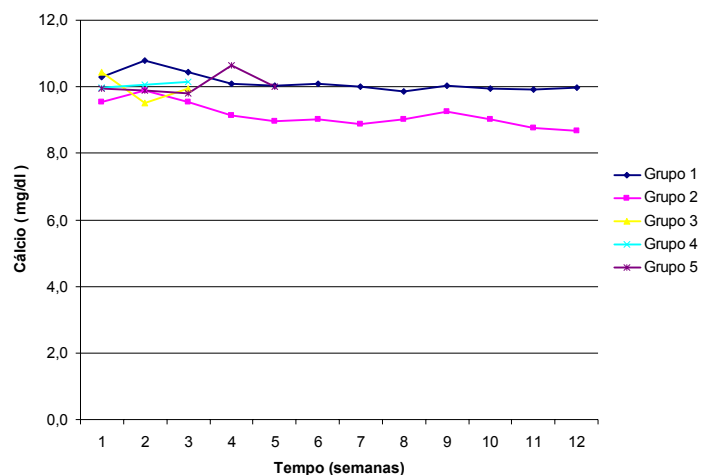


Figura 28. Média dos valores de Cálcio por grupo.

Tabela 43. Média e desvio-padrão referentes ao cálcio (mg/dl) em 3 momentos nos grupos.

Grupos	Momentos (semanas)			Média geral dos grupos
	M1 (1 ^a)	M2 (2 ^a)	M3 (3 ^a)	
G1	10,3 ± 1,1	10,8 ± 0,6	10,5 ± 0,5	10,5 ± 0,8
G2	9,5 ± 0,3	9,9 ± 0,5	9,5 ± 0,7	9,7 ± 0,7
G3	10,4 ± 1,3	9,5 ± 0,9	9,9 ± 0,7	10,0 ± 1,0
G4	10,0 ± 1,0	10,1 ± 0,8	10,2 ± 0,7	10,0 ± 0,8
G5	9,9 ± 1,2	9,9 ± 0,8	9,8 ± 0,8	9,9 ± 0,9
Média geral dos momentos	10,0 ± 1,0	10,0 ± 0,8	10,0 ± 0,7	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Tabela 44. Média e desvio-padrão referentes ao cálcio (mg/dl) em 12 momentos nos grupos 1 e 2.

Momentos (Semanas)	Grupo		Média Geral dos Momentos
	G1	G2	
M1 (1 ^a)	10,3 ± 1,1	9,5 ± 0,3	9,9 ± 0,9
M2 (2 ^a)	10,8 ± 0,6	9,9 ± 0,5	10,3 ± 0,7
M3 (3 ^a)	10,5 ± 0,5	9,5 ± 0,7	10,0 ± 0,8
M4 (4 ^a)	10,1 ± 0,7	9,2 ± 0,6	9,6 ± 0,8
M5 (5 ^a)	10,0 ± 0,5	9,0 ± 0,6	9,5 ± 0,8
M6 (6 ^a)	10,1 ± 0,6	9,0 ± 0,8	9,6 ± 0,9
M7 (7 ^a)	10,0 ± 0,4	8,9 ± 0,7	9,4 ± 0,8
M8 (8 ^a)	9,9 ± 0,5	9,0 ± 0,6	9,4 ± 0,7
M9 (9 ^a)	10,0 ± 0,8	9,3 ± 0,7	9,6 ± 0,9
M10 (10 ^a)	9,9 ± 0,9	9,0 ± 0,7	9,5 ± 0,9
M11 (11 ^a)	9,9 ± 0,7	8,8 ± 0,8	9,3 ± 0,9
M12 (12 ^a)	10,0 ± 0,6	8,7 ± 0,8	9,3 ± 0,9
Média geral dos grupos	10,1 ± 0,7	9,1 ± 0,7	

Legenda: M x: semana x de avaliação.

Comentários: Não houve diferença estatisticamente significativa entre grupos, entre momentos e nem houve efeito da interação grupos x momentos.

3.5.12. Nível sérico do Tacrolimo.

Os resultados das dosagens séricas do tacrolimo nos animais do grupo 5 estão representados na Tabela 45.

Tabela 45. Valores obtidos de dosagens de Tacrolimo sérico (em ng/ml) e da contagem de leucócitos (em /mm³) nos animais do Grupo 5.

DIAS DE PÓS-OPERATÓRIO																						
PORCO		1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	21	22	27	30	31	35
		1	Tacrolimo	•	•	•	•	5,2	•	•	8,6	•	†									
Leucócitos	•		•	•	•	11.600	•	•	10.000	•	†											
2	Tacrolimo	•	4,6	•	•	8,4	•	•	18,1	•	•	•	>30	•	•	†						
	Leucócitos	•	12.700	•	•	10.800	•	•	29.600	•	•	•	•	•	•	†						
3	Tacrolimo	4,1	•	8,4	•	•	10	•	•	15,3	•	•	•	20	•	†						
	Leucócitos	•	•	9.400	•	•	9800	•	•	12.900	•	•	•	17.000	•	†						
4	Tacrolimo	5,1	•	•	6,9	•	•	11,2	•	•	•	18,4	•	•	25	•	†					
	Leucócitos	12.300	•	•	7.800	•	•	15.000	•	•	•	23.00	•	•	28.900	•	†					
5	Tacrolimo	•	5,8	•	•	•	•	•	7,1	•	•	•	7,1	•	9,5	•	•	22,7	18,6	23,9	†	
	Leucócitos	•	8.000	•	•	•	•	•	11.500	•	•	•	9.900	•	11.800	•	•	21.400	15.900	26.700	†	

LEGENDA

† ÓBITO

• SEM DOSAGEM

Comentário: A dose administrada de Tacrolimo foi ajustada para a manutenção dos níveis séricos entre 15 e 20 ng/ml. Com exceção do animal nº1 que apresentou níveis de 8,6 ng/ml, houve tendência ao aumento progressivo dos níveis em todos os outros animais do grupo, atingindo valores entre 20 e 30 ng/ml no período que antecedeu ao óbito dos animais.

3.6. Análise de sobrevida

A análise de sobrevida cumulativa dos animais dos grupos G1, G2, G3, G4 e G5 está representada nas Figuras 29, 30 e 31.

3.6.1. Sobrevida cumulativa nos grupos 1, 2, 3, 4 e 5.

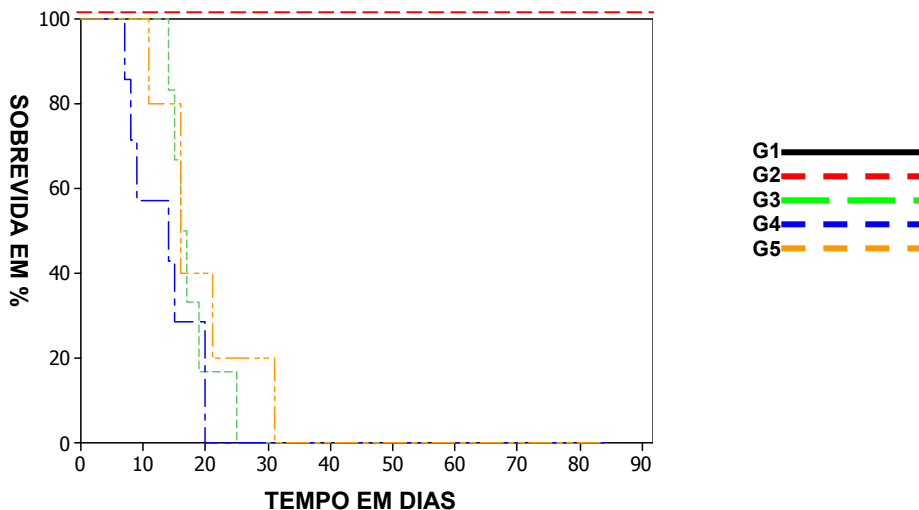


Figura 29- Curva de Kaplan-Meier dos grupos 1, 2, 3, 4 e 5.

Comentários: A sobrevida cumulativa entre os grupos G1 e G2 (> 80 dias) foi significativamente maior ($p < 0,005$) quando comparados aos grupos G3, G4 e G5, que sobreviveram em média 3 semanas.

3.6.2. Sobrevida cumulativa nos grupos 1, 2 e 3.

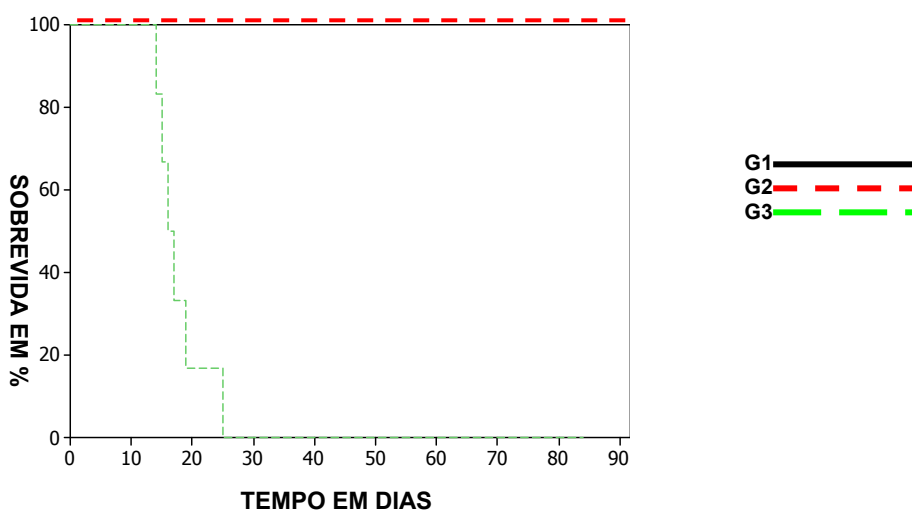


Figura 30- Curva de Kaplan-Meier dos grupos 1, 2 e 3.

Comentários: A sobrevida cumulativa entre os grupos G1, G2 (> 80 dias) foi significativamente maior ($p < 0,005$) quando comparados ao grupo G3 (<30 dias).

3.6.3. Sobrevida cumulativa nos grupos 4 e 5.

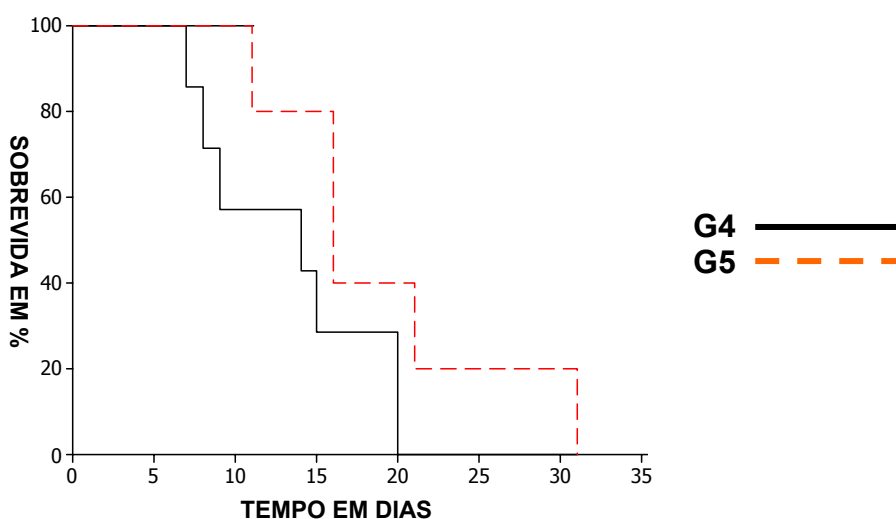


Figura 31 - Curva de Kaplan-Meier dos grupos 4 e 5.

Comentários: A sobrevida aos 7, 14, 21, 28 e 35 dias dos animais no grupo G4 foi de 100% (n=7), 42,8% (n=3), 0%, 0% e 0% e no grupo G5 de 100% (n=5), 80% (n=4), 40% (n=2), 20% (n=1) e 0%, respectivamente. A análise da sobrevida cumulativa entre G4 e G5 não foi estatisticamente significativa ($p=0,114$).

3.7. Sacrifício dos animais

Os animais pertencentes aos grupos 1 e 2 foram sacrificados após o término do período de acompanhamento (12 semanas) e os do grupo 3 por atingirem os critérios de sacrifício entre a 3ª e 4ª semana. Já os animais pertencentes aos grupos 4 e 5, evoluíram a óbito em consequência de rejeição aguda grave e por complicações relacionadas à imunossupressão respectivamente.

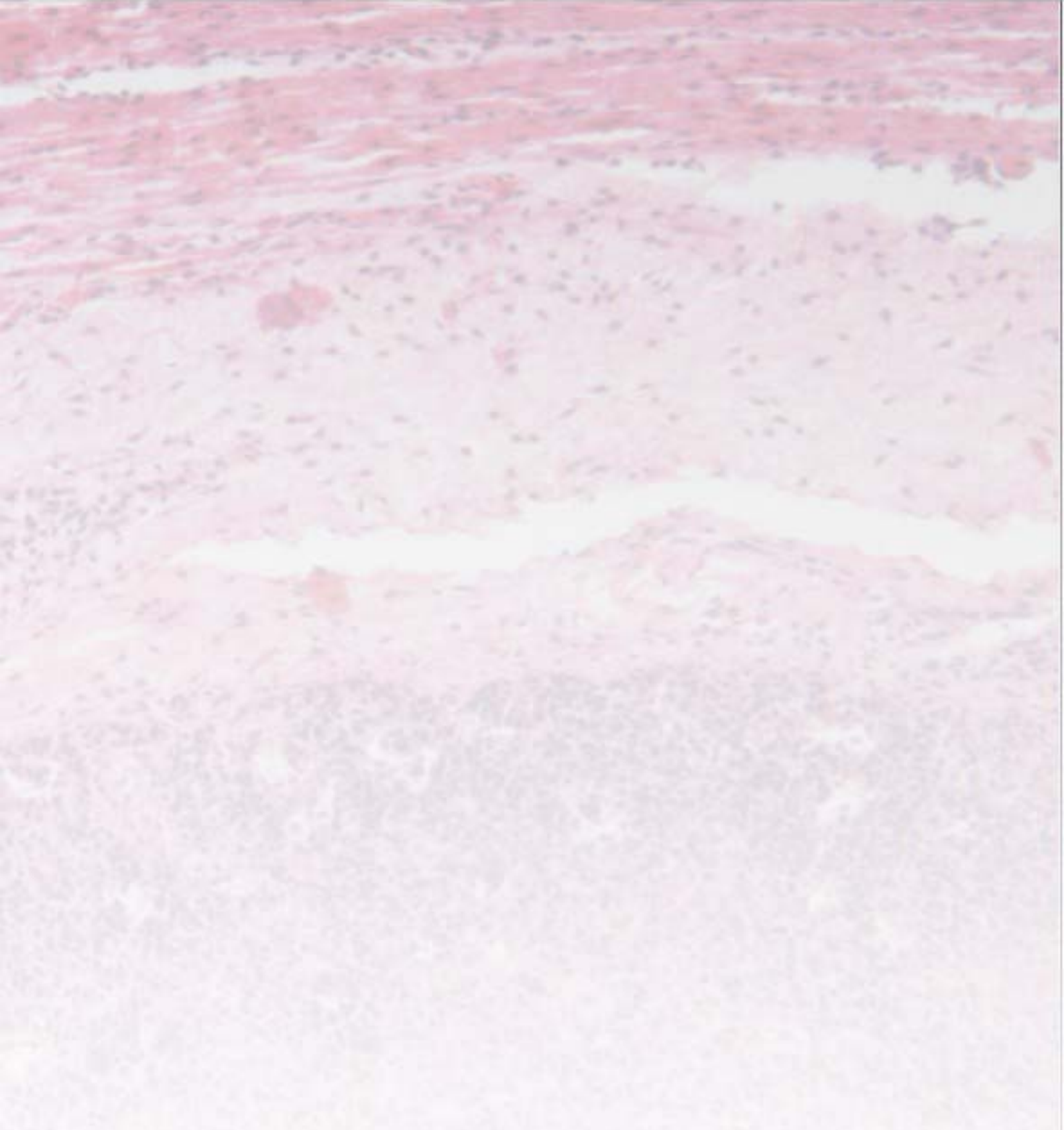
3.7.1. Achados de necropsia.

Não foram encontradas alterações macroscópicas significativas à necropsia dos animais pertencentes a G1, G2 e G3.

Na necropsia dos animais pertencentes ao grupo 4 foi observada a presença de aderências firmes entre alças, formando um conglomerado único correspondente ao enxerto transplantado em 85,7% (n=6) dos animais. As anastomoses intestinais e vasculares (arteriais e venosas) encontravam-se pérvias em todos os animais bem como não foram encontradas coleções líquidas na cavidade peritoneal e pleural.

Não foram observadas alterações macroscópicas significativas nos órgãos da cavidade abdominal em 4 animais pertencentes ao grupo 5. Um animal desse grupo

evoluiu a óbito por obstrução intestinal decorrente de invaginação íleo-ileal. Na avaliação da cavidade torácica, aspectos sugestivos de condensação pulmonar (“hepatização”) foram encontrados em 60% dos animais neste grupo. As anastomoses intestinais e vasculares (arteriais e venosas) encontravam-se pérvias em todos os animais bem como não foram encontradas coleções líquidas na cavidade peritoneal e pleural.



Discussão

4. Discussão

4.1. Quanto aos animais utilizados

Estudos realizados em roedores submetidos à ressecção intestinais extensas e/ou transplante intestinal mostraram dificuldades em se estabelecer correlações com o que ocorre em situações clínicas em humanos, que os tornou esse modelo experimental inadequado. Entre as principais vantagens da utilização de roedores podem ser salientadas o fato de serem de pequeno porte, fácil manuseio e acondicionamento, metabolismo acelerado, baixo custo em comparação com outros animais, apresentar aceitação ética universal em pesquisa experimental e útil nos estudos básicos envolvendo fisiologia, farmacologia e imunologia nos transplantes (Welters et al., 2001; Vanderhoof et al., 1988; Gu et al., 2001; Murase et al., 1991).

O modelo canino também foi amplamente utilizado em pesquisas médicas (Yoshimi et al., 1991); mas recentemente, os comitês de ética de vários países, inclusive o Brasil, instituíram leis de proteção para o seu uso. Desta forma, os trabalhos com cães passaram a se limitar ao uso de raças criadas em biotérios, por exemplo, a raça Beagle. Com isso, os custos se elevaram, inviabilizando sua utilização em pesquisas experimentais.

Primatas não-humanos representam um modelo fisiologicamente similar ao homem, mas sua manutenção e utilização têm sido criticadas em discussões de ética em pesquisa animal. Além disso, a produção é escassa e demorada, pois cada fêmea gera um único animal. (Dean et al., 2003).

O **modelo porcino** surgiu como o animal de escolha devido a inúmeras vantagens à pesquisa em relação aos outros animais.

Dentre estas podemos destacar: ser de médio porte; ideal para os modelos pré-clínicos; facilidade de aquisição (usado como alimento pela maioria dos povos); preço acessível; criação rápida (gestação de 120 dias, com produção de até 12 animais por fêmea) e difundida em vários países (Dean et al., 2003). Outros pontos positivos são a docilidade e a facilidade para serem adestrados, o que permite melhor manejo e segurança em um centro de pesquisa e facilidade nas coletas de amostras laboratoriais (Almond, 1996).

Além disso, as características imunológicas e fisiológicas dos porcos são semelhantes aos humanos (Miller & Ullrey, 1987). Além disso, os suínos são considerados como provável fonte para os xenotransplante.

Por isso, porcos foram utilizados como modelo pré-clínico nesta pesquisa para avaliação das ressecções e transplantes intestinais.

4.2. Quanto à técnica utilizada

4.2.1. Anestesia

A anestesia em porcos exige uma série de cuidados, principalmente nas cirurgias de longa duração ou mais invasivas.

Neste estudo, inúmeros óbitos ocorreram na execução do projeto piloto, devido às dificuldades técnicas da manutenção da estabilidade hemodinâmica do receptor durante a cirurgia, principalmente no período pós-reperfusão do enxerto intestinal.

As considerações e ponderações após cada perda fizeram-nos chegar ao modelo anestésico utilizado, e cada variável de monitoramento acrescido mostrou-nos que o rigor no controle anestésico neste modelo experimental deveria seguir os mesmos da anestesia em humanos.

O jejum prolongado (acima de 6 horas) nesses animais provoca desidratação grave, sendo necessária uma hidratação intravenosa mais vigorosa durante a indução anestésica associado com os cuidados para evitar-se a hipotermia, visto que os usos de substâncias alcoólicas na pele dos animais para a preparação cirúrgica e a pequena pelagem dos mesmos aumentam as perdas por vasodilatação local.

Com isso, os cuidados pré-operatórios são fundamentais para o início da cirurgia em melhores condições.

As avaliações peri-operatórias dos parâmetros hemodinâmicos e metabólicos dos animais submetidos ao transplante de intestino delgado, principalmente no período pós-reperfusão do enxerto, exigem uma rápida correção dessas alterações, tendo em vista que podem comprometer a sobrevida do enxerto e dos animais.

A hipotensão e a acidose metabólica pós-reperfusão foram os principais distúrbios encontrados em nosso estudo, também observados por Siniscalchi et al., 2006, provavelmente causada por fenômenos cardiovasculares decorrentes dos distúrbios metabólicos da reperfusão (Kalpokas et al., 1989).

Já as alterações metabólicas que ocorrem no transplante de intestino delgado são resultantes das repercussões sistêmicas da reperfusão do enxerto, e relacionados com o tempo de isquemia e de preservação do mesmo.

A redução do pH e do bicarbonato após 10 minutos da revascularização do enxerto caracterizou o quadro de acidose metabólica nesta fase, que pode ser acompanhada por hipercapnia (Siniscachi et al., 2006).

Entretanto, nos animais estudados não foram observadas alterações graves da PaCO₂ após reperfusão do enxerto, talvez pelo controle rigoroso da ventilação mecânica, que permitiu a manutenção dos valores da PaCO₂ dentro dos limites da normalidade.

Além dos óbitos ocorridos até a padronização anestésica neste estudo, inúmeras perdas ocorreram no pós-operatório imediato, causado por distúrbios como acidose metabólica, hipotermia e hipotensão refratária.

Entre as alterações hidroeletrólíticas observadas na revascularização do enxerto, a hiperpotassemia foi o distúrbio mais acentuado, provavelmente pela liberação de produtos resultantes do metabolismo celular do enxerto intestinal preservado e reperfundido, associado à acidose metabólica sistêmica com conseqüente liberação do potássio intracelular.

Após a compreensão e controle rigoroso dos fenômenos envolvidos no trauma anestésico e cirúrgico, conseguiu-se uma melhor sobrevida durante e após a cirurgia.

4.2.2. Quanto à indução da Síndrome do intestino curto

A Síndrome do intestino curto vem sendo exaustivamente estudada experimentalmente, pela alta mortalidade em pacientes submetidos a ressecções extensas. Estes estudos permitiram uma melhor compreensão da fisiopatologia das alterações que ocorrem nesta condição clínica, como também procurou-se estabelecer um limite de ressecção intestinal compatível com a readaptação funcional e conseqüente autonomia nutricional.

A ressecção de mais de 70% de intestino delgado foi estabelecida experimentalmente como o limite para a ressecção que reproduziria a síndrome de intestino curto (Shanbhogue et al., 1994; Printz et al., 1997).

Neste estudo, a síndrome de intestino curto se desenvolveu nos porcos do Grupo 2, submetidos à ressecção total de intestino delgado e não no grupo com 80% de ressecção, como o observado por outros autores (Weale et al., 2005).

O grupo 1 recuperou a autonomia nutricional após 4 semanas de acompanhamento, denotando a alta capacidade do intestino em se adaptar a uma situação desfavorável, como clinicamente pode ser observado nos pacientes submetidos a ressecções intestinais extensas.

Com base nas variáveis estudadas, concluiu-se que ressecções de até 80% do intestino delgado em porcos não foram capazes de induzir a Síndrome do intestino curto, uma vez que os animais apresentaram evolução ponderal semelhante aos porcos normais não operados (grupo controle de peso).

Ressalta-se que o peso é, sem dúvida, a variável mais importante neste estudo, conforme pode ser observado no gráfico relativo a esta variável, confirmado pelas análises estatísticas.

Já as ressecções intestinais que incluíram a válvula íleo-cecal (G3) induziram a forma mais grave da Síndrome do intestino curto. A alta mortalidade neste grupo (3 semanas), não permitiu uma melhor compreensão das repercussões clínicas desse tipo de ressecção, visto que não foi o objetivo deste estudo o aporte nutricional parenteral para correção dos distúrbios observados.

A preservação da válvula íleo-cecal nas grandes ressecções intestinais promove uma lentificação do trânsito intestinal e conseqüentemente um maior tempo de contato dos nutrientes com a mucosa absorptiva do intestino delgado. Porém, a exata compreensão de seu papel e dos mecanismos envolvidos na adaptação intestinal ainda é desconhecida (Collins et al., 1996; Georgeson et al., 1994).

A avaliação dos três grupos submetidos à ressecção intestinal (G1, G2 e G3) permitiu diferenciar o comportamento adaptativo entre os mesmos ao longo de 84 dias (12 semanas). O grupo 1 retomou a curva de crescimento após o trauma cirúrgico, tendo-se adaptado a nova condição, com retorno da autonomia nutricional à semelhança dos porcos do grupo controle de peso.

O grupo 2 apresentou-se como o modelo ideal de síndrome de intestino curto “crônico”, com perda ponderal lenta e gradativa, tendo atingido os critérios de sacrifício após 3 meses.

O grupo 3 apresentou a forma mais grave da Síndrome de intestino curto, com repercussões clínicas semelhantes aos dos pacientes submetidos a ressecções

extensas com perda de válvula íleo-cecal e que poderíamos denominar de Síndrome de intestino curto “agudo” ou intestino ultracurto (Bueno et al., 2001; Vanderhoof et al., 1997; Ziegler et al., 1997).

4.2.3. Quanto ao transplante intestinal

Várias técnicas cirúrgicas são descritas para a realização de transplante de intestino delgado em animais de experimentação. O transplante intestinal heterotópico ou auxiliar (sem remoção do intestino nativo) permite uma maior sobrevivência dos receptores, uma vez que os mesmos não dependem do intestino transplantado para a absorção, são de fácil remoção durante os processos isquêmicos, sem comprometer a sobrevivência do receptor. A maior sobrevivência neste modelo permite a realização de estudos das fases terminais do processo de rejeição (Kaneko, 1996).

Já o transplante intestinal ortotópico, realizado em etapa única tal qual realizado neste estudo, é semelhante ao empregado em situações clínicas, e permite melhora da função da barreira mucosa pela presença de nutrientes. Apesar da maior facilidade em sua execução, confere maiores riscos de complicações mecânicas no pós-operatório precoce. (Kaneko, 1996; Chan et al., 2000).

Com relação à realização de estomias, a opção pela realização da jejunostomia em alça intestinal exclusiva e não da ileostomia, a semelhança do proposto por Chan et al., 2000, se deveu ao fato de diminuir a mortalidade pós-operatória decorrente da excessiva perda de líquidos provenientes do trânsito intestinal. Além disso, permitiu um fácil acesso para a realização de exames endoscópicos para monitoramento do enxerto e obtenção de biópsias.

Com relação à drenagem venosa do enxerto transplantado, optou-se pela drenagem venosa portal por razões fisiológicas e pela facilidade técnica, não havendo necessidade de uma grande extensão de pedículo venoso do enxerto intestinal. (Allessiani et al., 1994).

4.2.4. Quanto aos cuidados pós-operatórios

Os cuidados no período pós-operatório foram relacionados com o tempo cirúrgico, procedimento realizado e complicações clínicas inerentes à cirurgia realizada.

Assim, cada grupo exigiu um monitoramento clínico em maior ou menor intensidade, tanto no que se refere à ingesta alimentar, padrão evacuatório, hidratação, hipotermia, imunossupressão e analgesia.

Os animais dos grupos 1 e 2 não apresentaram repercussões clínicas significativas nas primeiras semanas após a cirurgia, enquanto o grupo 3 apresentou diarreia profusa, não tendo sido possível uma adequação do equilíbrio hidroeletrólítico subsequente, mesmo com a reposição intravenosa de soluções cristalóides no período pós-operatório, o que motivou o sacrifício dos mesmos em média com 17,7 dias.

Já os animais dos grupos 4 e 5 apresentaram complicações relacionadas à rejeição celular aguda e decorrente da utilização de drogas imunossupressoras, respectivamente. A hidratação intravenosa, antibióticos ou analgésicos foram insuficientes para correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos nesses animais.

O uso de antibioticoterapia profilática com Cefuroxima, como proposto por Chan et al., 2001, foi iniciada na indução anestésica e mantida por um período de 48 horas. A reintrodução do antibiótico foi necessária apenas nos animais do grupo 5, submetidos à imunossupressão, tendo em vista a presença de sinais como hiperemia cutânea, diminuição da atividade física, baixa ingesta alimentar, além de alterações hematológicas sugestivas da presença de infecção (leucocitose).

A Cefuroxima (axetil cefuroxima sódica) é um antibiótico da classe das cefalosporinas de segunda geração, ativo contra um amplo espectro de germes gram-positivos e gram-negativos, e que atua pela inibição da síntese bacteriana por ligação a proteínas parietais.

Com relação à analgesia, a dosagem necessária de analgésicos administrada aos animais no período pós-operatório foi semelhante entre os grupos. Como o uso de escores de dor em pesquisa experimental é difícil por razões óbvias, não foi utilizado nesta pesquisa. Assim, é de fundamental importância a avaliação completa e diária

dos prováveis focos de dor como incisão cirúrgica e infecções locais entre outros (Swindle, 2007).

4.2.5. Quanto à avaliação clínica e laboratorial

Cada um dos parâmetros estudados teve sua importância baseada na clínica e nos princípios da avaliação nutricional, levando em conta que um parâmetro isolado não caracteriza a condição geral do animal ou indivíduo, mas a sua associação com a clínica fornece um diagnóstico mais preciso.

Entre os critérios clínicos de avaliação propostos, a aceitação alimentar nos grupos 3, 4 e 5 foi inadequada, avaliada pela quantidade de ração presente na vasilha na reposição e corroborada pela inatividade física dos animais desses grupos. À exceção do grupo 1 que apresentou fezes pastosas durante o período de observação, todos os animais pertencentes aos demais grupos apresentaram diarreia ao final do período de avaliação. Não foram observadas náuseas e/ou vômitos ou qualquer alteração do aspecto da incisão cirúrgica e da jejunostomia.

A presença de sinais e sintomas inespecíficos no período pós-operatório dos transplantes intestinais, como hiperemia cutânea, diminuição da atividade física, baixa aceitação alimentar e diarreia podem sugerir a presença de rejeição do enxerto transplantado ou de infecção, tornando a implementação de medidas necessárias para o diagnóstico precoce e conseqüentemente o seu tratamento (Gruessner et al., 1997).

No presente estudo estas alterações foram observadas nos grupos 4 e 5, decorrentes de rejeição celular aguda, confirmados pela avaliação macroscópica e histopatológica do enxerto intestinal transplantado no grupo 4, assim como pela presença de sinais de infecção pulmonar (“hepatização”) à necropsia no grupo 5.

Com relação à avaliação ponderal, com exceção do grupo 1 que apresentou ganho ponderal durante o período de avaliação, todos os demais apresentaram perda de peso, que foi estatisticamente significativa nos grupos 3, 4 e 5 entre a 1ª e 3ª semana de evolução. A perda ponderal observada determinou o sacrifício dos animais dos grupos 2 e 3 na 12ª e 3ª semana de pós-operatório, respectivamente. Resultados semelhantes foram observados por Kimura et al., 1990.

As principais alterações laboratoriais foram encontradas no grupo submetido à ressecção total de intestino (G2), demonstradas pela diminuição progressiva dos

níveis de proteínas totais, albumina, colesterol total, triglicérides, glicose e potássio entre a 1ª e 12ª semana de evolução, caracterizando o processo de desnutrição crônica neste grupo.

Os níveis séricos de albumina não se alteraram nos grupos durante as 3 semanas de acompanhamento, não sendo um indicador sensível nas fases iniciais do processo de desnutrição.

Já os níveis séricos de uréia aumentaram em G2, G3, G4 e G5 durante as 3 semanas de acompanhamento, sendo um indicador sensível para todas as fases de avaliação, provavelmente decorrente do processo de catabolismo protéico acentuado observado nesses animais. Apesar das perdas hídricas acentuadas decorrentes da diarreia poderem desencadear insuficiência renal pré-renal com elevação dos níveis de uréia, isso não foi caracterizado no presente estudo, tendo em vista que os níveis séricos de creatinina mantiveram-se normais durante todo período de acompanhamento.

4.2.6. Quanto à avaliação endoscópica da integridade do enxerto

Apesar dos progressos na evolução das técnicas cirúrgicas e dos regimes de imunossupressão, os protocolos clínicos para monitoramento da função e da rejeição do enxerto intestinal transplantado ainda se encontram nos estágios iniciais de evolução (Kato et al., 2006)

A detecção precoce do processo de rejeição e seu tratamento são importantes para evitar a progressão para suas formas mais graves, geralmente associada a um prognóstico reservado quanto a sobrevivência do enxerto intestinal e do receptor.

Como o intestino delgado é um órgão com funções absorptivas, entre outras, vários estudos experimentais e clínicos foram propostos para avaliar a capacidade funcional do mesmo com o intuito de se estabelecer um monitor sensível da rejeição após o transplante.

Entre estes podem ser referidos os testes de absorção da glicose (Nordgren et al., 1984 ; Bakonyi et al., 1991); D-xilose (Reznick et al., 1982) e maltose (Bakonyi et al., 1994), com resultados controversos na avaliação da rejeição do enxerto intestinal transplantado.

A baixa sensibilidade destes métodos pode ser atribuída a distribuição irregular do processo de rejeição ao longo do enxerto (Yamataka et al., 1992), permitindo a absorção em áreas do intestino preservadas, sem rejeição.

Mais recentemente, a quantificação sérica da citrulina, um aminoácido não essencial produzido exclusivamente pelo enterócito, cuja concentração tem relação direta com a massa de tecido intestinal funcionante (Crenn et al., 2003), foi proposto como monitor do processo de rejeição em transplantes de intestino delgado.

Pappas et al., 2001, 2004; Gondolesi et al., 2002; e Fukumori et al., 2002; demonstraram correlação significativa entre os níveis séricos de citrulina e a rejeição do enxerto intestinal transplantado.

No entanto, sua utilização ainda não está estabelecida como monitor nos períodos iniciais do processo de rejeição, quando apenas lesões inespecíficas estão presentes no enxerto.

Desta forma, a avaliação do enxerto intestinal transplantado ainda depende dos procedimentos endoscópicos, com obtenção de biópsias, visto que permite a visualização de áreas mais extensas do intestino.

Contudo, os procedimentos endoscópicos convencionais não permitem uma avaliação mais acurada das alterações que ocorrem nas fases iniciais da rejeição.

As alterações da mucosa do enxerto intestinal consistentes com rejeição classificada como leve a moderada e que são possíveis de serem identificadas por endoscopia convencional incluem eritema, granulações e friabilidade da mucosa e desepitelização na rejeição aguda grave.

A perda do epitélio da superfície mucosa (rejeição aguda grave) é facilmente identificada pela endoscopia convencional; entretanto, raramente reversível nesta fase apesar do tratamento (Ishii et al., 2003; Kato et al., 2000).

Em função da baixa sensibilidade da endoscopia convencional no diagnóstico de rejeição leve a moderada, não é empregada com esta finalidade em pacientes transplantados (Hassanein et al., 1994; Tabasco-Minguillan et al., 1996).

Neste estudo, a avaliação do enxerto intestinal foi realizada através da endoscopia convencional, com valor preditivo positivo para presença de rejeição aguda grave (diminuição das pregas; presença de ulcerações) em 4 de 7 animais avaliados no grupo 4 (57%), corroborada pela análise histopatológica das biópsias, e com aspecto endoscópico normal em 3 (43%), não confirmado pela análise das biópsias ou na necropsia.

A presença de alterações inespecíficas à biópsia, sugestivas de rejeição classificadas como indeterminada, não foram identificadas na avaliação endoscópica dos animais do grupo 5 por razões óbvias, como já referidas anteriormente.

Assim, um número maior de avaliações se torna necessário para identificar a sensibilidade e especificidade do procedimento endoscópico convencional no diagnóstico das fases iniciais do processo de rejeição.

O advento da endoscopia com magnificação de imagens e sua utilização para avaliação dos enxertos intestinais (Kato et al., 1999) possibilitou a visualização de detalhes "quase microscópicos" das vilosidades e das criptas intestinais.

Com base nos achados encontrados nas primeiras 271 avaliações e corroborados pelos achados obtidos na análise histopatológica, o método apresentou uma sensibilidade e especificidade de 45% e 98%, respectivamente nos pacientes adultos, com valor preditivo positivo e negativo em 82% e 88%, respectivamente (Kato et al., 1999, 2006; Sasaki et al., 2002).

Desta forma, a utilização da endoscopia com magnificação de imagens tornou-se o método de eleição com esta finalidade, enquanto exames menos invasivos ainda estão para serem estabelecidos.

4.2.7. Quanto à imunossupressão, estudo histopatológico e sobrevida.

O controle da rejeição tem sido o maior desafio em transplantes intestinais clínicos, devido a alta imunogenicidade do enxerto transplantado.

Assim, o transplante intestinal desenvolveu-se rapidamente após os primeiros transplantes clínicos com a utilização do FK 506 como droga imunossupressora, que posteriormente passou a ser conhecido como Tacrolimo (Starzl & Rowe et al., 1989; Starzl & Todo et al., 1989; Todo et al., 1990).

É um macrolídeo com atividade imunossupressora, que inibe a ativação dos linfócitos T através do bloqueio da atividade da calcineurina fosfatase, impedindo a defosforilação e translocação do fator nuclear de células T ativadas, um componente nuclear responsável pela iniciação da transcrição genética para a formação de citocinas, como a interleucina - 2 e interferon gama (Neuberger & Adams, 1993).

Atualmente, o tacrolimo é uma droga que integra todos os protocolos de imunossupressão em pacientes com enxertos intestinais (Grant et al., 2005).

Para diminuir os efeitos colaterais graves decorrentes da utilização de altas doses desta droga em regime de monoterapia, associações com outras drogas têm sido propostas no intuito de potencializar seus efeitos e de se atingir a dose terapêutica mais adequada para cada uma delas individualmente (Abu-Elmagd et al., 2001).

Assim, os estudos pré-clínicos de novos protocolos e estratégias de imunossupressão são importantes para se estabelecer regimes sem a utilização de corticosteróide, especialmente em transplantes órgãos como o intestino delgado.

O objetivo racional é oferecer ao receptor do enxerto o máximo de biodisponibilidade do princípio ativo das drogas com a menor toxicidade e efeitos colaterais.

Os estudos envolvendo a utilização de drogas imunossupressoras em suínos demonstraram a dificuldade em se manter os enxertos transplantados, devido ao metabolismo acelerado, diminuição da biodisponibilidade sistêmica e a resistência aos esteróides (Yang & Shutz, 1986).

Para se atingir benefícios terapêuticos, as doses de imunossupressores utilizadas para prevenir a rejeição em suínos são maiores que as utilizadas em humanos.

Frey et al., 1988, relataram a necessidade do dobro da dose de metilprednisolona e 10 vezes a dose de ciclosporina para obtenção da mesma concentração das drogas que é utilizada em transplantes clínicos.

A utilização do micofenolato sódico vem sendo proposta em inúmeros protocolos experimentais e clínicos como coadjuvante da ação do tacrolimo (Ochiai et al., 1991; Alessiani et al., 1996; Regazzi et al., 1997; Spada et al., 1997), pela ação inibidora sobre a proliferação dos linfócitos T e B, um mecanismo de ação complementar aos inibidores da calcineurina, os quais interferem com a transcrição de citocinas.

Apresenta grande variabilidade individual na sua farmacocinética de interação com o tacrolimo, sendo rapidamente hidrolisado em seu princípio ativo (ácido micofenólico). Os níveis séricos são atingidos após 5 a 6 horas da administração, provavelmente pela circulação entero-hepática (Regazi et al., 1997).

Neste estudo, foi utilizado o micofenolato sódico, que difere do micofenolato mofetil (MMF) pela presença de cápsula de revestimento, o que confere benefícios com relação a tolerabilidade gastrointestinal.

A dosagem preconizada (15 mg/kg/dia) foi superior a utilizada em outros estudos (Spada et al., 1997; Regazi et al., 1997; Viganó et al., 2006; Doni et al., 2006), bem tolerada pelos animais e sem a ocorrência de efeitos adversos, como por exemplo a leucopenia.

A associação com tacrolimo na dosagem preconizada para manutenção dos níveis séricos entre 15 e 20 ng/ml foi eficiente para a profilaxia da rejeição aguda grave (grau 3), que foi observada em apenas um animal do Grupo 5 no 14º dia de pós-operatório pela análise histopatológica de biópsia.

Este episódio de rejeição foi tratado clinicamente pelo ajuste da dosagem do tacrolimo administrado, tendo em vista que os níveis séricos deste animal encontravam-se em torno de 7,1 ng/ml.

Com exceção deste animal, todos os demais apresentavam níveis séricos de tacrolimo dentro dos limites estabelecidos neste estudo, na segunda semana de pós-operatório, tendo as biópsias demonstrado apenas alterações inespecíficas no enxerto classificadas como rejeição indeterminada.

Já os animais do grupo 4, não imunossuprimidos, evoluíram ao óbito em consequência da rejeição aguda grave do enxerto transplantado, confirmado pelo estudo histopatológico das biópsias obtidas na necropsia.

Tendo em vista a variabilidade dos protocolos de imunossupressão referidos por outros autores (inclusão de corticosteróides e outras drogas, terapia de indução com ATG, imunomodulação com células da medula óssea, etc.), torna-se difícil a análise comparativa com os resultados obtidos neste estudo.

Porém, com a utilização de protocolo de imunossupressão semelhante ao deste estudo, Spada et al., 1997, observaram a mesma eficácia na profilaxia da rejeição aguda grave.

Resultados semelhantes também foram observados por Viganó et al., 2006; Gruessner et al., 2004; Spada et al., 1997; Doni et al., 2006; Alessiani et al., 1996, com a utilização de doses menores de tacrolimo (níveis séricos entre 5-15 ng/ml), porém, com aumento significativo da sobrevida dos animais.

As sobrevidas médias referidas por Alessiani et al., 1996; Doni et al., 2006 ; Viganó et al., 2006; Gruessner et al., 2004; Spada et al., 1997, foram maiores de 60, 30, 92, 28 e 60 dias, respectivamente na maioria dos animais estudados, enquanto sobrevidas de até 30 dias são referidas por Spada et al., 1997, incluindo o presente

estudo, com a utilização de doses maiores de tacrolimo (níveis séricos entre 15 e 20 ng/ml.)

As complicações infecciosas foram os fatores determinantes do óbito dos animais neste estudo, possivelmente desencadeadas pelos elevados níveis de imunossupressão utilizados.

Provavelmente estas complicações poderiam ter sido evitadas, com aumento da sobrevida dos animais neste estudo, pela utilização de regimes de imunossupressão menos tóxicos com tacrolimo (5-15 ng/ml) associado ao micofenolato sódico, uma vez que a ocorrência de infecções não foi freqüente nos estudos mencionados anteriormente.

Desta forma, o esquema de imunossupressão proposto neste estudo foi efetivo na prevenção da rejeição aguda grave, mas sem um impacto positivo sobre a sobrevida dos animais.

Apesar dos resultados obtidos serem semelhantes aos já apresentados em outros estudos, este modelo experimental de indução da Síndrome do Intestino Curto e transplante intestinal em porcos foi importante para aquisição dos conhecimentos básicos acerca da manipulação dos animais e da imunossupressão no período pós-operatório.

The image shows a microscopic view of tissue, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E). The tissue has a pinkish-red hue and a dense, granular texture. There are several distinct layers or bands of tissue, with some areas appearing more densely packed than others. The overall appearance is that of a complex, multi-layered biological structure.

Conclusão

Conclusão

A avaliação dos grupos estudados permitiu as seguintes conclusões:

- A ressecção de 80% de intestino delgado em porcos não é adequada para indução de síndrome de intestino curto;
- A ressecção de 100% de intestino delgado em porcos forneceu o modelo experimental mais adequado para o estudo de Síndrome de intestino curto;
- A ressecção de 100% de intestino delgado com inclusão de válvula ileocecal não permitiu sobrevida necessária para estudos de insuficiência intestinal;
- O transplante de intestino delgado sem imunossupressão em porcos desencadeia a rejeição celular aguda grave do enxerto;
- O transplante de intestino delgado com o esquema imunossupressor proposto foi adequado para evitar a rejeição celular aguda grave, mas inadequado para aumentar a sobrevida dos receptores.



Referências

Referências

1. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, et al. Clinical intestinal transplantation: new perspectives and immunologic considerations. *J Am Coll Surg* 1998;186(5):512-27.
2. Abu-Elmagd K, Reyes J, Bond G, et al: Clinical intestinal transplantation: a decade of experience at a single center. *Ann Surg* 2001;234:404.
3. Alessiani M, Spada M, Vischi S, et al. Total orthotopic small bowel transplantation in swine under FK 506. *Transplant Proc* 1994;26(3):1606-8.
4. Alessiani M, Spada M, Dionigi P, Arbustini E, Regazzi M, Fossati GS and Zonta Aris. Combined immunosuppressive therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil for small bowel transplantation in pigs. *Transplantation* 1996;62:563-7.
5. Almond GW. Research applications using pigs. *Vet Clin North Am.: Food Animal Practice*. Philadelphia 1996;12(3):707-16.
6. Bakonyi A, Silva MHG, Corral JNE, et al. Correlação Histológica e funcional do transplante heterotópico total de intestino delgado: estudo em ratos. *Rev Bras Coloproctol* 1991;11:119.
7. Bakonyi A, Koh I, Silva MHG et al. The validity of maltose absorption test in the heterotopic small bowel transplant model. *Transpl Proc* 1994;26:1670.
8. Baksheev L, Fuller PJ. Humoral factors in intestinal adaptation. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:401-5.
9. Barbieri D, Maksoud JG. Síndrome do Intestino Encurtado. In: Maksoud JG, editor. *Cirurgia pediátrica*. Rio de Janeiro: Revinter, 1998, p.766.
10. Beath SV. Closure and Summary of Ninth International Small Bowel Transplantation Symposium. *Transplant Proc* 2006;38:1657-58.
11. Bianchi A. Intestinal loop lengthening: A technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980;15:145.
12. Bianchi A. Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring: Results in 20 Children. *J R Soc Med* 1997;90: 429-32.
13. Blanco R. Construction of a new intestinal valve. *Dis Colon Rectum* 1994;37(6):606-9.

14. Booth CC, Evans KT, Menzies T, Strret DF. Intestinal hypertrophy following partial resection of the small bowel in the rat. *Br J Surg* 1959;46:403-10.
15. Brandtzareg P, Haltensen TS, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterol* 1989;97: 1562-84
16. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003;124: 1111-34.
17. Bueno J, Guitierrez J, Mazariegos GV, et al. Analysis of patients with longitudinal intestinal lengthening procedure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 2001;36:178-83.
18. Bueno J. Surgical strategies in short bowel syndrome. *Nutr Hosp* 2007;22 S2:103-12
19. Canarelli JP. Réalisation expérimentale d'une valve iléo-colique conti-nente chez le rat. *J Chir* 1986;123(1):39-44.
20. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525.
21. Chan KL, Guo WH and Tam PKH. Technical refinements for successful small bowel transplantation in the pig. *Transplant Proc* 2000, 32, 2488-9.
22. Chan KL, Guo WH and Tam PKH. Porcine small bowel transplantation with FK506 as a single immunosuppressant. *Transplant Proc* 2001;33:2606-8.
23. Chan S, McCowen KC, Bistrrian BR, et al. Incidence, prognosis and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126:28.
24. Cohen Z, Silverman RE, Wassef R, et al. Small intestinal transplantation using cyclosporine. *Transplantation* 1986;42:613-21.
25. Collins J, Vicente Y, Georgeson K, et al. Partial intestinal obstruction induces substantial mucosal proliferation in the pig. *J Pediatr Surg* 1996;31:415– 19.
26. Cowles RA, Lobritto SJ, Stylianos S, et al. Serial transverse enteroplasty in a newborn patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:257-60.

27. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A et al. Plasma Citrulline: a marker of enterocyte mass in vinous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124:1210.
28. Dawson B, Trapp RG. *Bioestatística básica e clínica*. 3ed Mc Graw-Hill, Rio de Janeiro, 2003, p 348.
29. Dean SK, Horley DC, Tuch BE. The immunosuppression of pigs: A review. *Transplantation Reviews* 2003;17(1):45-59.
30. Doni M, Cobianchi L, Alessiani M, Zonta S, et al. Early Outcome of Different Steroid-Free Regimens in Small Bowel Transplantation: A Large-Animal Study. *Transplant Proc* 2006;38: 1812-14.
31. Dowling RH. Small bowel adaptation and its regulation. *Scan J Gastroenterol Suppl* 1982;74: 53-74.
32. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, et al. Long term parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-142.
33. Duggan C, Piper H, Javid PJ, Valim C, Collier S, Kim HB, Jaksic T. Growth and Nutritional Status in Infants With Short-Bowel Syndrome After the Serial Transverse Enteroplasty Procedure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1237-41.
34. Fleming CR, Remington M. Intestinal Failure. In: Hill GL, editor. *Nutrition and the surgical patient*. Edinburgh: Churchill Livingstone;1981.p. 219-35.
35. Frey BM, Sieber D, Mettler H, et al.: Marked interspecies difference between humans and pigs in cyclosporine and prednisolone disposition. *Drug Metab Dispos* 1988,16:285.
36. Fukumori T, Santiago S, Salgar S, et al. Serum citrulline an indicator of intestinal ischemia/reperfusion injury and small bowel graft rejection. *Transplantation* 2002;74:612.
37. Georgeson K, Halpin D, Figueroa R, et al. Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1994;29:316-20.
38. Gondolesi G, Fishbein T, Chehade M, et al. Serum citrulline is a potencial marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc* 2002;34:918.

39. Goodlad RA, Nightingale JMD, Playford RJ. Intestinal adaptation. In Nightingale JMD, editors. Intestinal failure. Greenwich Medical Media limited, 2001,p 243-60.
40. Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: A survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15(2):95-101.
41. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006;130(2):S16-28.
42. Goulet OJ, Révillon Y, Cerf-Bensussan N et al. Small intestinal transplantation in a child using cyclosporine. *Transplant Proc* 1988;20(3):288-296.
43. Grant D, Abu-Elmagd-K, Reyes J, Tzakis A, Lagnas A, Fishbein T, Goulet O, Farmer D. 2003 Report of the intestine transplant registry. *Annals of Surgery* 2005;241(4):607-13.
44. Grant D, Sommerauer J, Mimeault R, et al. Treatment with continuous high-dose intravenous cyclosporine clinical intestinal transplantation. *Transplantation* 1989;48(1):151-2.
45. Grant D et al. 2003 Report of the intestine transplant registry: a new era has dawned. *Annals of Surgery* 2005;241(4):607-13.
46. Gruessner RWG, Levay-Young BK, Nakhleh RE, et al. Portal Donor-Specific Blood Transfusion and Mycophenolate Mofetil Allow Steroid Avoidance and Tacrolimus Dose Reduction With Sustained Levels of Chimerism in a Pig Model of Intestinal Transplantation. *Transplantation* 2004;77:1500-06.
47. Gu Y, Wu ZH, Xie JX, et al. Effects of growth hormone (rhGH) and glutamine supplemented parenteral nutrition on intestinal adaptation in short bowel rats. *Clin Nutr* 2001;20:159-66.
48. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA, Millar AJ, Booth IW. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child* 2006;91(3): 259-64.
49. Hassanein T, Shade R, Soldevilla-Pico C, Tabasco-Minguillan J. Clinical and endoscopic features of rejection in small bowel transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26,1413.
50. Haymond HE. Massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstetr* 1935;61:693-705.

51. Hoffman AI, Makowka L, Banner B, Cai X, Cramer DV, Pascualone A, Todo S, Starzl TE. The use of FK-506 for small intestine allotransplantation. Inhibition of acute rejection and prevention of fatal graft-versus-host disease. *Transplantation* 1990;49(3):483-90.
52. Ishii T, Mazariegos GV, Bueno J, Ohwada S, Reyes J. Exfoliative rejection after intestinal transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2003; 7:185-191.
53. Kalpokas M, Bookallil M, Sheil AG, Rickard KD. Physiological changes during liver transplantation. *Anaesth Int Care* 1989;17:24-30.
54. Kaneko H. Technical aspects of small bowel transplantation in the pig allograft model. *Transplant Proc* 1996;28(3):1843-4.
55. Kato T, O'Brien CB, Nishida S, Hoppe H, Gasser M, Berho M, Rodriguez MJ, Ruiz P, Tzakis AG. The first case report of the use of a zoom videoendoscope for the evaluation of small bowel graft mucosa in a human after intestinal transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999;50(2):257-61.
56. Kato T, Behro M, Wepler D, Ruiz P, Pinna AD, Khan F, Tzakis A. Is severe rejection an indication for retransplantation. *Transplant Proc* 2000; 32, 1201.
57. Kato T, Gaynor JJ, Nishida S, Mittal N, Selvaggi G, Levi D, Moon J, Thompson J, Ruiz P, Madariaga J, Tzakis AG. Zoom endoscopic monitoring of small bowel allograft rejection. *Surg Endosc* 2006;20(5):773-82.
58. Kato T, Tzakis AG, Gennaro S, Gaynor JJ, David AI, Busotti A, Moon JI, Ueno T, Defaria W, Santiago S, Ueno T, Santiago S, Levi DM, Nishida S, Velasco ML, Mclaughlin G, Hernandez E, Thompson JF, Cantwell P, Holliday N, Livingstone AS, Ruiz Jr P, - Intestinal and multivisceral Transplantation in Children. *Ann Surg* 2006; 243:756-766.
59. Kimura K, Larosa CA, Blank MA, Jaffe BM. Successful Segmental Intestinal Transplantation in Enterectomized Pigs *Ann Surg* 1990;211(2): 158-64.
60. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle and apoptosis: common pathways to life and death. *J Cell Biochem* 1995;58:175.
61. Kirkman RL. Small bowel transplantation. *Transplantation* 1984;37:429-33.

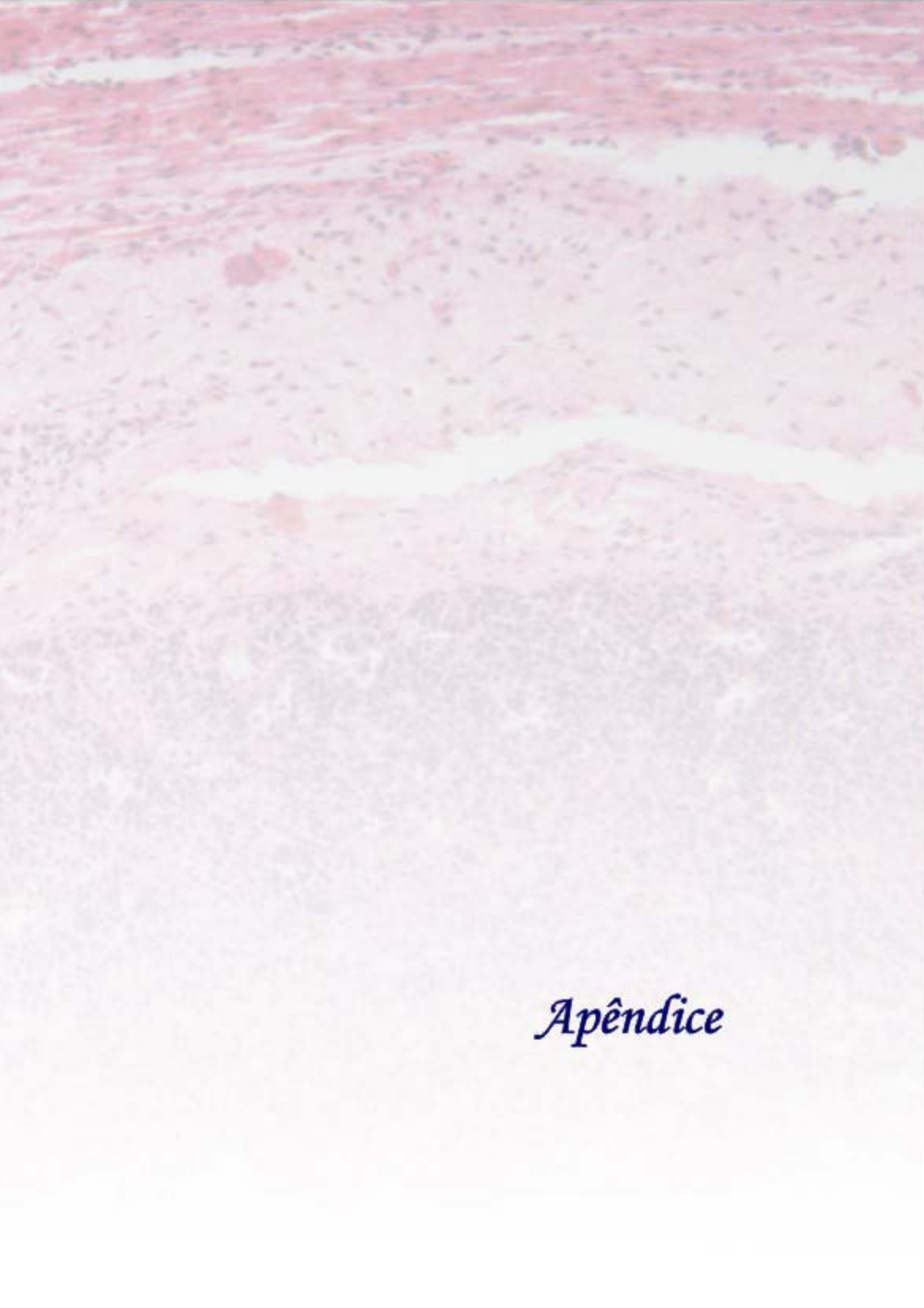
62. Koeberle E. Resection de deux metres d'intestine grele guerison. Bull Acad Med 1881;8: 249-50.
63. Koffeman GI, van Gemert WG, George EK, Veenendaal RA. Classification, epidemiology and aetiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003;17(6):879-93.
64. Lagnas A. Advances in small-intestine transplantation. Transplantation 2004;77: S75-78.
65. Lee K, Stangl MJ, Todo S, et al. Successful orthotopic small bowel transplantation with short term FK 506 immunosuppressive therapy. Transplant Proc 1990;22:78-79.
66. Majno G, Jonis I. Apoptosis, oncosis and necrosis. Am J Pathol 1995;146: 3.
67. Meikrantz W, Schegel R. Apoptosis and the cell cycle. J Cell Biochem 1995;58:160.
68. Messing B, Crenn P, Beau P, et al. Long term survival and parenteral nutrition dependence in adults patients with short bowel syndrome. Gastroenterology. 1999;117:1043-150.
69. Miller ER, Ullrey DE. The pig as a model for human nutrition. Ann Rev Nutr 1987;7:361-82.
70. Modi BP, Javid PJ, Jaksic T, Piper H et al. First Report of the International Serial Transverse Enteroplasty Data Registry: Indications, Efficacy, and Complications. J Am Coll Surg. 2007 Mar ;204 (3):365-371
71. Morrison DF. Multivariate Statistical Methods. 3 ed. Mc Graw-Hill, New York, 495 p, 1990.
72. Mueller Ar, Pascher A, Platz KP, Braun F, Fandrich F, Rayes N et al. Immunosuppression following intestinal transplantation. Transplant Proc 2004;36(2):325-28.
73. Mughal M, Irving M. Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. Lancet 1986;383-87.
74. Murase N, Demetris AJ, Matsuzaki T, et al. Long survival in rats after multivisceral versus isolated small bowel allotransplantation under FK506. Surgery 1991;110:87.
75. Neuberger J; Adams D. Immunology of the liver transplantation, Great Britain, 1993. In Edward Arnold. p:251.

76. Nordgren S, Cohen Z, Mackenzie R, et al. Functional monitors of rejection in small bowel transplants. *Am J Surg* 1984;147:152.
77. O'keefe SJD, Buchaman, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus, definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 6-10.
78. Ochiai T, Gunji Y, Asano T, Isono K. Effective and safe use of FK 506 combination treatment with rapamycin or RS-61443 in experimental organ transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:2718.
79. Okumura M, Mester M. The coming age of small bowel transplantation in humans: a historical perspective. *Transplant Proc* 1992; 24:1241.
80. Pappas PA, Saudubray JM, Tzakis AG, et al. Serum citulline and rejection in small bowel transplantation: a preliminary report. *Transplantation* 2001;72:1212.
81. Pappas PA, Tzakis AG, Saudubray JM, Gaynor JJ, Carreno MR, Huijing F, Kleiner G, Rabier D, Kato T, Levi DM, Nishida S, Gelman B, Thompson JF, Mittal N, Ruiz P. Trends in serum citrulline and acute rejection among recipients of small bowel transplants. *Transplant Proc* 2004;36:345-47.
82. Pascher A, Radke C, Dignass A, Schulz RJ, Veltzke-Schlieker W, Adler A et al. Successful infliximab treatment of steroid and OKT3 refractory acute cellular rejection in two patients after intestinal transplantation. *Transplantation* 2003;76(3):615-18.
83. Pinna Ad, Wepler D, Nery J et al. Intestinal transplantation at the University of Miami-Five years experience. *Transplant Proc* 2000;32:1226.
84. Potts WJ. Pediatric Surgery. *Journal of the American Medical Association*. 1955;157:627-630.
85. Printz H, Schlenzka R, Requadt P, et al. Small bowel lengthening by mechanical distraction. *Digestion* 1997;58:240-8.
86. Pritchard TJ, Kirkman RL. Small bowel transplantation. *World J Surg* 1985;9:860.
87. Regazzi MB, Alessiani M, Reggiani P, Gatti S, Spada M, Iacona I, Rossi G and Tzakis A. Pharmacokinetics of FK506 and Mycophenolic acid in experimental and clinical intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1997,29:1857-60.

88. Reznick RK, Craddock GN, Langer B et al. Structure and function of small bowel allografts in the dog: Immunosuppression with cyclosporine A. *Can J Surg* 1982;25: 51.
89. Rowe MI et al: *Essentials of pediatric surgery*, St Louis, 1995, Mosby-Year Book.
90. Ruiz P, Bagni A, Brown R, Cortina G, Harpaz N, Magid MS, Reyes J. Histological criteria for the identification of acute cellular rejection in human small bowel allografts: results of the pathology workshop at the VII International small bowel transplant symposium. *Transplant Proc* 2004;36:335-7.
91. Ruiz P, Kato T, and Tzakis A. Current Status of transplantation of small intestine. *Transplantation* 2007;83:1-6.
92. Saday C, Mir E. A surgical model to increase the intestinal absorptive surface: Intestinal lengthening and growing neomucosa in the same approach. *J Surg Res* 1996;62:184–91.
93. Safford SD, Freemerman AJ, Safford KM, Bentley R, Skinner MA. Longitudinal mechanical tension induces growth in the small bowel of juvenile rats. *Gut* 2005;54:1085–90.
94. Sasaki T, Hasegawa T, Nakai H, Kimura T, Okada A, Musiake S, Doi R. Zoom endoscopic evaluation of rejection in living-related small bowel transplantation *Transplantation* 2002;27;73(4):560-4.
95. Selvaggi, G; Tzakis, AG. Intestinal and multivisceral transplantation: future perspectives. *Frontiers in Bioscience* 2007;12: 4742 -54.
96. Shanbhogue LK, Molenaar JC. Short bowel syndrome: metabolic and surgical management. *Br J Surg* 1994;81:486–99.
97. Siniscalchi A, Piraccini E, Cucchetti A, et al. Analysis of cardiovascular, acid-base status, electrolyte, and coagulation changes during small bowel transplantation. *Transplant. Proc* 2006;38:1148-50.
98. Spada M, Alessiani M, Ferrari P, Iacona I, Abbiati F, Viezzoli A, Regazzi MB, Bellinzona G, Dionigi P, Zonta A. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Pig Small Bowel Transplantation: Different Protocols and Outcome. *Transplant Proc* 1997;29: 1819-20.
99. Starzl TE, Rowe M, Todo S et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989; 261:1449-57.

100. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2:1000-04.
101. Sudan D, Thompson J, Botha J et al. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Annals Surg* 2007;246(4):593-601.
102. Sudan D, Thompson J, Botha J, Grant W, Antonson D, Raynor S, Langnas A. Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome. *Ann Surg* 2007;246 (4):593-604.
103. Swindle MM. Biology, handling, husbandry, and anatomy. In Swindle, editor. *Swine in the laboratory: surgery, anesthesia, imaging and experimental techniques*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press;2007.
104. Tabasco-Minguillan J, Weber K, Nelson F, Hutson W. Variability in the interpretations of endoscopic findings in patients with intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28, 2775-76.
105. The Intestinal Transplant Registry: Current results 2002. Available at: <http://www.intestinal-transplant.org>. Accessed October 31, 2004.
106. Todo S, Fung J, Starzl TE, et al. Liver, kidney and thoracic organ transplantation under FK-506. *Ann Surg* 1990;212:295-305.
107. Todo S, Reyes J, Furukawa H, et al. Outcome analysis of 71 clinical intestinal transplantations. *Ann Surg* 1995;222:270.
108. Tzakis AG, Kato T, Levi DM et al. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2003;75:1512.
109. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, Levi DM, DeFaria W, Selvaggi G, Weppler D, Moon J, Madariaga JR, David AI, Gaynor JJ, Thompson J, Hernandez E, Tuteja S, Tryphonopoulos P, Ruiz P. The Miami experience with almost 100 multivisceral transplants *Transplant Proc* 2006.38; 1681-82.
110. Vanderhoof JA, Grandjean CJ, Baylor JM, et al. Morphological and functional effects of 16,16-dimethyl-prostaglandin-E2 on mucosal adaptation after massive distal small bowel resection in the rat. *Gut* 1988;29:02-08.
111. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology* 1997;113:1767-78.

112. Viganó J, Abbiati F, Alessiani M, et al. Incidence of Graft Rejection in Small Bowel Transplanted Pigs After Immunosuppression Withdrawal. *Transplant Proc* 2006;38: 1818-20.
113. Wasa M, Takagi Y, Sando K, et al. Intestinal adaptation in pediatric patients with short-bowel syndrome. *Eur J Pediatric Surg* 1999;9:207.
114. Weale AR, Edwards AG, Bailey M, Lear PA. Intestinal adaptation after massive intestinal resection. *Postgrad Med J* 2005;81:178-84.
115. Welters CF, Dejong CH, Deutz NE, et al. Intestinal function and metabolism in the early adaptative phase after small bowel resection in the rat. *J Pediatr Surg* 2001;36:1746-51.
116. Yamataka A, Myiano T, Fukunaga K, et al. Patchy distribution of rejection changes in small intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1992;27:602.
117. Yang WC, Schutz RD. Effect of corticosteroid on porcine leucocytes: Age-related effects of corticosteroid inhibition on porcine lymphocyte responses to mitogen. *Vet Immunopathol* 1986;13:19.
118. Yoshimi F, Nakamura K, Zhu Y, et al. Canine total orthotopic small bowel transplantation under FK506. *Transplant Proc* 1991;23:3240.
119. Ziegler MM. Short bowel syndrome: remedial features that influence outcome and the duration of parenteral nutrition. *J Pediatr* 1997;131:335–36.
120. Zurita M, Raurich JM, Ramirez A, Gil J, Darder J. A new neovalve type in short bowel syndrome surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:110-18.

The image shows a microscopic view of tissue. The upper portion is dominated by a dense, pinkish-red, fibrous-looking structure, likely representing muscle or connective tissue. Below this, there is a transition to a lighter, more granular area with a higher density of small, dark-staining cells, possibly indicating an inflammatory infiltrate or a different tissue type. The overall appearance is that of a histological section stained with hematoxylin and eosin (H&E).

Apêndice

Apêndice**Tabela 46. Médias dos pesos por grupo.**

Média dos Pesos por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CONTROLE	14,7	16,1	17,5	18,8	20,2	21,6	23,0	24,4	25,8	27,1	28,5	29,9
Grupo 1	25,8	27,3	28,5	30,8	31,9	33,1	34,7	36,6	38,5	40,4	42,3	44,0
Grupo 2	33,3	31,1	29,4	27,9	26,8	26,2	25,9	25,4	24,9	24,8	24,3	23,9
Grupo 3	22,2	17,4	14,5									
Grupo 4	36,0	31,8	22,4	21,9								
Grupo 5	28,3	24,9	22,7	20,3	12,5							

Tabela 47. Médias dos valores de sódio por grupo.

Média do Sódio por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	148	150	148	148	146	144	144	145	148	146	147	147
Grupo 2	142	143	144	145	146	144	142	142	144	143	141	143
Grupo 3	137	136	140									
Grupo 4	141	144	145									
Grupo 5	140	145	147	147	145							

Tabela 48. Médias dos valores de potássio por grupo.

Média do Potássio por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	5,8	5,9	6,2	6,5	6,4	6,2	5,8	6,3	6,5	6,1	5,8	5,6
Grupo 2	4,6	5,0	4,9	5,2	5,4	5,3	5,7	5,6	5,2	5,2	5,3	5,0
Grupo 3	3,9	4,8	5,5									
Grupo 4	4,0	5,2	5,5									
Grupo 5	3,9	4,9	5,3	5,6	5,9							

Tabela 49. Médias dos valores de cálcio por grupo.

Média do Cálcio por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	10,3	10,8	10,5	10,1	10,0	10,1	10,0	9,9	10,0	9,9	9,9	10,0
Grupo 2	9,5	9,9	9,5	9,2	9,0	9,0	8,9	9,0	9,3	9,0	8,8	8,7
Grupo 3	10,4	9,5	9,9									
Grupo 4	10,0	10,1	10,2									
Grupo 5	9,9	9,9	9,8	10,7	10,0							

Tabela 50. Médias dos valores de uréia por grupo.

Média de Uréia por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	38,5	37,6	36,2	35,2	38,3	34,5	34,0	39,6	33,0	36,0	35,7	42,0
Grupo 2	21,1	43,0	45,3	50,3	48,5	48,8	47,6	48,7	49,2	51,6	56,2	59,6
Grupo 3	21,7	39,7	46,7									
Grupo 4	24,0	39,4	47,4									
Grupo 5	23,7	39,1	42,2	37,0	46,0							

Tabela 51. Médias dos valores de creatinina por grupo.

Média da Creatinina por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	1,48	1,63	1,60	1,63	1,65	1,58	1,52	1,52	1,63	1,57	1,71	1,67
Grupo 2	1,39	1,64	1,45	1,45	1,34	1,43	1,30	1,31	1,24	1,17	1,33	1,16
Grupo 3	1,22	1,35	1,50									
Grupo 4	1,24	1,34	1,28									
Grupo 5	1,18	1,56	1,78	1,75	1,60							

Tabela 52. Médias dos valores de glicemia por grupo.

Média da Glicemia por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	105	94	104	86	81	88	85	95	94	88	84	89
Grupo 2	116	100	91	80	84	88	85	78	81	71	74	71
Grupo 3	95	90	83									
Grupo 4	103	88	85									
Grupo 5	105	94	87	75	78							

Tabela 53. Médias dos valores de proteínas totais por grupo.

Média das Proteínas Totais por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	6,8	6,6	6,5	6,3	6,3	6,4	6,0	6,0	6,2	6,3	6,2	6,0
Grupo 2	6,4	7,6	6,9	6,9	6,4	6,2	5,9	5,9	5,7	5,7	5,6	5,6
Grupo 3	5,5	6,5	6,6									
Grupo 4	6,3	7,2	7,3									
Grupo 5	6,9	7,6	7,7	7,0	6,8							

Tabela 54. Médias dos valores de albumina por grupo.

Média de Albumina por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	3,0	3,0	2,9	2,8	2,7	2,7	2,6	2,6	2,7	2,5	2,7	2,6
Grupo 2	2,9	3,6	3,2	2,7	2,5	2,3	2,1	2,1	2,0	2,0	1,9	1,9
Grupo 3	2,5	2,8	2,7									
Grupo 4	2,8	2,6	2,3									
Grupo 5	2,7	2,6	2,4	2,4	2,2							

Tabela 55. Médias dos valores de colesterol por grupo.

Média do Colesterol Total por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	91	107	96	90	105	113	104	99	94	89	83	82
Grupo 2	81	86	93	77	76	78	76	66	74	64	66	64
Grupo 3	80	86	79									
Grupo 4	100	93	79									
Grupo 5	103	91	83	86	70							

Tabela 56. Médias dos valores de triglicérides por grupo.

Média dos Triglicérides por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	73	94	83	61	73	72	84	70	59	74	75	85
Grupo 2	51	29	42	44	43	45	44	32	44	27	35	25
Grupo 3	41	48	48									
Grupo 4	56	62	60									
Grupo 5	63	64	72	79	43							

Tabela 57. Médias dos valores de bilirrubina por grupo.

Média de Bilirrubina Total por Grupo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Grupo 1	0,19	0,13	0,10	0,10	0,12	0,10	0,10	0,10	0,13	0,10	0,13	0,11
Grupo 2	0,12	0,15	0,16	0,10	0,13	0,10	0,10	0,11	0,14	0,11	0,10	0,10
Grupo 3	0,23	0,18	0,12									
Grupo 4	0,13	0,10	0,10									
Grupo 5	0,12	0,12	0,10	0,10	0,10							

Tabela 58. Valores bioquímicos normais em suínos.

Parâmetro laboratorial	Faixa de Normalidade
Albumina	1,8 – 3,3 g/dL
Bilirrubina Total	0,0 – 0,3 mg/dL
Cálcio	5 – 11,4 mg/dL
Colesterol Total	18 – 79 mg/dL
Creatinina	0,5 – 2,1 mg/dL
Glicose	85 – 160 mg/dL
Potássio	2,1 – 7,1 mmol/L
Proteínas Totais	6,2 – 8,0 g/dL
Sódio	142 – 149 mmol/L
Triglicérides	41 – 83 mg/dL
Uréia	6 – 30 mg/dL

Johnson & Johnson.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)