

PYTHAGORAS LOPES DE CARVALHO

ISQUEMIA HEPÁTICA TEMPORÁRIA

ASPECTOS DO METABOLISMO GLICÍDICO

(Estudo experimental em cães)

Tese de Doutorado apresentada
à Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade de Campinas.

- 1 9 7 6 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Reitor: Prof: Dr. ZEFERINO VAZ

Coordenador Geral da Unicamp: Prof. Dr. PAULO GOMES ROMEO

Coordenador Geral das Faculdades: Prof. Dr. ROGÉRIO CEZAR DE
CERQUEIRA LEITE

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Diretor: Prof. DR. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Diretor Associado: Prof. Dr. JOHN COOK LANE

CHEFES DOS DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES

Professor Doutor ARMANDO DE AGUIAR PUPO

Professor Doutor AURELIANO BAPTISTA DA FONSECA

Professor Doutor BERNARDO BEIGUELMAN

Professor Doutor GOTTFRIED KOBERLE

Professor Doutor ARISTODEMO PINOTTI

Professor Doutor JOSÉ LOPES DE FARIA

Professor Doutor JOSÉ MARTINS FILHO

Professor Doutor LUIZ SÉRGIO LEONARDI

Professor Doutor MANILDO FÁVERO

Professor Doutor MANUEL PEREIRA

Professor Doutor NUBOR ORLANDO FACURE

Professor Doutor OSVALDO VITAL BRASIL

Professor Doutor RACKEL VILLELA FÁVERO

Professor Doutor SILVIO DOS SANTOS CARVALHAL

Professor Doutor VICENTE AMATO NETO

PROFESSORES EMÉRITOS

Professor Doutor ANTÔNIO AUGUSTO DE ALMEIDA

Professor Doutor GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

ã memória de meus pais

ã minha família

AGRADECIMENTOS

Ao Professor LUIZ SÉRGIO LEONARDI, pelo apoio moral e científico na colaboração deste serviço.

Ao Professor MARCEL CERQUEIRA CÉSAR MACHADO, pela valiosa orientação técnica e científica.

Aos Drs. JOÃO ANTONIO VOZZA, Dr. PAULO CLEMENTE CÉSAR e Dr. MAURICIO DA COSTA BUENO pelo rigor e dedicação na execução dos exames laboratoriais.

Ao Professor JOSÉ LOPES DE FARIA e Dr. FORTUNATO ANTONIO B. PALHARES, pela realização dos exames histológicos!

Aos Professores RENATO G.G. TERZI, MÁRIO MANTOVANI e ao Dr. JOSÉ GILBERTO SCANDIUCCI, pelo valioso auxílio prestado.

Aos Drs. LUIZ PEREIRA MENDES FILHO, PYTHÁGORAS LOPES DE CARVALHO FILHO, ANTONIO CARLOS ANDREAZZA, AGUINELO CUNHA e LUIZ CARLOS ABRAHÃO, pela inestimável ajuda na parte técnica cirúrgica e científica deste trabalho.

Ao Dr. TRAJANO CAMARGO DE BARROS NETTO pela colaboração técnica na feitura das tabelas.

A Professora SÔNIA VIEIRA, pela brilhante análise estatística.

Ao Sr. GOMES SARMENTO ALVIM pela dedicação ao cuidar dos animais em experiência.

Í N D I C E

I - Introdução	1
II - Método	6
1. Animal utilizado	6
2. Preparo pré-operatório	7
3. Exames pré-operatório	7
4. Condição da experiência	7
4.1. Grupo I	7
4.1.1. Anestesia	7
4.1.2. Intra operatório	8
4.1.3. Técnica operatória	8
4.1.4. Pós-operatório	8
4.2. Grupo II	9
4.2.1. Anestesia	9
4.2.2. Intra operatório	9
4.2.3. Técnica operatória	9
4.2.4. Pós-operatório	11
5. Sacrifício dos animais	12
6. Métodos de laboratório	12
6.1. Colheita do material	12
6.2. Glicemia	13
6.2.1. Glicemia pelo Auto-Analyzer I	13
6.2.2. Glicemia pelo Auto-Analyzer SMA/PLUS 6/60	13
6.3. Uréia	14
6.4. Bilirubina total	14

6.5. G. O. T.	15
6.5.1. G.O.T. pelo Auto-Analyzer SMA/PLUS 6/60	15
6.5.2. G.O.T. pelo G.O.T. Monotest de Boehringer Manheim Bioquímica	15.
6.6. G.P.T.	15
6.7. Fosfatase alcalina	15
6.8. Hematócrito	16
6.9. Retenção de bromossulfaleína	16
7. Exame Histológico	16
III - Resultados	17
IV - Análise Estatística	41
V - Discussão	47
VI - Conclusões	57
VII - Referências Bibliográficas	58

I - INTRODUÇÃO

A isquemia hepática experimental tem sido investigada nestas duas últimas décadas com a finalidade de obter dados que possibilitem um melhor conhecimento das alterações morfológicas e metabólicas que ocorrem nos processos isquêmicos do fígado humano. Em clínica, encontramos tais processos nas seguintes eventualidades: ligadura accidental da artéria hepática, pinçamento temporário do pedículo hepático para coibir hemorragias maciças nos traumatismos ou ressecções hepáticas, e nos transplantes hepáticos.

Essas alterações estão na dependência direta do tempo de duração isquêmica, isto é, quanto mais prolongado o período de isquemia, tanto mais acentuadas as alterações teciduais e funcionais.

Baseados nesse conceito, alguns patologistas (BLASIUS & ZIMMERMANN, 1957; EISENBACH, 1974) apresentaram a classificação da isquemia em três grupos distintos:

a) *isquemia de curta duração*, em que o tempo funcional máximo de BLASTUS não é ultrapassado. Nesse grupo, restabelecida a circulação, há uma recuperação funcional "ad integrum" do órgão.

b) *isquemia de média duração*: é a que ultrapassa o tempo funcional máximo de BLASTUS. Restabelecida a circulação, a função celular retoma a sua capacidade após um período de latência. A duração do período de latência está na dependência direta do tempo de isquemia, e da vulnerabilidade específica da célula de cada órgão ou tecido.

c) *isquemia de duração prolongada*: que ultrapassa o tempo de recuperação vital da célula. Neste caso, surgem alterações pós-isquêmicas que terminam em necrose (isquemia necrogênica).

Experimentalmente HAHN, (1893), MAASEN (1893), MENCKI (1893) & PAWLOW (1893), foram os primeiros a provocar isquemia hepática ocluindo o pedículo hepático do cão por um período de vinte minutos a fim de verificar a tolerância do órgão à isquemia. Esses autores observaram a morte do animal após esse período de duração isquêmica. Em 1925, DUCHINOVA praticou a ligadura da artéria hepática e veia porta em cães com o objetivo de diminuir o sangramento durante a cirurgia hepática.

Embora tenha conseguido o seu objetivo quanto ao sangramento observou a morte dos animais após um período de 35 minutos de interrupção vascular.

Esses resultados foram confirmados posteriormente por RAFFUCCI & WANGENSTEEN (1952) que observaram após oclusão do

pedículo hepático, intensa congestão esplâncnica e morte dos animais após a revascularização. O resultado dessas pesquisas, permitiu estabelecer o critério de que a oclusão total do aporte sanguíneo hepático, em condições normotérmicas, não é tolerado por um período de tempo superior a vinte minutos.

Isso se deve ao fato de que a congestão esplâncnica resultante da oclusão vascular, além de determinar um bloqueio nas veias hepáticas do cão, libera substâncias tóxicas, vasotóxicas, durante a fase de revascularização, levando o animal a um estado de choque e morte (DRAPANAS et al, 1955; BACKWUND, et al, 1965).

Em consequência, tempos de duração de isquemia mais prolongados só podem ser obtidos usando-se técnicas de decompressão esplâncnica. As mais empregadas:

1) Anastomose portocava lateral-lateral, usada por STEWART et al (1953); DRAPANAS et al (1955; LAMPE et al (1971);

2) Descompressão esplênica-iliaca (JOLLY & FOSTER, 1963, FARKOUH, et al 1971).

3) Descompressão esplênica-jugular (BATTERSBY, et al 1974).

O emprego dessas técnicas possibilitou um estudo mais detalhado das alterações teciduais e metabólicas do fígado isquêmico.

As alterações histológicas em vários períodos de isquemia foram estudadas por RAPPAPORT (1954), SWENSON et al (1967), WALTHER & HUBNER et al (1972).

Foram também investigadas as estruturas subcelulares - como: ribossomas, lisossomas (BERNELLI-ZAZZERA et al, 1972) e mitocôndrias (DANIEL & BEAUDOIN, 1974), (LEHNINGER, 1964); a fim de estabelecer uma correlação entre alterações morfológicas e funcionais.

Quanto ao aspecto metabólico, várias pesquisas foram feitas para avaliar o comprometimento da função hepatocítica, por meio de análises laboratoriais, procurando determinar - se os níveis sanguíneos de bilirrubina fosfatase alcalina, uréia, glicose, transaminases glutamo-oxalacética e glutamo-pirúvica, prova de retenção da bromossulfaleína (B.S.P.) a determinação do hematócrito (HINES & RONCORONI, 1956; FARKOUH, 1971; DANIEL & BEAUDOIN, 1971; MARGARIDO, 1973); (MACKENZIE et al, 1975), e prova de tolerância à glicose (G.T.T.) e teste do glucagon (LAMPE, 1971; MACHADO et al, 1973).

A análise crítica dos resultados obtidos pelos pesquisadores evidencia a existência de alguns dados contraditórios ou incompletos, principalmente no que se refere ao metabolismo da glicose (LAMPE, 1971).

Inúmeros trabalhos têm demonstrado que, após lesão isquêmica hepática de certa duração, como se verifica, por exemplo no transplante hepático, existe incapacidade hepática de manter níveis normais de glicemia. Assim se a glicose não for administrada nessas circunstâncias, existe tendência para a hi

postglicemia (ALDRETE, 1969).

Por outro lado a administração de glicose hipertônica nessas condições pode condicionar hiperglicemia em virtude da incapacidade do fígado em captar adequadamente a glicose administrada (MACHADO et al, 1973).

O mecanismo dessas alterações funcionais da célula hepática e seu tempo de duração é pouco conhecido.

A finalidade deste trabalho é estudar as características fundamentais do comportamento do metabolismo glicídico, - após isquemia hepática temporária, prolongada, em condições normotérmicas.

II - M É T O D O

1 - ANIMAL UTILIZADO

Foram utilizados 20 cães mestiços, sadios, fornecidos pelo Biotério do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e as intervenções cirúrgicas realizadas nos laboratórios da Disciplina de Técnica Cirúrgica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

O peso dos animais variou entre 16 e 20 Kg.

2 - PREPARO PRÉ-OPERATÓRIO

O preparo pré-operatório dos animais foi jejum durante um período de 22 horas. Inicialmente foram feitas duas flebotomias, uma em cada membro posterior do animal, uma destinada à administração de soluções e drogas, e a outra para a colheita de amostras de sangue para dosagens laboratoriais.

3 - EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS:

Determinação de hematócrito, prova de retenção da bromosulfaleína (BSP), dosagem da uréia, fosfatase alcalina, bilirrubina total, glicemia, transaminase glutamo-pirúvica (GPT), transaminase glutamo-oxalacética (GOT), teste de tolerância à glicose (GTT) e teste de glucagon.

4 - CONDUÇÃO DA EXPERIÊNCIA:

Os animais estudados foram divididos em dois grupos:

GRUPO I: 20 animais de controle

GRUPO II: 20 animais submetidos à isquemia hepática.

4.1. GRUPO I

4.1.1. ANESTESIA: Os animais foram submetidos à anestesia geral com Tionembutal (tiobarbiturato etil sódico) - via intravenosa na dose de 20 mg para cada quilograma de peso, com intubação endotraqueal e respiração controlada com aparelho de Takaoka modelo 660.

4.2.2. INTRA-OPERATÓRIO:

Durante a cirurgia foram ministrados 200 ml de solução fisiológica 0,9% por via intravenosa. Sempre que necessário, foram ministradas doses suplementares do anestésico.

4.2.3. TÉCNICA OPERATÓRIA:

Em todos os cães foi feita a tricotomia da região abdominal e antissepsia com tintura de mercuriolate na diluição de 1:10.000 e respeitados todos os preceitos de técnica asséptica. A via de acesso foi sempre a laparotomia mediana numa extensão de aproximadamente 20 cm. Praticada a laparotomia colocavam-se campos protetores na ferida operatória e afastador de Gosset, procedendo-se à identificação das estruturas do hilo hepático, manuseio das alças intestinais e fechamento da parede abdominal por planos. A duração média do tempo cirúrgico era de uma hora.

4.2.4. PÓS - OPERATÓRIO:

Após a cirurgia os cães recebiam 1.000 ml de solução glicosada a 5% por um período de 24 horas, substituída por solução fisiológica 0,9%, 2 horas antes dos testes laboratoriais. A seguir, em todos os animais foram repetidos os exames laboratoriais realizados no pré-operatório, de acordo com descrição anteriormente feita. Após a colheita dos exames os animais foram desprezados.

* TIMEROSOL

4.2. GRUPO II

4.2.1. ANESTESIA: Os animais foram submetidos à anestesia geral com Thiomenbutal (tiobarbiturato etil sódico) via intravenosa na dose de 20 mg para cada quilograma de peso, com intubação endotraqueal e respiração controlada com aparelho de Takaoka modelo 660.

4.2.2. INTRA-OPERATÓRIO:

Durante a cirurgia foram ministrados 200 ml de solução fisiológica 0,9% por via intravenosa. Sempre que necessário foram ministradas doses suplementares de anestésico, exceto no período de isquemia.

4.2.3. TÉCNICA OPERATÓRIA:

Em todos os cães foi feita a tricotomia da região abdominal e antissepsia com tintura de Mertiolate* na diluição de 1:20.000 e observados todos os preceitos de técnica asséptica. A via de acesso foi sempre a laparotomia mediana numa extensão de aproximadamente 20 cm. Praticada a laparotomia, colocavam-se campos protetores na ferida operatória e afastador Gosset, efetuando-se os seguintes tempos operatórios:

- 1 - Biopsia hepática no lobo central médio.
- 2 - Identificação da artéria hepática e gastroduodenal.
- 3 - Identificação da veia porta e dissecação do tecido gorduroso e gânglios linfáticos peri-portais.
- 4 - Dissecação da veia cava inferior acima da veia renal até o nível de lobo caudado.

* timerosol

5 - Colocação de uma pinça de Satinsky na veia cava inferior.

6 - Colocação de uma pinça de Satinsky na veia porta.

7 - Aproximação das pinças vasculares permitindo uma anastomose portocava lâtero-lateral.

8 - Abertura das veias porta e cava com bisturi de lâmina pontiaguda, ampliando-se a abertura com tesoura de Potts numa extensão aproximadamente de 22 mm.

9 - Sutura contínua da parede posterior e anterior das veias porta e cava inferior, usando-se fio de mononylon 6 - 0 tipo vascular montado.

10 - Remoção simultânea das pinças de Satinsky após o término da execução da anastomose.

11 - Tamponamento temporário da área anastomótica para coibir eventuais sangramentos.

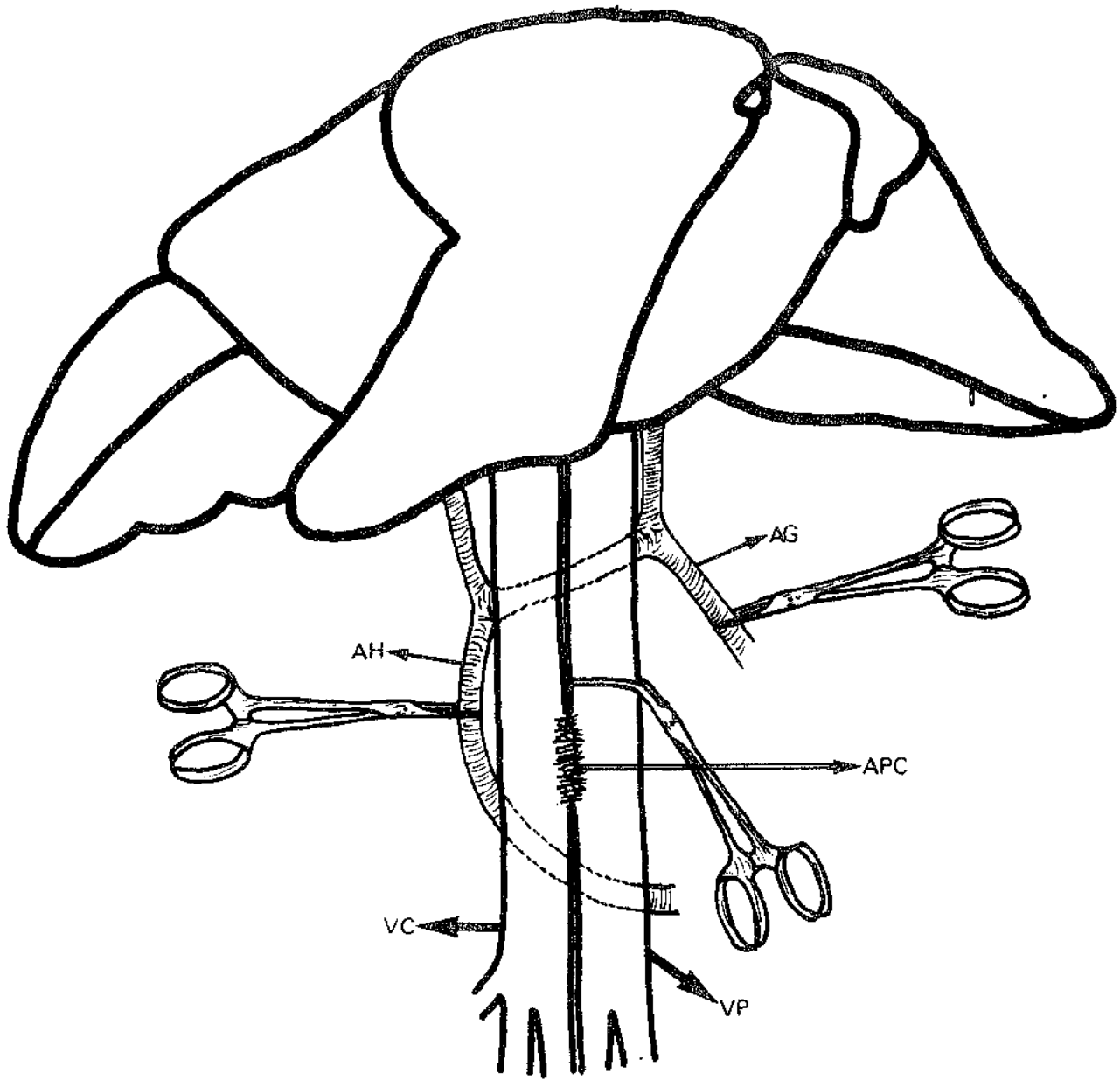
12 - Ligadura temporária das artérias hepática e gastroduodenal e veia porta acima da anastomose, usando-se pinças vasculares por um período de 60 minutos.

13 - Remoção das pinças vasculares oclusivas.

14 - Oclusão da anastomose portocava.

15 - Fechamento parietal por planos.

Na Figura I está esquematizado o tempo cirurgico da oclusão vascular hepática



AG - artéria Gastroduodenal

AH - artéria hepática

APC- anastomose portocava

VC - veia cava inferior

VP - veia porta

Figura I - Esquema do tempo cirúrgico da oclusão vascular hepática

4.2.4. PÓS-OPERATÓRIO

Após a cirurgia os cães recebiam 2000 ml de solução glicosada a 5% por via intravenosa por um período de 24 hs,

substituído por solução fisiológica, 0,9% 2 horas antes da colheita de amostras para os testes laboratoriais. A seguir em todos os animais foram repetidos os exames laboratoriais realizados no pré-operatório, de acordo com a descrição anteriormente feita. Duas horas após o teste de tolerância à glicose, era colhida uma amostra de sangue para dosagem de glicemia e ministrado um mg de glucagon intravenoso. Após 30 minutos era feita nova colheita de sangue para dosagem de glicemia. A seguir os animais eram anestesiados para se proceder a uma biopsia hepática no lobo central médio.

5 - SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS:

Os animais eram sacrificados injetando-se éter etílico por via intravenosa.

6 - MÉTODOS DE LABORATÓRIO

6.1. COLHEITA DO MATERIAL:

Colhiam-se 25 ml de sangue total por uma das flebotomias para dosagens de Hematócrito, glicemia de jejum, BSP 0 minuto, Uréia, GOT, Fosfatase alcalina e Billirrubina.

Imediatamente após essa colheita, na outra flebotomia injetavam-se 0,5 ml/kg de peso do animal, de solução do BSP^{*}. Eram colhidas novas amostras de 5 ml de sangue total, cada uma, para a dosagem de BSP aos 4 e 45 minutos. Imediatamente após, injetava-se solução de glicose a 50% na dose de 0,5 gr/kg. de peso do animal. Recolhiam-se amostras de 5 ml de sangue total cada uma, aos 30, 60, 120, 180, 240 minutos, para dosagens de

glicemia neste período de tempo. As flebotomias eram mantidas com soro fisiológico durante a noite até o momento da cirurgia.

6.2. GLICEMIA:

Nas dosagens de glicose foram utilizados os 2 AUTOANALYZER DA TECNICON INSTRUMENTS CORPORATION: SMA/PLUS - 6/60 e AUTO-ANALYZER

1. Pelo fato de os aparelhos utilizarem técnicas distintas, citaremos, resumidamente, os 2 procedimentos:

6.2.1. GLICEMIA PELO AUTO-ANALYZER 1:

O método empregado é uma modificação para determinação da glicose, proposto por HOFFMAN (1937). A glicose é determinada procedendo-se à reação de oxi-redução, transformando-se o ferricianeto de potássio em ferrocianeto de potássio.

6.2.2. GLICEMIA PELO AUTO-ANALYZER SMA/PLUS:0

O método empregado é uma modificação de procedimento de BROWN (1961).

Nesse método o quelato de neocuproine cúprica é reduzido pela glicose em meio alcalino, resultando em uma alta coloração do complexo de neocuproína cuprosa; depois de um aquecimento de 90° C., a absorvância da corrente analítica é medida em 460 mm.

Interferências de ácido ascórbico e grupos sulfidrílicos são reduzidas tratando-se o dialisado com carbonato de sódio antes da adição do reagente de cor.

6.3. URÉIA:

Este método é uma modificação da técnica de MARSH, et al, (1965).

Neste método, a coloração produzida é formada quando a uréia, em solução relativamente ácida, reage com diacetil-monoxima.

A presença de tiosemicarbazida e ion férrico intensifica a coloração da reação.

A mistura é aquecida a 90° C, para desenvolvimento da cor e a absorvância da corrente analítica é medida em 520 mm.

Para se obter o valor em uréia, usa-se o fator da correção igual a 2.14.

6.4. BILIRRUBINA TOTAL:

Este método é baseado no procedimento de JENDRASSIK & GROF, (1938) e adaptado por GAMBINO & SCHREIBER, (1964).

A amostra reage com ácido sulfanílico diazotado na presença do reagente cafeína-benzoato de sódio formando a coloração de azobirrubina.

A absorvância da azobilirrubina alcalina na corrente analítica é medida em 600 mm.

O "blank" é determinado pela mistura no sistema de cafeína, ácido sulfanílico e tartarato de sódio e potássio.

A absorvância do "blank" é determinada 600 mm e é automaticamente subtraída pela diferença colorimétrica.

6.5. GOT:

Dois métodos são utilizados nessa dosagem: o auto-analyzer SNA/PLUS 6/60 e o GOT MONOTEST da BOEHRINGER MANHEIM (UV-method), Cat. nº 1587L

6.5.1. GOT pelo AUTO-ANALYZER SMA/PLUS 6/60

O método empregado para a determinação é o descrito por R.L. RUSH et al. Na American Association of Clinical Chemistry, BUFFALO, 1970. É uma adaptação do método flurométrico de J. B. LEVINE and J. B. HILL como reportado em Automation in Analytical Chemistry, 1965 Technicon Symposia. A leitura espectrofotométrica mede a troca em absorvância de NADH (DPNH) em 340 mm.

6.5.2. GÔT PELO GOT MONOTEST DA BOEHRINGER MANHEIM BIOQUÍMICO

O método empregado é o descrito por KARNEN, et al. (1955) e por SCHMIDT (1963).

6.6. G.P.T.

GPT - Teste individual

Método em Ultravioleta, B.M.B., Art. 15878

Bibliografia:-

- Wroblewski, F. e J. S. La due - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 91, 569, 1956

6.7. FOSFATASE ALCALINA:

O método empregado nessa determinação é o descrito por BESSEY et al (1964).

6.8. HEMATÓCRITO:

O método utilizado é o do micro-Hematócrito.

6.9. RETENÇÃO DE B.S.P.

O método empregado é o descrito por ROSENTHAL Y WHITE (1925), modificado por MATEER (1943) e por SELIGSON et al. (1957).

7- EXAME HISTOLÓGICO

O exame histológico foi realizado pelo DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS.

As biópsias foram colocadas em solução de formalina a 10% para sua fixação. Os cortes foram corados com hematoxilina-eosina, PAS., e Sudam III.

Este exame histológico feito em todos os cães, teve a finalidade de observar as alterações morfológicas 24 horas após a isquemia hepática e compará-las com os exames histológicos da fase pré isquêmica.

Os resultados estão apresentados no quadro XI.

III - RESULTADOS

Resultados Laboratoriais do Grupo I

CÃO	GLICOSE mg%		URÉIA mg%		BILIRRUBINA mg%		GOT m UI		GPT UI		FOSFATASE ALCALINA UI		HEMATÓ- CRITO %		RET. BROMOSSULFALEINA %			
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	5'		45'	
															pré	pós	pré	pós
1	55	50	32,1	27,1	0,80	0,2	50	56	12,7	13,5	14,0	29,0	37	32	0,2	4,3	0,00	0,70
2	67	53	36,3	36,3	0,20	0,2	40	45	11,5	12,0	39,0	42,0	40	45	3,2	4,5	0,00	0,30
3	105	86	23,5	18,8	0,15	0,3	45	42	11,2	11,6	37,0	49,0	34	42	1,0	2,5	0,00	0,00
4	75	70	37,0	34,5	0,10	0,2	38	40	13,4	14,0	10,0	21,0	25	33	1,3	2,6	0,00	0,00
5	75	68	30,0	28,6	0,10	0,2	30	37	11,2	12,1	18,0	25,0	34	31	4,6	2,5	0,18	0,10
6	40	36	42,8	38,5	0,25	0,3	45	46	15,0	15,7	22,0	28,0	46	44	0,5	0,2	0,00	0,00
7	75	65	25,0	32,0	0,30	0,3	45	48	11,2	12,0	39,0	44,0	18	24	4,7	5,0	1,40	0,80
8	78	72	23,5	23,5	0,20	0,3	37	40	11,2	11,4	38,2	42,0	23	25	2,6	3,2	0,50	0,70
9	40	38	19,5	23,8	0,30	0,3	55	35	8,5	11,8	39,0	42,1	23	21	2,8	3,6	0,00	0,16
10	90	80	30,0	25,7	0,20	0,3	30	34	9,0	10,8	24,0	29,0	40	39	1,5	0,3	0,50	0,60

Nesta tabela são apresentados os resultados individuais dos exames laboratoriais, realizados nos períodos pré e pós-operatório, dos animais do grupo controle.

T A B E L A II

Teste de Tolerância à Glicose - GRUPO I

CAO		JEJUM	30'	60'	120'	180'	240'
1	pré	66	180	154	112	82	76
	pós	80	150	90	88	84	78
2	pré	80	156	106	92	92	80
	pós	84	132	120	111	103	92
3	pré	98	166	134	84	66	66
	pós	104	158	145	130	122	107
4	pré	76	182	144	110	64	60
	pós	93	134	128	114	108	97
5	pré	98	192	146	112	106	102
	pós	95	120	112	109	94	88
6	pré	80	148	104	70	78	84
	pós	76	133	129	114	98	92
7	pré	70	216	178	142	124	108
	pós	86	154	138	118	99	87
8	pré	76	162	116	98	70	62
	pós	85	124	117	116	91	85
9	pré	98	182	126	82	74	70
	pós	94	146	121	105	81	65
10	pré	92	200	148	98	90	80
	pós	84	158	138	112	99	76

Nesta tabela são apresentados os resultados individuais da glicemia, em miligramas por cento, dos testes de tolerância à glicose, realizados nos períodos pré e pós-operatórios, dos animais do grupo controle

TABELA III

GLICEMIA DE JEJUM. G II

CÃO	pré	pós
1	55	40
2	40	20
3	63	42
4	116	43
5	70	30
6	110	55
7	80	30
8	65	45
9	80	25
10	85	40

Valor normal — 65 à 110 mg*

Tabela apresentando os resultados individuais da dosagem de glicose, em miligramas por cento, obtidos em grupo de animais submetidos à isquemia hepática, nos períodos pré e pós operatórios.

TABELA IV

Ureia - Grupo II

CÃO	pré	pós
1	30,0	25,7
2	32,1	38,5
3	27,8	13,8
4	38,5	38,5
5	36,3	23,5
6	12,9	10,7
7	25,6	62,0
8	23,5	59,9
9	15,0	15,0
10	23,5	21,4

Valor normal - 10 a 20 mg %

Tabela apresentando os resultados individuais das dosagens de uréia em miligramas por cento obtidos em grupo de animais submetido a isquemia hepática, nos períodos pré e pos-operatório.

TABELA V

Bilirrubina Total - GRUPO II

CÃO	pré	pós
1	0,10	0,2
2	0,20	0,2
3	0,20	0,3
4	0,20	0,2
5	0,15	0,2
6	0,10	0,2
7	0,10	0,2
8	0,20	0,3
9	0,20	0,3
10	0,20	0,3

Valor normal — 0,2 a 1,0 mg %

Tabela apresentando os resultados individuais das dosagens de Bilirrubina total, em miligramas por cento, obtidos em grupo de animais - submetido a isquemia hepática, nos períodos pré e pós-operatório.

T A B E L A VI

GOT-GRUPO II

CÃO	pré	pós
1	35	216
2	46	185
3	42	147
4	28	278
5	40	232
6	25	150
7	10	73
8	85	250
9	30	163
10	30	205

Valor normal — 7 a 40 mU/ml

Tabela apresentando os resultados individuais da GOT, em miliunidades internacionais, obtidos em grupo de animais, submetido à isquemia hepática, nos períodos pré e pós-operatório.

T A B E L A VII

G P T GRUPO II

CÃO	pré	pós
1	6,5	34,0
2	6,5	67,5
3	6,5	243,8
4	6,5	90,0
5	10,2	108,8
6	7,5	10,3
7	8,7	22,5
8	27,3	25,6
9	9,7	37,8
10	13,5	72,4

Valor normal — até 12 U/l

Tabela apresentando os resultados individuais da G P T, em unidades internacionais, obtidos em grupo de animais submetido à isquemia hepática nos períodos pré e pós-operatório.

T A B E L A VIII

Fosfatase alcalina GRUPO II

CÃO	pré	pós
1	13	60
2	16	28
3	36	63
4	20	27
5	19	26
6	26	20
7	30	48
8	42	46
9	18	20
10	22	26

Valor normal — 13 a 50 U/l

Tabela apresentando os resultados individuais da Fosfatase Alcalina em unidades internacionais, obtidos em grupo de animais submetido à isquemia hepática nos períodos pré e pós-operatório.

TABELA IX
Hematocrito GRUPO II

C A O	prē	pōs
1	27	28
2	39	43
3	33	32
4	44	42
5	29	28
6	27	32
7	31	30
8	24	22
9	39	44
10	44	42

Tabela apresentando os resultados individuais do Hematocrito em porcentagem, obtidos em grupo de animais submetido à isquemia hepática nos períodos prē e pōs operatōrio.

TABELA X

Retenção da Bromossulfaleína

CÃO	RETENÇÃO DE BROMOSSULFALEINA			
	após 5'		após 45'	
	pré	pós	pré	pós
1	0,0	4,3	0,0	0,7
2	1,3	0,0	0,0	0,0
3	3,8	5,7	0,5	0,0
4	0,74	0,0	0,0	0,0
5	4,6	2,5	0,5	0,7
6	1,0	0,3	0,0	0,13
7	3,8	3,6	0,2	0,16
8	6,1	5,0	0,8	0,16
9	1,3	6,5	0,16	0,5
10	3,2	3,6	0,16	0,0

Tabela apresentando os resultados individuais de Retenção de Bromossulfaleína, em porcentagem, obtidos em grupo de animais submetido à isquemia hepática nos períodos pré e pós operatório. Dose feita aos 5 e 45 minutos após a aplicação do BSP.

TABELA XI

Teste de Glucagon GRUPO II

CÃO	ANTES	30' APÓS
1	66	122
2	70	118
3	82	116
4	68	102
5	68	86
6	62	144
7	108	170
8	88	128
9	70	120
10	82	88

Tabela apresentando os resultados individuais da dosagem de glicose, em miligramas por cento, obtidos em grupo de animais submetido a isquemia hepática, antes e 30 minutos após a administração da droga.

T A B E L A X I I

Teste de tolerância à Glicose. GRUPO II

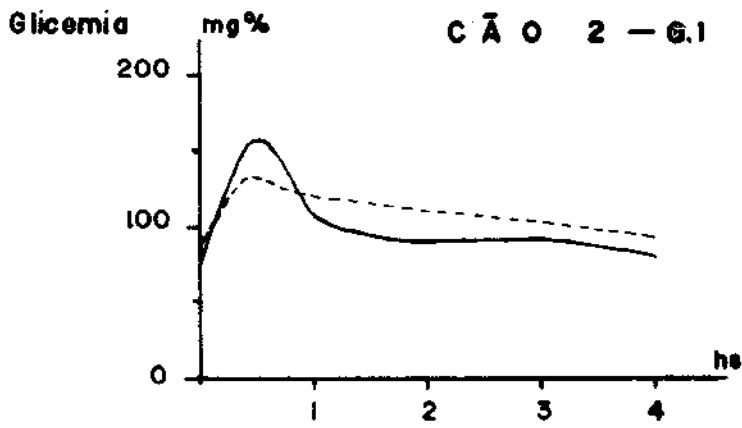
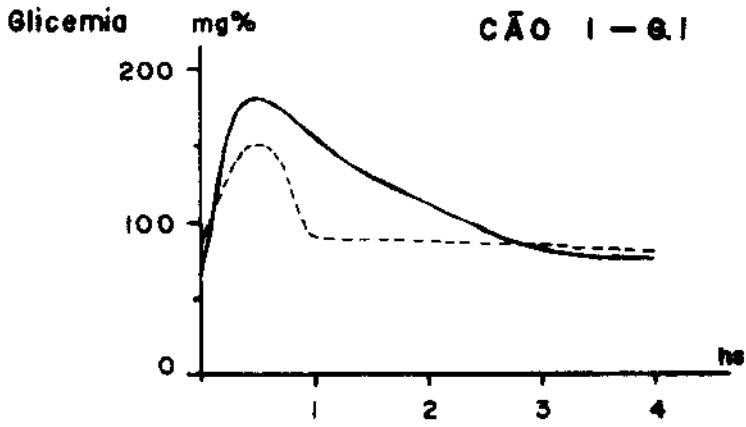
CÃO		JEJUM	30'	60'	120'	180'	240'
1	pré	60	146	94	50	52	56
	pós	80	146	86	82	80	68
2	pré	60	178	128	80	62	52
	pós	66	146	110	100	76	70
3	pré	68	230	182	168	148	120
	pós	82	158	104	96	88	84
4	pré	120	152	114	72	82	82
	pós	68	124	80	76	76	74
5	pré	78	206	132	64	56	56
	pós	70	160	100	98	72	68
6	pré	100	118	102	96	82	68
	pós	84	148	84	78	74	64
7	pré	88	168	112	108	102	100
	pós	60	150	128	116	114	114
8	pré	68	134	98	92	76	70
	pós	92	128	82	66	80	92
9	pré	94	182	166	120	108	90
	pós	84	146	84	80	78	74
10	pré	94	132	108	100	96	90
	pós	82	90	76	70	70	84

Tabela apresentando resultados individuais da glicemia, em miligramas por cento, dos testes de tolerância à glicose realizados nos períodos pré e pós operatório - nos animais do grupo submetido a isquemia hepática.

QUADRO I

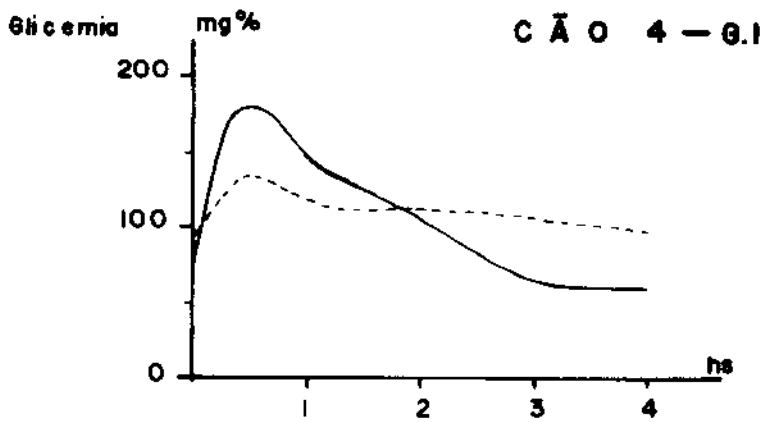
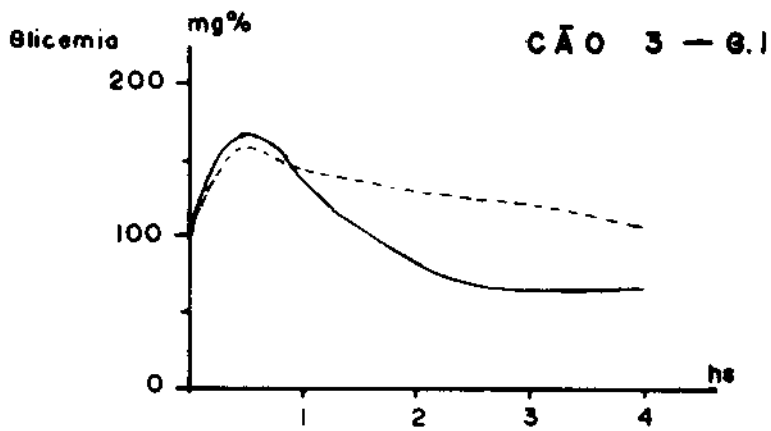
Curvas glicemicas dos cães 1 e 2 do Grupo I

— pré
- - - pós



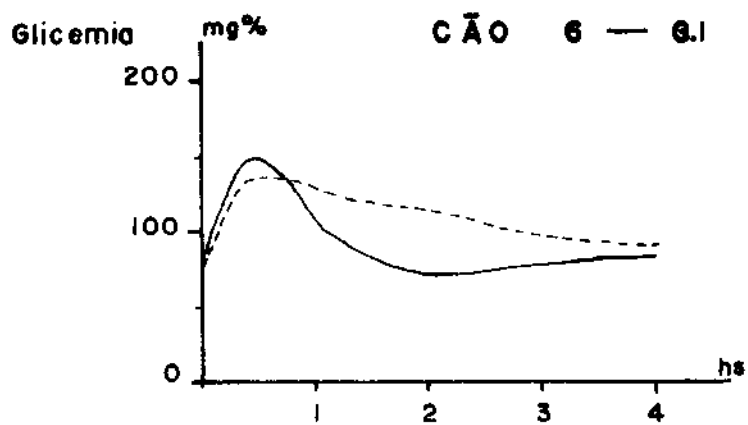
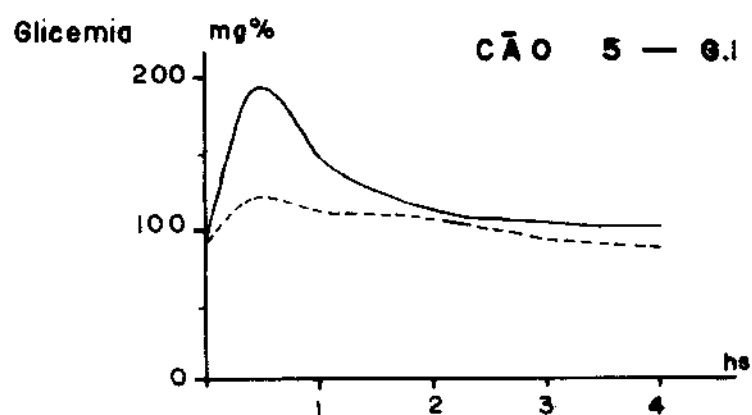
Curvas glicemicas dos cães 3 e 4 do Grupo I

— pré
- - - pós

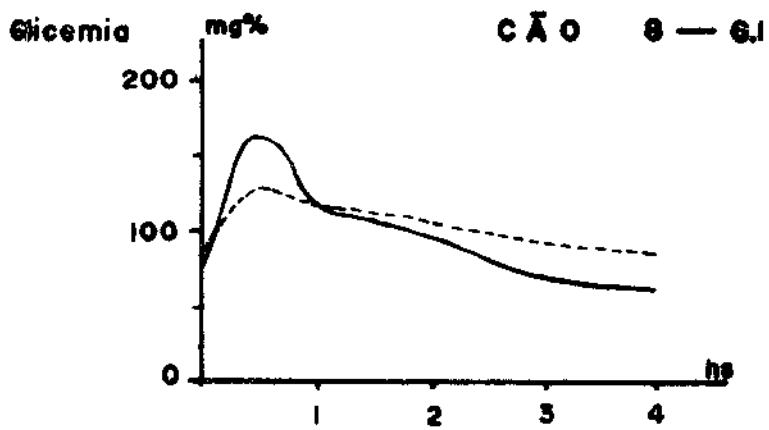
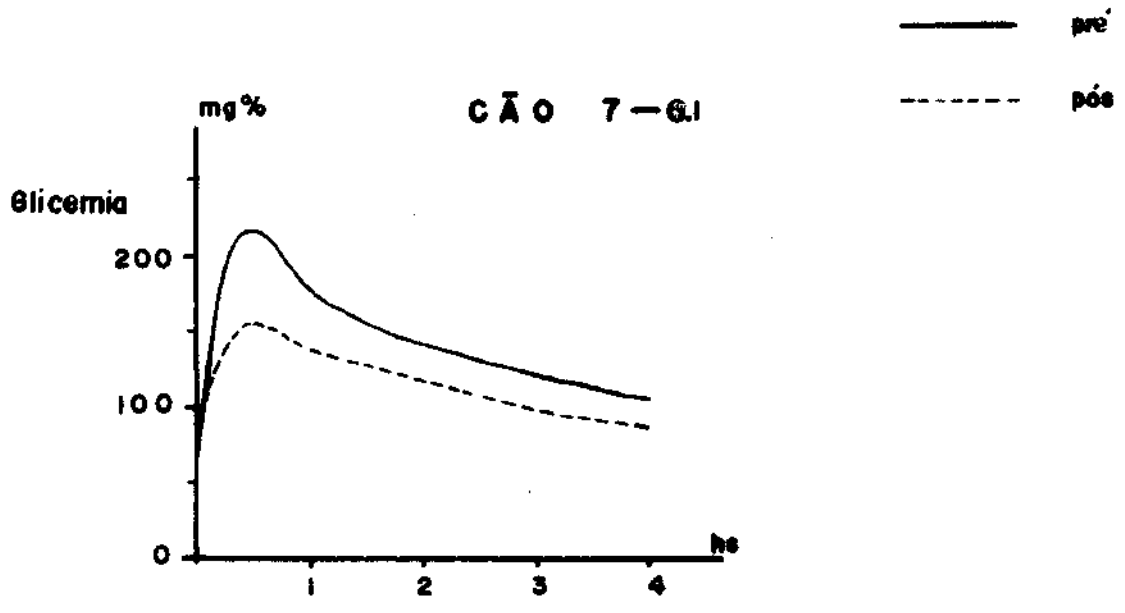


Curvas glicemicas dos cães 5 e 6 do Grupo I

— pré
- - - - - pós

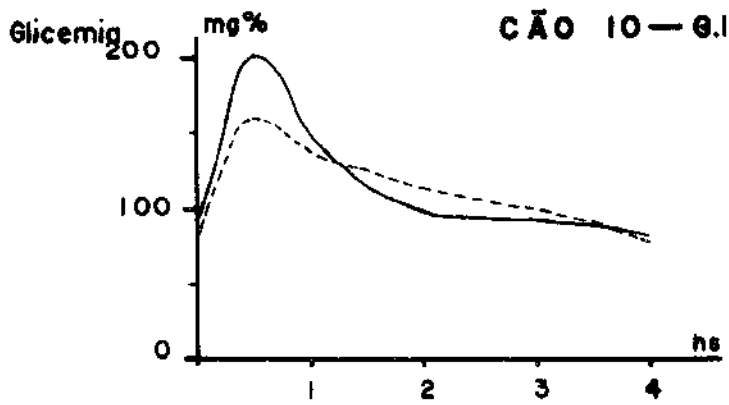
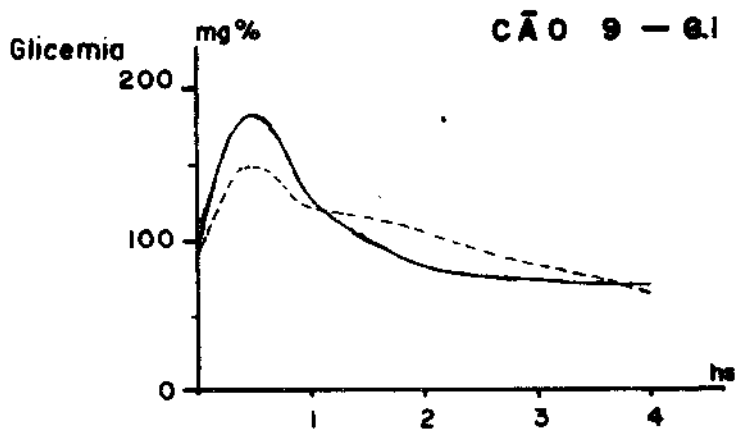


Curvas glicemicas dos cães 7 e 8 do Grupo I



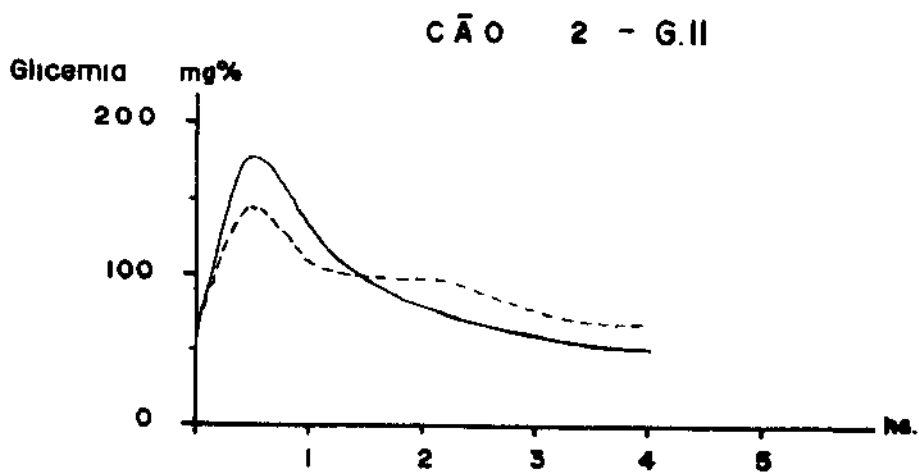
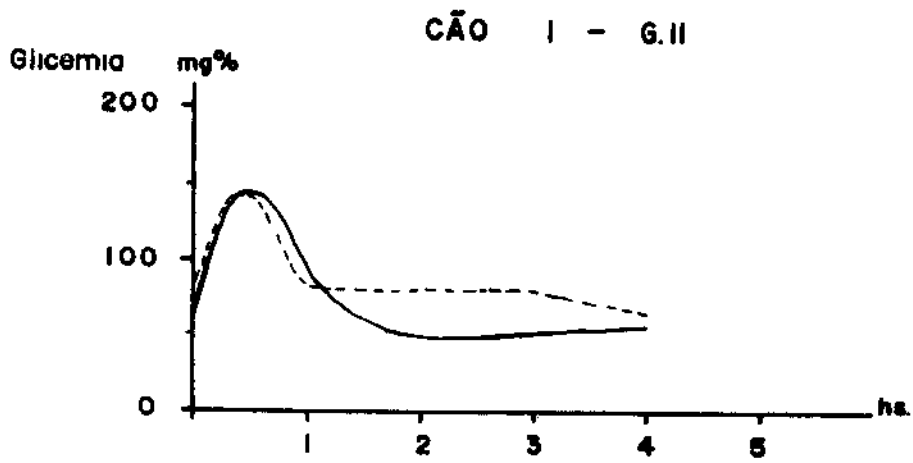
Curvas glicemicas dos cães 9 e 10 do Grupo I

— pré
- - - - - pós



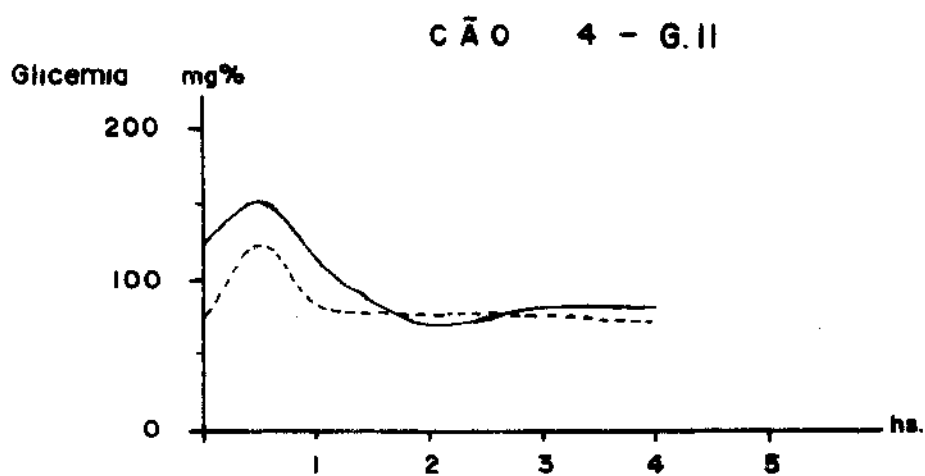
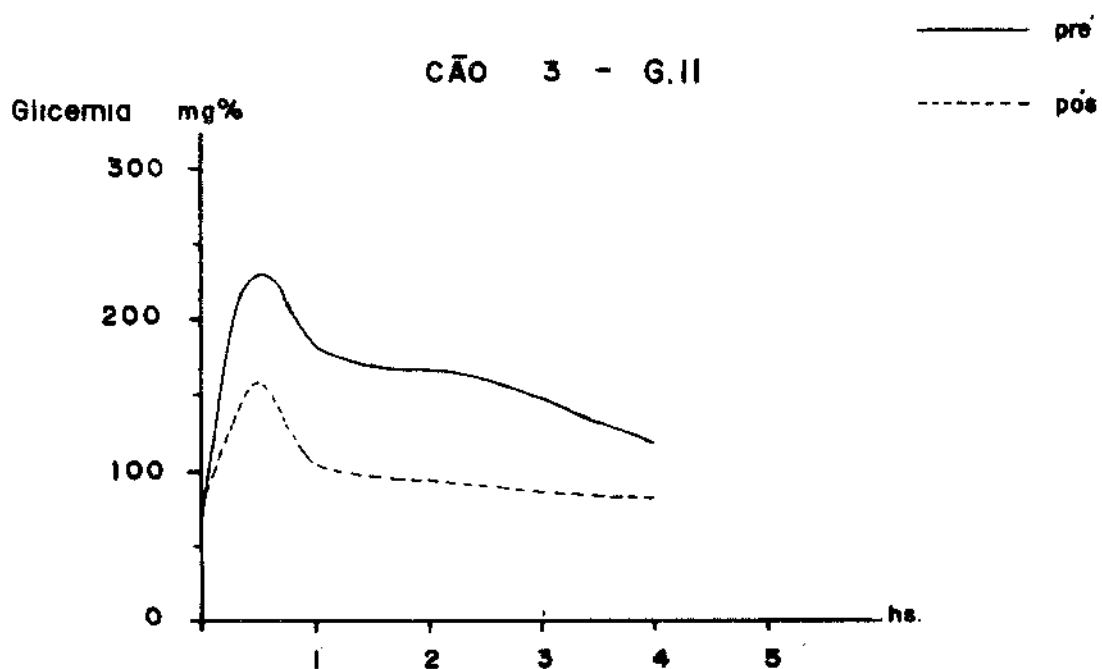
Curvas glicemicas dos cães 1 e 2 do Grupo II

— pré
 - - - - - pós

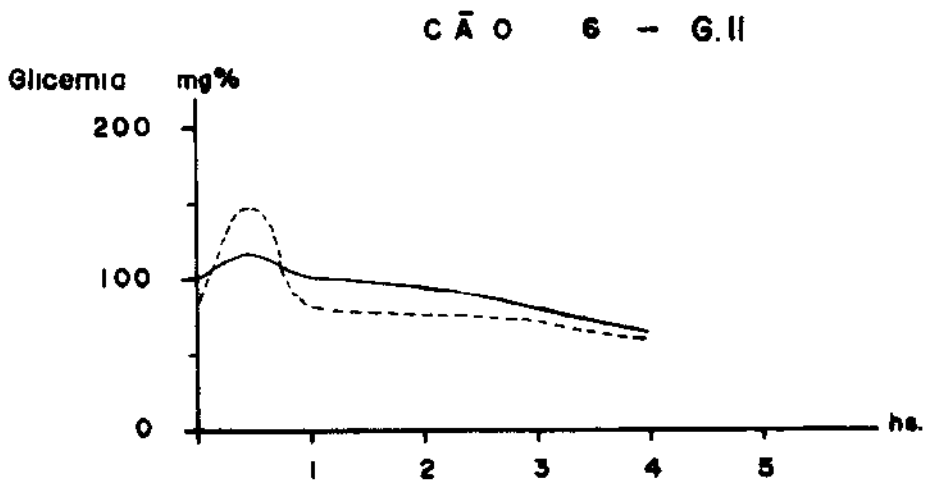
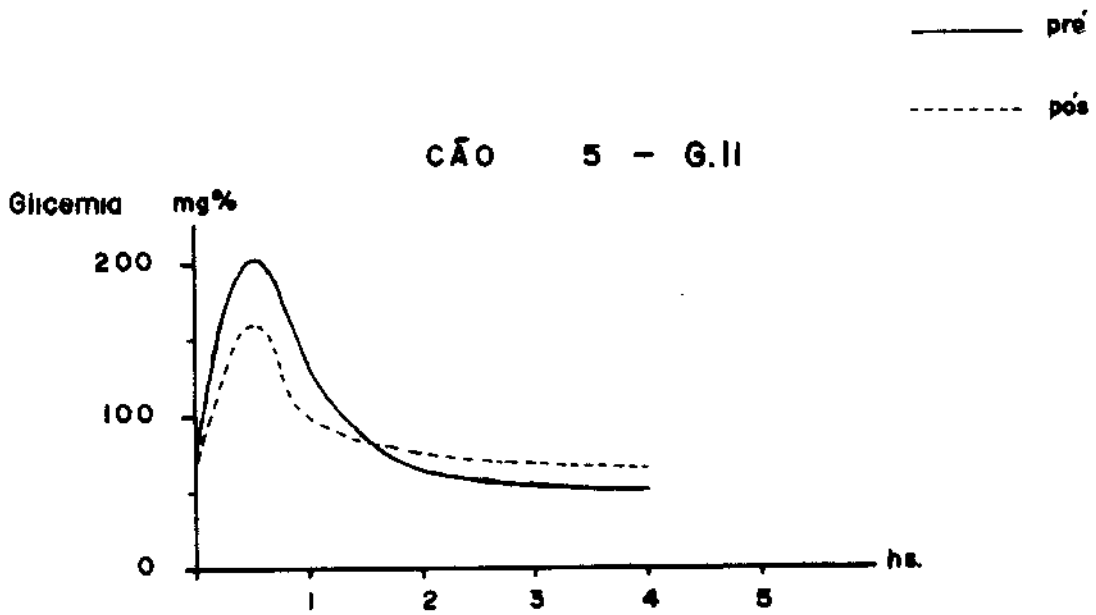


QUADRO VII

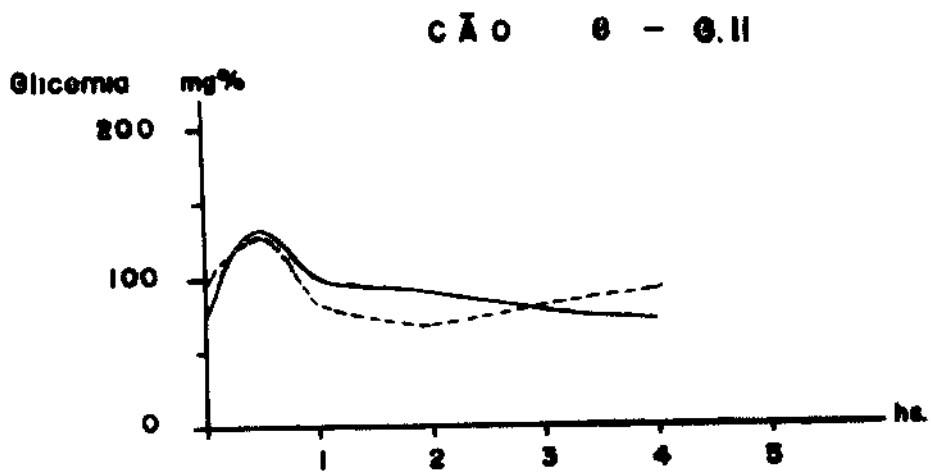
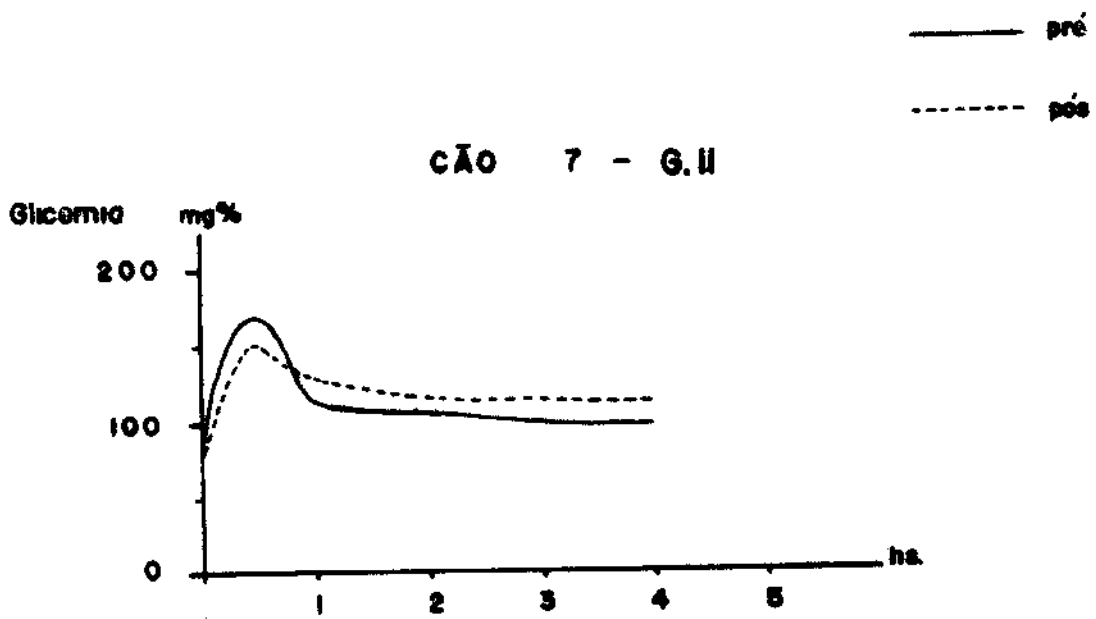
Curvas glicemicas dos cães 3 e 4 do Grupo II



Curvas glicemicas dos cães 5 e 6 do Grupo II

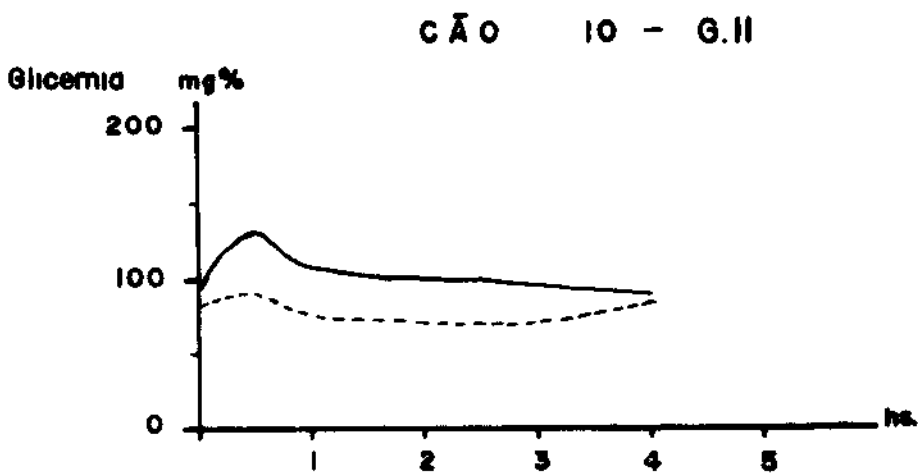
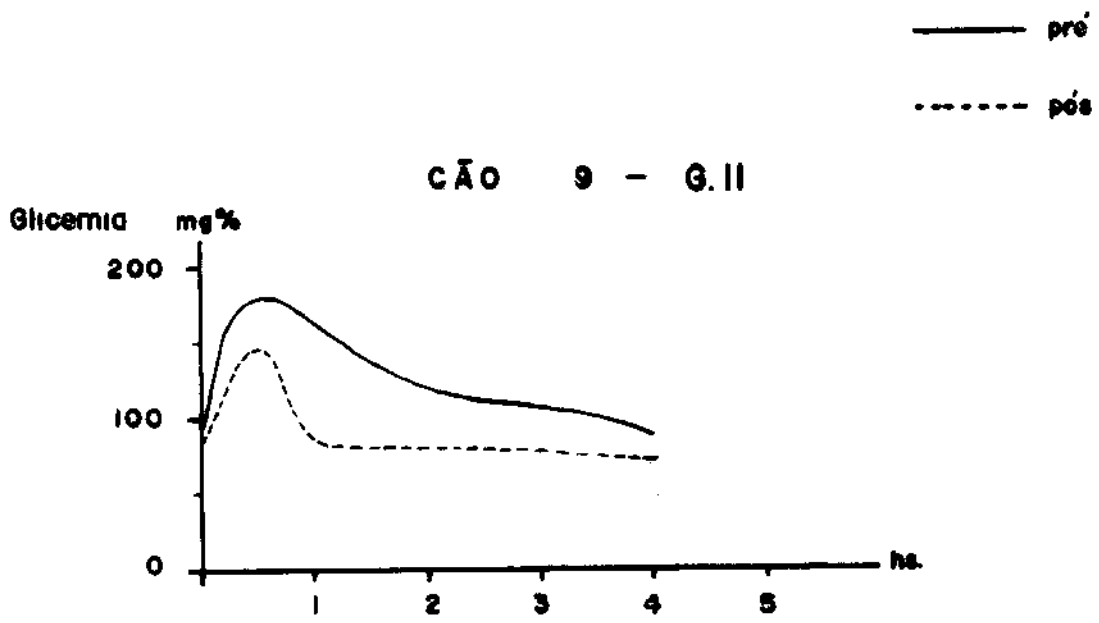


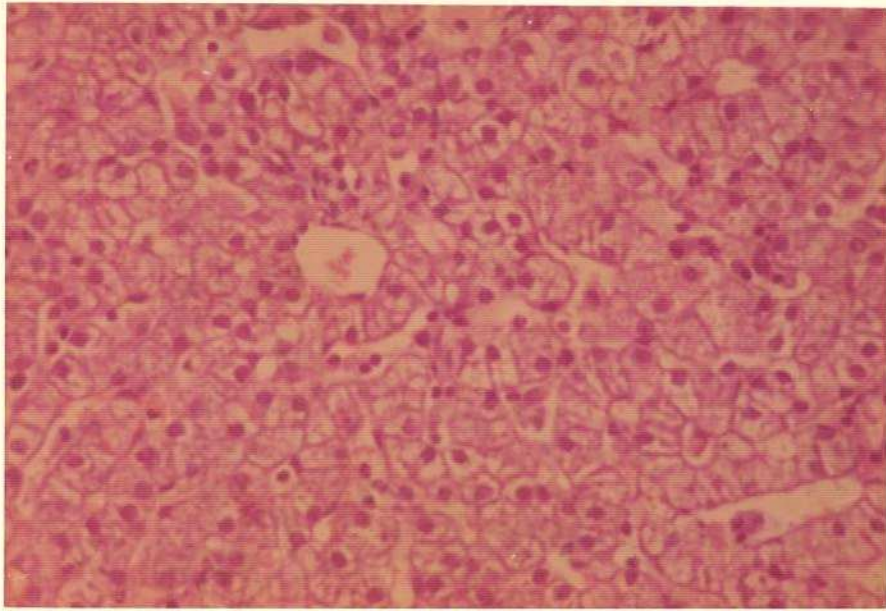
Curvas glicemicas dos cães 7 e 8 do Grupo II



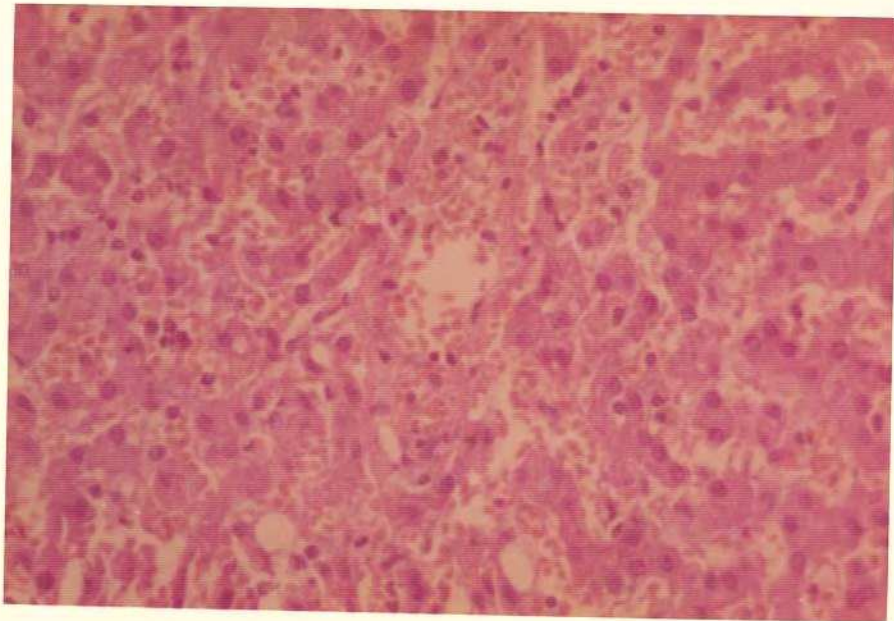
QUADRO X

Curvas glicêmicas dos cães 9 e 10 do Grupo II





Fotografia da microscopia hepática no período prē isquêmico



Fotografia da microscopia hepática 24 hs apōs o período isquêmico.

QUADRO XI

Resultados microscópicos Prē e Pōs-operatōrios observados nas Biōpsias Hepáticas dos cões submetidos à Isquemia Hepática Temporária.

nº de cões	aspectos histológicos	Inchaço turva	Hiperemia	Dilatação da veia centro lobular	Dilatação do capilar sinusoide	Glicogênio (P.A.S.)
1	Prē	++	-	-	+	+
	Pōs	-	+++	-	++	++
2	Prē	+++	-	-	-	-
	Pōs	+	+++	+++	++	++
3	Prē	+++	-	-	-	-
	Pōs	+	++	++	+++	+
4	Prē	+++	-	-	-	-
	Pōs	+	+++	+	+++	+
5	Prē	++	-	-	-	+
	Pōs	-	+++	+	++	+++
6	Prē	++	-	+	-	+
	Pōs	+	+++	+	+++	++
7	Prē	+++	-	-	-	+
	Pōs	+	++	+	+++	+
8	Prē	+++	-	-	-	+
	Pōs	+	+++	+	+++	++
9	Prē	++	-	-	-	+
	Pōs	-	+++	+	++	++
10	Prē	+	-	-	-	-
	Pōs	+	+++	++	+++	+

Prē- Prē-operatōrio

Pōs- Pōs-operatōrio

Graduação
 - ausente
 + mínima
 ++ moderado
 +++ intensa

IV- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com a finalidade de comparar as médias das diversas variáveis estudadas, obtidas para cada grupo e para pré e pós-operatório, foram feitas análises de variância em parcelas subdivididas (split-plot) para cada uma das variáveis.

A análise foi conduzida segundo o esquema:

CAUSAS DE VARIAÇÃO	G. L.
GRUPOS (G)	1
RESÍDUO	28
ANIMAIS	29
OPERAÇÕES	2
INTERAÇÃO G X O	2
RESÍDUO (b)	28
TOTAL	39

Para os dados de glucagon, que constam na tabela, foi feita uma análise de variância com dois critérios de classificação, conforme o esquema

CAUSAS DE VARIAÇÃO	G L
DROGAS	2
ANIMAIS	9
RESÍDUO	9
TOTAL	29

Os valores F, obtidos para todas as análises de variância, constam na tabela XIII

GLICOSE

Os dados das tabelas I e III, submetidos à análise de variância, revelaram valores F significantes, para operações e para a interação G X O (Conforme a tabela XIII).

Portanto, pode-se afirmar que, em média, os resultados obtidos no pré-operatório são maiores do que os resultados obtidos no pós-operatório. Entretanto, a interação G X O, foi

TABELA XIII: Valores F relativos as análises de variância para as diversas variáveis em estudo.

Causas de variação	Glicemia	Uréia	Bili	GOT	GPT	F.A	Ht
Grupos (G)	2,038*	0,223	2,673	34,257*	22,693*	0,223	0,237
Operação (O)	73,425*	0,222	3,493	287,962*	24,887*	25,994*	2,405
Interação G x O	34,460*	0,524	2,295	267,422*	23,074*	0,672	0,498

* Valores de F significantes ao nível de 5%

Valor crítico de $F_{(2,28)} = 4,42$ ao nível de 5%

significante ao nível de 5%. Então, pode-se afirmar que, para o Grupo I, não houve diferença significativa entre médias relativas ao pré e pós-operatório, mas, para o Grupo II, a média relativa ao pré-operatório é significativamente maior do que a média relativa ao pós-operatório.

URÉIA

A análise de variância, conduzida para os dados que constam nas tabelas I e IV, revelaram valores F não significantes ao nível de 5%. Tais valores constam na tabela XIII.

BILIRRUBINA

A análise de variância, conduzida para os dados que constam nas tabelas I e V, revelaram valores F não significantes ao nível de 5%. Tais valores constam na tabela XIII.

G O T

Os dados da GOT, que constam nas tabelas I e VI, submetidos a análise de variância, apresentaram valores F, significantes ao nível de 5%, para grupos, operações e interação $G \times O$, conforme consta na tabela XIII.

Estes resultados permitem afirmar que, em média, os valores da GOT são significativamente maiores no Grupo II do que no Grupo I e que, em média, os valores relativos ao pós-operatório são significativamente maiores do que aqueles relativos ao pré-operatório. Entretanto, a interação $G \times O$ é significativa, mostrando que as médias relativas a GOT devem ser comparadas, dentro de cada grupo. Pode-se afirmar, então, que no grupo I, não há

diferença significativa entre valores relativos a *prē* e *pōs* operatōrio, mas que, no grupo II em mēdia, os valores relativos ao *pōs*-operatōrio s̄o significativamente maiores do que aqueles obtidos para o *prē*-operatōrio.

G P T

Os dados da G P T, que constam nas tabelas I e VII submetidos a anālise de variāncia, apresentaram valores F, significantes ao nīvel de 5%, para grupos, operaçōes e interaçāo GXO, conforme consta na tabela XIII.

Estes resultados permitem afirmar que, em mēdia, os valores da GOT s̄o significativamente maiores no Grupo II do que no Grupo I e que, em mēdia, os valores relativos ao *pōs*-operatōrio s̄o significativamente maiores do que aqueles relativos ao *prē*-operatōrio. Entretanto, a interaçāo G X O ē significativa, mostrando que as mēdias relativas a GOT devem ser comparadas, dentro de cada grupo. Pode-se afirmar, entāo, que no grupo I, n̄o h̄a diferença significativa entre valores relativos a *prē* e *pōs* operatōrio, mas que, no Grupo II, em mēdia, os valores relativos ao *pōs*-operatōrio s̄o significativamente maiores do que aqueles obtidos para o *prē*-operatōrio.

FOSFATASE ALCALINA

A anālise de variāncia, conduzida para os dados que constam nas tabelas I e VIII, apresentou (conforme mostra a tabela XIII), valor F significativa ao nīvel de 5%, apenas para operaçōes. Este resultado permite afirmar que para fosfatase alcalina, as mēdias obtidas no *pōs*-operatōrio, s̄o significativamente maiores do que as mēdias obtidas no *prē*-operatōrio, em ambos os grupos.

HEMATÓCRITO

A análise de variância conduzida para os dados que constam nas tabelas I e IX, revelaram valores F não significantes ao nível de 5%. Tais valores constam na tabela XIII.

GLUCAGON

Foi feita a análise de variância, com dois critérios de classificação, para os dados da tabela XI. O valor F, relativo à ministração da droga, é 38, 790, significante ao nível de 5%.

Este resultado permite afirmar que, após a ministração do glucagon, a glicemia é, em média, significativamente maior do que antes da ministração da mesma.

V - D I S C U S S Ã O

O presente trabalho permite analisar principalmente, o comportamento do metabolismo glicídico 24 horas após uma isquemia hepática com duração de 60 minutos.

As alterações do metabolismo glicídico no fígado - isquêmico, serão melhor compreendidas e analisando-se o desempenho do órgão no metabolismo normal.

O fígado é um órgão vital da economia humana, por que é a sede de complexas e decisivas reações metabólicas, indispensáveis à manutenção da vida. Uma das suas principais funções é de metabolizar a glicose gerando energia que será utilizada em outras reações orgânicas e fenômenos de biossíntese.

Em condições normais a glicose entra na via glicolítica de EMBDEN MEYERHOF por um processo de fosforilação oxidativa, transformando-se em glicose - 6 - fosfato com a participação do ácido adenosinotrifosforico (ATP) como doador de fosfato de alta energia.

A sequência das reações enzimáticas nesta via termina com a formação final de lactato e piruvato conforme a figura 11

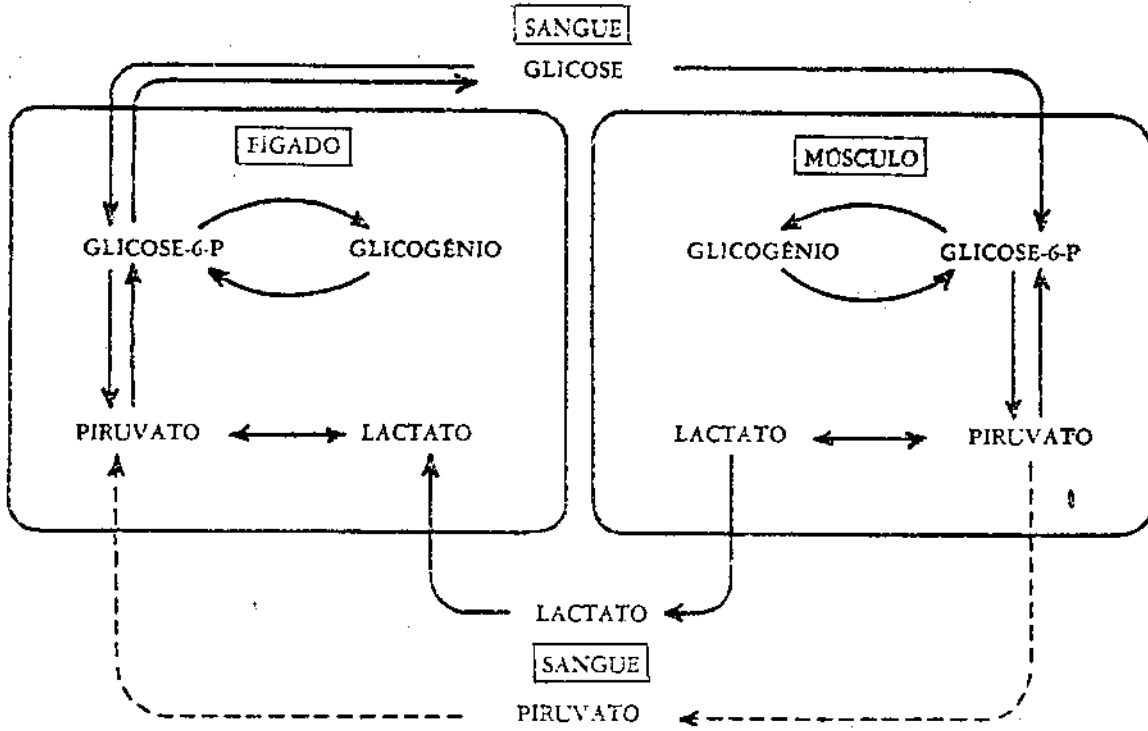


Fig. 3 - Ciclo do Ácido Lático (Cori)

Outra função importante do fígado é a glicogênese, que é a capacidade de sintetizar o glicogênio a partir da glicose. O glicogênio assim formado, pode ser transformado novamente em glicose, assim que as necessidades metabólicas o exigam, pelo processo da glicogenólise, conforme figura IV

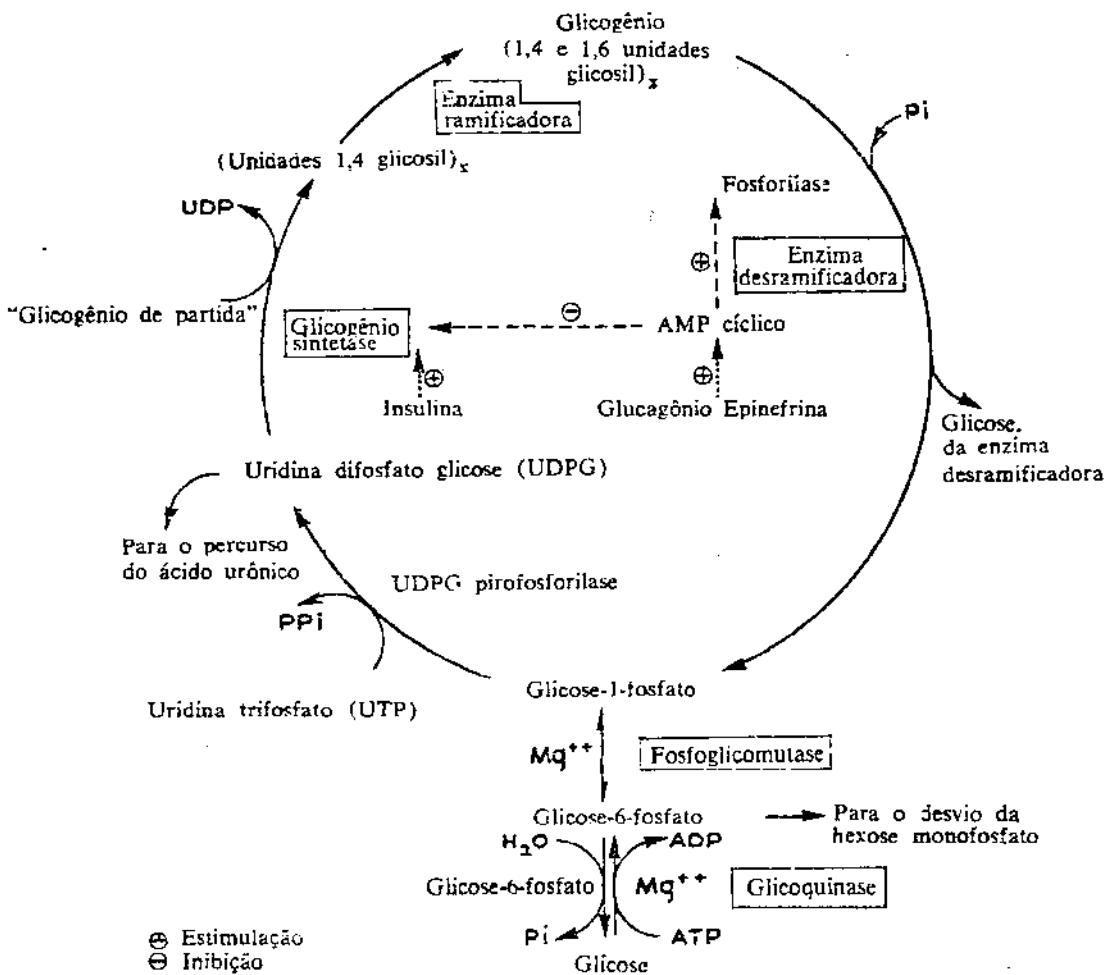


Fig. 4 - Percurso metabólico da glicogenese e glicogenolise no fígado

A transformação do glicogênio em glicose se inicia pela ação da fosforilase que provoca a ruptura fosforolítica da molécula do glicogênio, transformando-o em glicose - 1 - fosfato que se difunde pelos tecidos e sangue. A velocidade de glicogenólise está na dependência da atividade de conversão da fosforilase - B em fosforilase - A ativa, interferindo nesta reação a fosforilase - B quinase conforme figura V

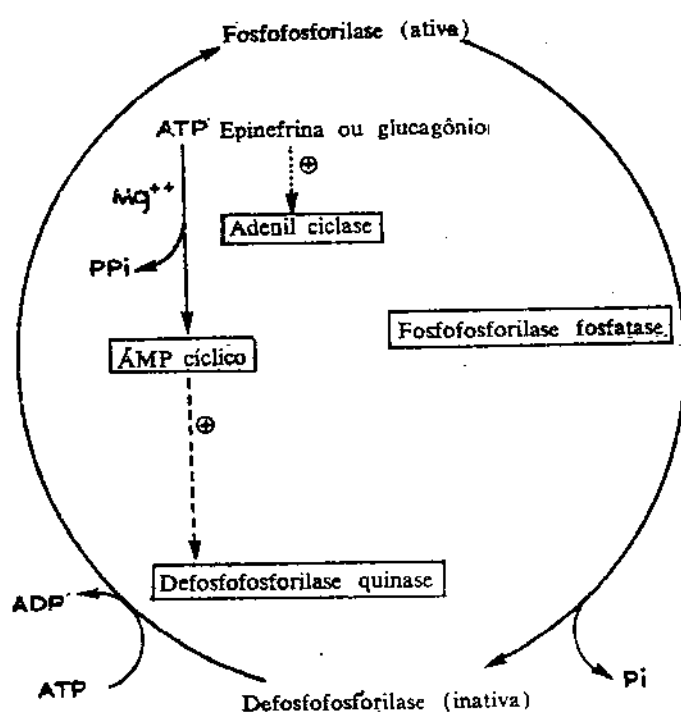


Fig. 5 - Resumo das reações envolvidas na ativação e inativação da fosforilase hepática.

Possui ainda o fígado a capacidade de elaborar glicose ou glicogênio, utilizando fontes não carbo-hidratadas, tais como os aminoácidos glicogênicos, lactato e glicerol pelo processo denominado Gliconeogenese conforme figura VI

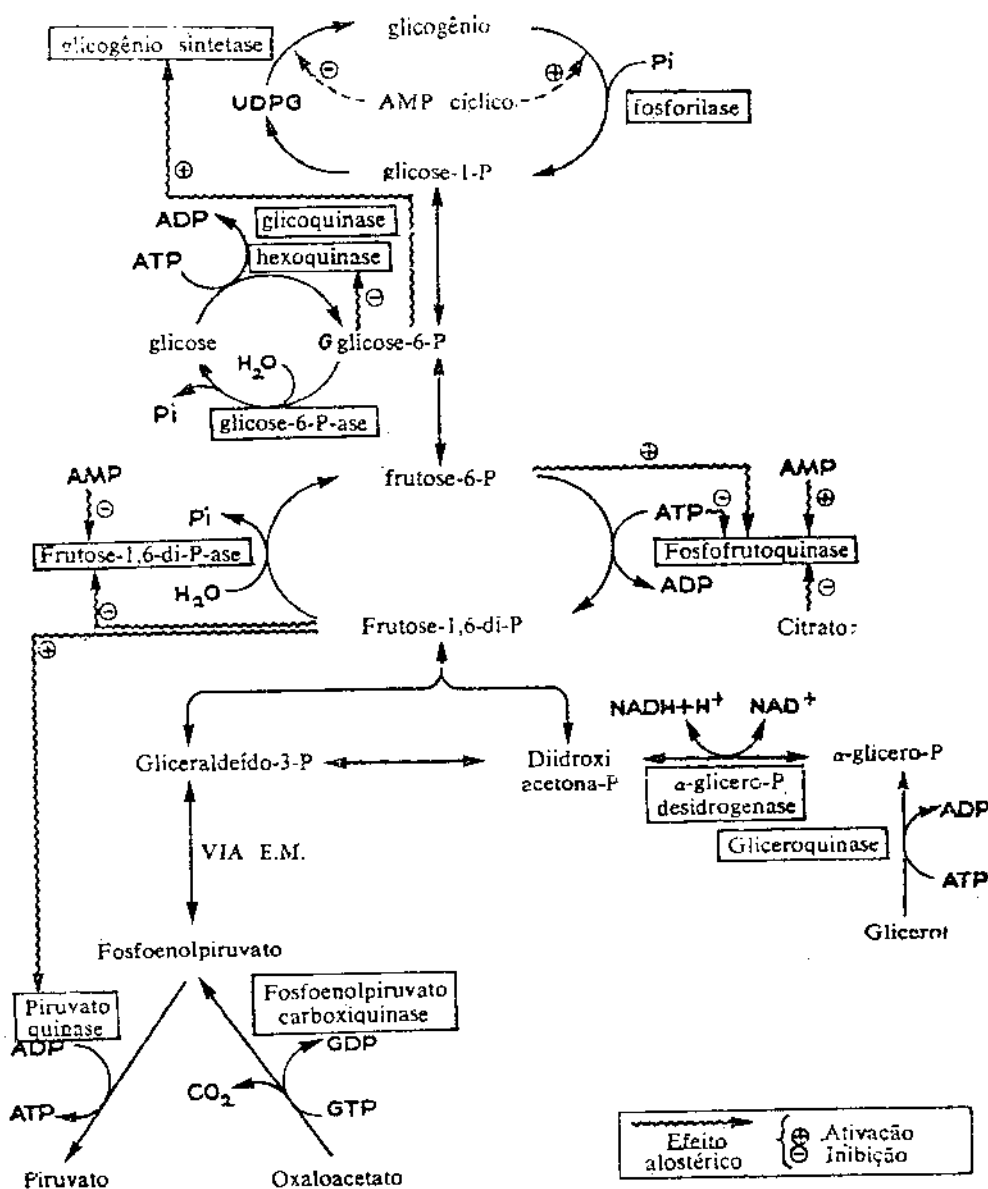


Fig. 6 - Enzimas chave da glicólise e gliconeogênese hepática

A análise das reações enzimáticas envolvidas no metabolismo da glicose permite ressaltar a importância fundamental do mecanismo de fosforilação oxidativa.

Esse mecanismo se processa efetivamente nas mitocôndrias das células hepáticas de acordo com os estudos de LEHNINGER (1964). A energia, decorrente dos processos oxidativos do metabolismo da glicose, é captada nas mitocôndrias sob a forma de adenosinodifosfórico (ADP) e liberada para a sequência das outras reações celulares sob a forma de adenosinotriposfórico (ATP).

Assim conceituado o metabolismo da glicose, fica evidente que não pode haver metabolismo normal da glicose sem o

mecanismo da fosforilação oxidativa, como também, não pode haver fosforilação oxidativa sem integridade da função mitocondrial.

Inúmeras pesquisas (GAJA & ZAZZERA, 1973, DANIEL & BEANDOIN, 1974) puderam demonstrar que na isquemia hepática com duração média de 30 minutos existem alterações na função mitocondrial bloqueando o mecanismo de fosforilação oxidativa, indispensável ao metabolismo da glicose.

Na fase pós-isquêmica há um período de latência para que a célula hepática retome gradativamente a sua capacidade funcional.

Esse período de latência ainda não está perfeitamente esclarecido, sabendo-se entretanto que, LAMPE (1971) duas horas após uma isquemia de 60 minutos de duração, observou intolerância à glicose e ausência de resposta hiperglicêmica ao teste de glucagon.

MACHADO (1973) também observou as mesmas alterações 22 horas após o mesmo período isquêmico.

Nesta pesquisa foi provocada uma isquemia hepática por um período de 60 minutos, ocluindo-se as artérias hepática e gastroduodenal e veia porta acima de uma anastomose portocava látero-lateral previamente feita. Apesar desta técnica não ocasionar possivelmente uma interrupção total no aporte sanguíneo hepático, o que só poderia ser determinado pelos testes de indocianina ou xemônio radioativo, ela se comporta de modo semelhante aos processos isquêmicos encontrados em clínica, como por exemplo: ligadura accidental da artéria hepática, pinçamento temporário do pedículo hepá-

tico para coibir hemorragias e transplante hepático.

A análise dos resultados encontrados no pré e pós-respiratório do Grupo I, não mostra alterações significativas, permitindo inferir que a operação e anestesia não interferem nos resultados obtidos no Grupo II.

Os resultados apresentados nas tabelas do Grupo II exibem alterações metabólicas e histológicas que são analisadas discriminadamente.

O Hematócrito não apresenta alterações significativas. Pequenas variações estão na dependência de maior ou menor perda sanguínea e hidratação. Esses resultados concordam com os encontrados por JAMES HINES & RONCORONI (1956).

A dosagem de Bilirrubina não mostra alterações nos níveis de bilirrubina, fato explicado pela integridade do fluxo biliar e ausência de necrose hepática. As experiências de RAPAPORT (1954), HINES & RONCORONI (1956), JOLLY & FOSTER (1963), MARGARIDO (1973), MACKENZIE & BLUMGART (1975), estão de acordo com esses resultados.

Os níveis de Uréia não apresentam variações expressivas, concordando com pesquisas de MARGARIDO (1973).

A prova da Bromossulfaleína não mostrou retenção da substância estando em concordância com os resultados de RAPAPORT (1954), JOLLY & FOSTER (1973), MACKENZIE & BLUMGART (1975).

Os resultados das Transaminases Glutâmico-pirúvica

e glutâmico-oxaloacética, apresentam-se elevados, em virtude de comprometimento hepato-celular. RAPPAPORT (1954), RANCORONI (1956), FARKOUH (1972), MARGARIDO (1973), MACKENZIE (1975), relatam resultados semelhantes.

A Fosfatase Alcalina não apresenta alterações apreciáveis, o que é explicado pelo fato da fosfatase alcalina - ser eliminada em sua maior parte pela bile, e não haver interrupção do fluxo biliar. Esses resultados estão em concordância com RAPPAPORT (1954), RANCORONI (1956), MARGARIDO (1973), MACKENZIE (1975) e divergentes dos encontrados por FARKOUH (1972).

Os resultados da glicemia mostram uma tendência hipoglicêmica em todos os animais, fato já observado por outros autores (LAMPE, 1971; MACHADO, 1973). A manutenção de níveis estáveis de glicose no sangue depende de um mecanismo homeostático no qual interferem, além do fígado, fatores hormonais, como insulina (hipoglicemiante), glucagon, glicocorticóides, corticotropina, epinefrina, tiroxina (hiperglicemiantes).

Admitindo-se a normalidade do Sistema Regulador Hormonal, é razoável atribuir-se à célula hepática isquêmica a responsabilidade da condição hipoglicemiante. No período isquêmico existem alterações mitocondriais caracterizados por uma acentuada depressão da relação $(NAD^+) / (NADH)$ e redução da relação ADP/O. Disto resulta um bloqueio do mecanismo da fosforilação oxidativa (GAJA et al, 1973), indispensável à produção da glicose.

* N A D - NICOTINAMIDA ADENINA DINUCLEOTÍDEO

No período pós-isquêmico a célula hepática retoma sua capacidade funcional de maneira gradativa, na dependência da velocidade das reações enzimáticas ligadas à glicogenólise e também da permeabilidade da membrana celular hepática. Possivelmente esta condição hipoglicêmica é decorrente de uma glicogenólise retardada por uma alteração no mecanismo da fosforilação oxidativa.

Há ainda a possibilidade de uma alteração da atividade da glicose-6-fosfatase causada pela isquemia hepática, sabendo-se que esta enzima, existente principalmente no fígado, é capaz de converter a glicose-6-fosfato em glicose e liberá-la para o sangue.

O teste de tolerância à glicose realizado 24 horas após o período isquêmico exibe curvas glicêmicas dentro dos padrões de normalidade, demonstrando uma reativação funcional da célula hepática.

LAMPE et al (1971) realizando o teste de tolerância à glicose, duas horas após o período isquêmico, observou incapacidade do fígado em captar a glicose, atribuindo o fato a uma lesão hepática e excluindo a participação do fator hormonal.

MACHADO et al (1973) realizando experiência semelhante 12 horas após o período isquêmico, encontrou curvas do tipo diabético com hipoglicemia, traduzindo uma ineficiência de captação da glicose por provável defeito enzimático.

No presente trabalho, as curvas glicêmicas apresentaram-se dentro dos padrões de normalidades provavelmente em

consequência de um melhor equilíbrio enzimático e melhor permeabilidade da membrana celular hepática.

O teste de glucagon provocou uma nítida resposta hiperglicêmica em todos os animais, divergindo dos resultados - das experiências de LAMPE et al (1971), e MACHADO et al (1973). Esta resposta hiperglicêmica reflete a capacidade reativa da célula hepática ao estímulo hormonal exógeno.

O glucagon, atingindo a membrana da célula hepática, com a interferência da adenilciclase provoca um aumento do AMP cíclico, que por sua vez aumenta a atividade da fosforilase hepática. Em consequência ocorre uma imediata glicogenólise e aumento da liberação da glicose pelo fígado. Esta resposta - hiperglicêmica reflete uma capacidade reativa da célula hepática no sentido da normalidade.

As alterações mais frequentemente encontradas no exame histológico foram as seguintes: inchaço turva, hiperemia, dilatação da veia centrolobular, dilatação do capilar sinusóide, maior depósito de glicogênio no pós operatório, discreta infiltração gordurosa e leves traços da fibrose portal em dois (2) cães.

A inchaço turva observada nos animais é geralmente de origem carencial compatível com o estado nutricional dos animais em experimentação. A hiperemia, a dilatação do capilar sinusóide e da veia centro lobular estão na dependência de um processo reativo, secundário a vascularização. É interessante observar o depósito de glicogênio em maior quantidade no pós-operatório.

AMP - monofosfato de adenosina

VI - CONCLUSÕES

A análise do presente trabalho permite as seguintes conclusões:

- 1 - Não houve mortalidade nos animais submetidos a isquemia hepática temporária.
- 2 - A operação e a anestesia não interferem nos resultados do Grupo II.
- 3 - O Hematócrito, Bilirrubina, uréia, fosfatase alcalina, e prova de retenção da bromossulfaleína apresentam-se dentro dos padrões de normalidade.
- 4 - As transaminases glutâmico-oxalacética e glutâmico-pirúvica apresentam-se elevadas.
- 5 - Existe hipoglicemia em todos os animais.
- 6 - O teste de glucagon determinou resposta hiperglicêmica em todos os animais.
- 7 - Não há intolerância à glicose.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS

- ALDRETE, J. A. - Anesthesia and intra operative care. In: STARZL, T.E. - Experience in hepatic transplantation. Philadelphia, Saunders, 68, 1969.
- BACKLUND, W. M., STEVENS, T. J., HAMIT, H. F. & JORDAN, G.L., Jr. - Hepatic ischemia in dogs. J. A. M. A., 194: 1116, 1965.
- BATTERBY, C., HICKMAN, R., SAUNDERS, S. J. & TERBLANCHE, J. - Liver function in the pig: 2. The effects of 30 minutes normothermic ischaemia. Brit J. Surg., 61: 27, 1974.
- BERNELLI - ZAZZERA, A., CAJONE, F., SIMONETTA, M., SCHIAFFONATI, L. & PICCOLETTI, R. - Further Studies on Ribosomal Damage in Liver Ischamia. Pathology, 17: 121, 1972-.
- BESSEY, O.A., LOWRY, O. H. & BROCK, M. J. - Method for rapid determination of alkaline fosfatase with 5 cubic millimeters of serum. J. Biol. Chem, 164: 321, 1946.
- BITTNER, O. S. & Mc CLEAVY, M. - The Cupric - Phenantholine Chelate in Determination of Monosacchandes in Whole Blood. Amer J. Clin. Path., 11, 423, 1963.
- BLASIUS, W., & ZIMMERMANN, H. - Vergleichende Untersuchungen über Die Funktionellen Strukturellen und Histochemischen Veränderungen an den Vorderhornanglienzellen des Kanninchenrückenmarks Bei Zeitlich Abgestufter Ischamie. Pflugers Arch. ges Physiol., 246: 618, 1957.

- BROWN, M. E. - Ultra - micro Sugar Determinations Using 2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthroline Hydrochloride. Diabetes, 10: 60, 1961.
- DANIEL, A. M., BEAUDOIN, J. G. - Evaluation of Mitochondrial Function in the Ischemic Rat Liver. J. Surg Res, 17: 19, 1974
- DRAPANAS, T., BECKER, D. R., ALFANO, G. S., PORTER, W. H. & STEWART, J. D. - Some Effects of Interrupting Hepatic Blood Flow. Ann. Surg., 142: 831, 1955.
- DUCHINOVA, S. L. - Ueber temporare Abklemmung des Lig. Hepato-Duodenale für blutlose Operatione an der Leber. Zentralorg f. d. ges Chir., 35: 581, 1925.
- EISENBACH, J. - Die Problematik des postischämischen Organscha- denes am Beispiel der temporären Lungenischämie. In Bred- din, K et al. Neue Aspekte der Transylol Therapie Stuttgart - New York, Schattner Verlag, 7: 127, 1974
- FARKOUH, E. F., DANIEL, A. M., BEAUDOIN, J. G. & MACLEAN, L.D. - Predictive value of liver biochemistry in acute hepatic ischemia. Surg.Gyn. Obst ., 132: 832, 1971
- GAMBINO, S. R. & SCHREIBER, H. - The measurement and fractio- nation of bilirubin on the auto analyser by the method of Jendrassik and Grof. Automation Analytical Chemistry , Thechnicon Symposic, 1964.

HAHN - citado por Rappaport, A. M., LOTTO, W. N. & LOUGHEED, W. M. - Experimental Hepatic Ischemia, op. cit.

HINES, J. R. & RONCORONI, M - Acute Hepatic in Dogs. Surg Gyn. Obst. 102: 681, 1956

HOFFMAN, W. S. - Rapid photoelectric method for determination of glucose in blood and urine. J. Biol., 120: 51, 1937.

JENDRASSIK, L. & GROF, P. - Vereinfachte Photometrische zur Bestimmung Blutbilirrubins. Biochem. Z., 81:297, 1938

JOLLY, P. C. & FOSTER, J. H. - Hepatic inflow stasis. Surgery, 54:45, 1963.

KERMEN, A. WROBLENSKY, F. & LADUE, J. S. - Transaminase activity in human blood. With appendix: A note on the spectrophotometric assay of glutamic oxaloacetic transaminase in human blood serum. J. Clin. Invest., 34: 126, 1955.

LAMPE, E. W., MOBERG, A. W., SIMMONS, R. L., & NAJARIAN, J.S. - Impairment of Glucose Homeostasis After Hepatic Ischemia. J. Surg. Res., 11: 224, 1971.

LEHNINGER, A. L. - The Mitochondrion: Molecular Basis of structure and function. Benjamin Menlo Park, California, 1964.

MACHADO, M. C. C., GONÇALVES, E. L., BEVILACQUA, R. G., CUNHA, J. E. M. GONÇALEZ, V., BASTOS, E. S., RATA, A. A. - Aspectos da função hepatocitária em transplantes de fígado experimentais e humanos. Rev. Ass. Med. Brasil., 16:89, 1970.

- MACHADO, M. C. C., CUNHA, J. E. M., BACCHELLA, T., MARGARIDO, N. F., BEVILACQUA, R. G., GONÇALVES, E. L. & ABDO, E. E - Transplante de Fígado. Alterações no Metabolismo da Glicose. Arq. Gastroent., 10: 169, 1973.
- MACKENZIE, R. J., FURNIVAL C. M., O'KEANE, M. A. & BLUMGART, L. H. - The effect of hepatic ischaemic on liver function and restoration of liver mass after 70 per cent partial hepatectomy in the dog. Br. J. Surg. 62: 431, 1971
- MARGARIDO, N. F. - Aspectos funcionais e histológicos do fígado após isquemia. Estudo experimental no cão. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 28: 203, 1973.
- MARSH, W. H., FINGERHUT, B., & MILLER, H. - Automated and manual direct methods for the determinations of blood urea. Clin. Chem., 11: 624, 1965.
- MASSEN - citado por Rappaport, A. M., LOTTO W. N. & LOUGHEED, W. M. - Experimental Hepatic Ischemia, op. cit.
- MENCKI - citado por Rappaport, A. M., LOTTO W. N. & LOUGHEED, W. M. - Experimental Hepatic Ischemia, op. cit.
- PAWLOW - citado por Rappaport, A. M., LOTTO W. N. & LOUGHEED, W. M. - Experimental Hepatic Ischemia, op. cit.
- RAFFUCCI, F. L., & WANGENSTEEN, O. H. - Tolerance of dogs to occlusion of entire afferent vascular inflow to the liver. Surg. Forum, 1: 191, 1951.

- RAFFUCCI, F. L. - The Effects of Temporary Occlusion of the
Afferent Hepatic Circulation in Dogs. Surgery, 33: 242,
1953.
- RAPPAPORT, A. M., LOTTO, W. N., & LOUGHEED, W. M. - Experi-
mental Hepatic Ischemia. Ann. Surg., 140: 695, 1954.
- SCHMIDT, E. F. W. - GOT - Monotest - B. M. B. - Enzym. Biol.
Clin., 3: 8, 1963.
- STEWART, J. D., POTTER, W. H., HUBBARD, R. S. & ANDERSEN, M.N.
- Potassium movement in acute liver damage. Ann. Surg., 138
593, 1953.
- SWENSON, O., GRANA, L., INOUYE, T., & DONNELLAN W. L. - Ime-
diate and long - term effects of acute hepatic ischemia.
Arch. Surg., 95: 451, 1967.
- WALTHER, D., & HUBNER, K. - Experimentelle Untersuchungen
zur Frage der Stauungsleber. Acta Hepato-Gastro-enterol.,
19: 180, 1972.