

Influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental

Influence of cholestatic jaundice on the weight variance in an experimental model

LEONARDO DE SOUZA VASCONCELLOS¹; LUIZ RONALDO ALBERTI²; JULIANA RIBEIRO ROMERO³; ANDY PETROIANU, TCBC-MG⁴

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a influência da icterícia colestática na variação ponderal. **Métodos:** Foram utilizados 64 ratos adultos, distribuídos em seis grupos: F1 (n=6) - fêmeas normais, F2 (n=6) - fêmeas laparotomizadas, F3 (n=20) - fêmeas ictericas, M1 (n=6) - machos normais, M2 (n=6) - machos laparotomizados, M3 (n=20) - machos ictericos. A icterícia foi obtida com ligadura e secção do ducto biliopancreático. Os pesos dos animais foram registrados semanalmente, durante sete semanas. No 14º dia de experimento, dosaram-se as bilirrubinas séricas e os hormônios gonadais. Após a sétima semana, realizou-se estudo histológico do fígado. **Resultados:** Os animais dos grupos F3 e M3 apresentaram bilirrubinas elevadas e diminuição da massa corpórea, quando comparados com os demais grupos. As diferenças ponderais foram significativas a partir da quarta semana entre as fêmeas e da quinta semana entre os machos. Nos animais ictericos houve aumento do estradiol e diminuição da progesterona e da testosterona total. Septos de fibroses perivenular e periportal, colangite e hiperplasia de ductos biliares ocorreram no fígado dos animais ictericos. Nenhum animal apresentou cirrose. **Conclusão:** Ocorreu redução do peso corpóreo murino em presença de icterícia colestática em ambos os sexos.

Descritores: Colestase. Icterícia. Hiperbilirrubinemia. Hormônios gonadais. Peso corpóreo Ratos.

INTRODUÇÃO

A icterícia é manifestação clínica de numerosas doenças hepáticas e não hepáticas, refletindo perturbações na produção, no metabolismo e na excreção das bilirrubinas, e suas repercussões orgânicas podem acompanhar-se de sequelas graves¹. Embora existam discussões sobre possíveis efeitos da hiperbilirrubinemia no metabolismo corpóreo, ainda faltam trabalhos que estudem a repercussão das doenças hepáticas no peso corpóreo²⁻⁵. Zaina *et al.*, em 2004, estudando 219 candidatos de ambos os sexos a transplantes hepáticos, observaram que os pacientes portadores de doenças colestáticas eram mais desnutridos em relação aos portadores de doenças não colestáticas⁶. Outros autores também sugeriram interação entre o metabolismo hepático e a massa corpórea⁷⁻⁹.

Os estudos que relacionam hepatopatias à variação ponderal são complexos³. Muitos fatores estão envolvidos na patogênese dessa interação, incluindo controle do comportamento alimentar, mecanismos de armazenamento de gordura, regulação do aporte de ener-

gia e gasto energético, bem como, influências hormonais, genéticas e psicológicas¹⁰. Tendo em vista que as hepatopatias podem apresentar características distintas quanto ao sexo do indivíduo e existe relação estreita entre o metabolismo dos esteroides sexuais e a função hepática, ao estudar icterícia colestática deve ser considerada a massa corpórea^{1,4,11}.

Doenças como cirrose biliar primária, colelitíase e afecções hepáticas autoimunes ocorrem mais em mulheres, porém a cirrose alcoólica é mais encontrada em homens^{12,13}. Por outro lado, o impacto do alcoolismo na mulher acarreta maior dano hepático e aumenta ainda mais a possibilidade de desenvolver cirrose¹. Do mesmo modo, estudos anteriores, da mesma linha de pesquisa deste trabalho, já haviam relatado atraso no esvaziamento da vesícula biliar em mulheres na perimenopausa^{14,15}. Neste sentido, a interação dos hormônios sexuais parece exercer influência nas funções hepatobiliares¹²⁻¹⁵.

A relação entre os esteroides sexuais e a variação ponderal foi postulada por vários autores¹⁶⁻²¹. Sabe-se que, a partir da terceira década de vida, o organismo inicia

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

1. Professor Adjunto do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG.-MG-BR; 2. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da UFMG; 3. Doutora em Patologia Geral pela Faculdade de Medicina da UFMG; 4. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina – UFMG.

um declínio das capacidades funcionais, principalmente em mulheres após a menopausa, que tendem ao aumento da gordura corporal e queda do metabolismo basal. Como consequência, a mulher apresenta ganho ponderal¹². No climatério, ocorre acréscimo de 800g ao peso corporal a cada ano. Szabo *et al.*, em 2000, descreveram ganho ponderal em gatas ooforectomizadas¹⁷, o mesmo observado por Melton *et al.*, no mesmo ano¹⁸. Com a descoberta da leptina, hormônio regulador da obesidade, questiona-se sua possível interação com o metabolismo das bilirrubinas²²⁻²⁴. Em estudos anteriores, na linha de pesquisa dos autores sobre icterícia^{14,15,25,26} e hormônios sexuais^{24,27-31}, verificou-se a interação entre hiperbilirrubinemia e hormônios sexuais.

Diante da importância dos fatores de risco causados pela hiperbilirrubinemia e sua possível relação com o peso corpóreo, o presente estudo teve por objetivo avaliar a influência da icterícia colestática na variação ponderal.

MÉTODOS

Este trabalho foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988) e foi aprovado pela Câmara do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Experimental da UFMG sob número: 092/04.

Foram estudados 64 ratos (*Rattus norvegicus*) da raça Wistar, sendo 32 fêmeas e 32 machos, com três meses de idade. A distribuição dos animais foi feita aleatoriamente, tanto para fêmeas quanto para machos, em seis grupos: F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas laparotomizadas; F3 (n=20) – fêmeas ictéricas; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos laparotomizados; M3 (n=20) – machos ictéricos.

Os animais dos grupos F1 e M1 não foram operados. Os animais dos grupos F2 e M2 foram submetidos à laparotomia seguida por laparorráfia. A hiperbilirrubinemia foi induzida nos animais dos grupos F3 e M3, por meio de ligadura e secção do ducto biliopancreático. Todos os procedimentos técnicos obedeceram às normas técnicas de assepsia e antisepsia. Considerou-se o início do experimento a data em que foram realizados os atos cirúrgicos.

As operações foram conduzidas nos animais dos grupos F2, M2, F3 e M3 sob anestesia geral com cloridrato de quetamina (90mg/kg) e cloridrato de xilazina (10mg/kg), ambos por via intraperitoneal³². Nos animais dos grupos F2 e M2, realizou-se laparotomia mediana de 3cm de comprimento, a partir do apêndice xifoide, os órgãos abdominais foram manipulados e, em seguida, realizou-se laparorráfia em dois planos, com fio de poliglactina 4-0. Os animais dos grupos F3 e M3 foram submetidos aos mesmos procedimentos descritos para os grupos F2 e M2, acres-

cidos de ligadura, com fio de seda 5-0 e secção do ducto biliopancreático, a um centímetro do duodeno.

Durante todo o período de acompanhamento, os animais foram alojados em gaiolas individuais, com livre acesso a água e ração para ratos. Para avaliação da eficácia do procedimento cirúrgico dos grupos F3 e M3, verificou-se diariamente a coloração da pele e das mucosas dos animais, bem como, a presença de colúria e hipocolia fecal.

A variação ponderal de cada grupo foi estudada comparativamente durante um período de sete semanas. Cada animal foi pesado semanalmente, pelo mesmo observador, em uma balança de precisão, com carga máxima para 1000g e sensibilidade de 0,1g. O peso inicial dos animais dos grupos F2, F3, M2 e M3 foi verificado logo após o ato operatório. Os animais não operados, grupos F1 e M1, também foram pesados nos mesmos dias dos operados. O peso final foi anotado no 49º dia de experimento.

A coleta sanguínea foi realizada em todos os animais no 14º dia de experimento. Com o animal anestesiado e em decúbito dorsal, foi dissecada a veia femoral direita e coletado 1ml de sangue em frasco revestido com papel alumínio, para proteção da luz. Após hemostasia por compressão no local da coleta, foi realizada sutura com fio de náilon 4-0. As amostras sanguíneas coletadas foram centrifugadas a 4000rpm por 10 minutos e submetidas ao exame colorimétrico das bilirrubinas³³. Dosou-se ainda estradiol e progesterona nas fêmeas e testosterona total nos machos, pelo método da imunofluorimetria³⁴.

Após sete semanas, todos os animais foram anestesiados com dose dupla de cloridrato de quetamina. Realizou-se laparotomia mediana ampla e, após estudo cuidadoso da cavidade abdominal, provocou-se choque hipovolêmico por secção da veia cava inferior para indução da morte dos mesmos. Foram retiradas dois fragmentos de tecido hepático para o estudo histopatológico.

Todos os resultados foram inicialmente testados pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov³⁵. Para comparar as dosagens de bilirrubina nos diferentes grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. As comparações entre os níveis de estradiol, progesterona e testosterona total dos diferentes grupos e os valores dos pesos corpóreos semanais foram realizadas pelo teste de análise de variância (ANOVA unimodal), seguido pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Todos os animais que foram submetidos à ligadura e secção do ducto biliopancreático tornaram-se ictéricos, com pigmentação amarelada da pele e da mucosa, além de colúria e hipocolia fecal. Houve diferen-

ça entre os grupos nos valores da bilirrubinemia ($p < 0,0001$). Os níveis séricos de bilirrubina total foram maiores nos animais submetidos à ligadura do ducto biliopancreático, grupos F3 e M3, em relação aos demais grupos ($p < 0,01$). Essa elevação ocorreu principalmente pela fração direta. Não houve diferença na bilirrubina entre as fêmeas e os machos. A tabela 1 apresenta os valores das bilirrubinas séricas de todos os grupos.

Os níveis séricos dos esteroides sexuais foram diferentes entre os grupos ($p < 0,0001$). No grupo F3 houve aumento do estradiol e redução de progesterona em relação às fêmeas dos outros grupos ($p < 0,001$). Os animais do grupo M3 apresentaram redução da testosterona total em comparação com os valores encontrados nos grupos M1 e M2 ($p < 0,001$). A tabela 2 apresenta os valores hormonais séricos de todos os grupos.

À necropsia, a cavidade abdominal dos animais sem ligadura do ducto biliopancreático, grupos M1, M2, F1 e F2, não apresentou alterações morfológicas aparentes. Nos animais icterícios (M3 e F3), encontrou-se hepatomegalia e pigmentação amarelo-esverdeada difusa nos órgãos abdominais. Em nenhum animal dos grupos M1, F1, M2 e F2 foi observada alteração na histoarquitetura hepática, tanto nos machos quanto nas fêmeas. Entretanto, a histologia hepática foi alterada em

todos os animais que tiveram o ducto biliopancreático ligado. Estase biliar, dilatação e hiperplasia de ductos biliares intra-hepáticos, infiltrado inflamatório com predomínio de polimorfonucleares intra e periductais (colangite) foram verificados. Septos de fibrose foram observados em alguns animais, porém nenhum deles apresentou cirrose hepática.

O peso corpóreo inicial das fêmeas em todos os três grupos foi semelhante ($p = 0,1004$), o mesmo ocorrendo nos machos ($p = 0,0908$). A média ponderal dos grupos mostrou diferenças entre as fêmeas a partir da quarta semana, e, entre os machos, a partir da quinta semana, devido à redução da massa ponderal dos animais icterícios ($p < 0,05$). A tabela 3 apresenta a variação ponderal semanal de todos os grupos, durante sete semanas. O peso médio corpóreo inicial e final de todos os animais está representado na figura 1.

DISCUSSÃO

A relação entre hiperbilirrubinemia e variação ponderal vem sendo estudada em alguns trabalhos da literatura, que apresentam resultados conflitantes, devido à complexidade e variedade dos métodos de avaliação

Tabela 1 - Valores séricos (média \pm desvio-padrão da média) de bilirrubina direta, indireta e total dos animais de todos os grupos, obtidos no 14º dia de experimento.

Grupos	Bilirrubinemia (mg/dl)		
	Bilirrubina direta	Bilirrubina indireta	Bilirrubina total
F1	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,08	0,3 \pm 0,13
F2	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,10	0,3 \pm 0,10
F3	4,6 \pm 1,83	3,1 \pm 1,25	7,7 \pm 2,14*
M1	0,1 \pm 0,04	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,13
M2	0,1 \pm 0,05	0,2 \pm 0,08	0,3 \pm 0,12
M3	4,9 \pm 1,52	3,2 \pm 0,84	8,0 \pm 1,64**

F1 (n = 6) – fêmeas normais; F2 (n = 6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorráfia; F3 (n = 20) – fêmeas icterícias; M1 (n = 6) – machos normais; M2 (n = 6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorráfia; M3 (n = 20) – machos icterícios. * Diferença entre o grupo F3 e os grupos F1 e F2, pelo teste de comparação múltipla de Dunn, significativa para $p < 0,01$. ** Diferença entre o grupo M3 e os grupos M1 e M2, pelo teste de comparação múltipla de Dunn, significativa para $p < 0,01$.

Tabela 2 - Valores séricos (média \pm desvio-padrão da média) hormonais de todos os animais colhidos no 14º dia de experimento.

Hormônios (pg/ml)	Fêmeas			Machos		
	F1	F2	F3	M1	M2	M3
Estradiol	24,80 \pm 5,84	23,17 \pm 6,32	65,93 \pm 17,78*	–	–	–
Progesterona	19800 \pm 3150	18600 \pm 2110	10200 \pm 2380*	–	–	–
Testosterona total	–	–	–	3,86 \pm 1,47	4,05 \pm 1,32	1,15 \pm 0,45**

F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorráfia; F3 (n=20) – fêmeas icterícias; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorráfia; M3 (n=20) – machos icterícios. * Diferença entre o Grupo F3 os grupos F1 e F2, pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer, significativa para $p < 0,001$. ** Diferença entre o Grupo M3 e os grupos M1 e M2, pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer, significativa para $p < 0,001$.

Tabela 3 - Pesos corpóreos (média ± desvio-padrão da média) dos animais de todos os grupos verificados semanalmente durante período de sete semanas.

Semanas	Fêmeas			Machos		
	F1	F2	F3	M1	M2	M3
Peso inicial	257 ± 20	267 ± 14	254 ± 17	392 ± 15	387 ± 18	384 ± 12
1 ^a	264 ± 22	264 ± 17	252 ± 20	397 ± 19	385 ± 23	381 ± 18
2 ^a	271 ± 19	272 ± 19	259 ± 19	404 ± 18	389 ± 25	386 ± 20
3 ^a	276 ± 18	278 ± 18	264 ± 18	409 ± 18	395 ± 20	389 ± 21
4 ^a	280 ± 17	284 ± 20	262 ± 20*	413 ± 17	398 ± 18	385 ± 22
5 ^a	283 ± 20	290 ± 15	256 ± 22*	415 ± 14	402 ± 17	379 ± 20**
6 ^a	286 ± 19	295 ± 19	251 ± 19*	417 ± 18	406 ± 21	376 ± 21**
7 ^a	289 ± 21	298 ± 18	244 ± 21*	419 ± 16	409 ± 21	370 ± 23**

F1 (n=6) – fêmeas normais; F2 (n=6) – fêmeas submetidas apenas a laparotomia e laparorrafia; F3 (n=20) – fêmeas ictericas; M1 (n=6) – machos normais; M2 (n=6) – machos submetidos apenas a laparotomia e laparorrafia; M3 (n=20) – machos ictericos. * Diferença entre o grupo F3 e os grupos F1 e F2, significativa para p < 0,05, pelo teste de comparação múltipla de Tukey. ** Diferença entre o grupo M3 e os grupos M1 e M2, significativa para p < 0,05, pelo teste de comparação múltipla de Tukey

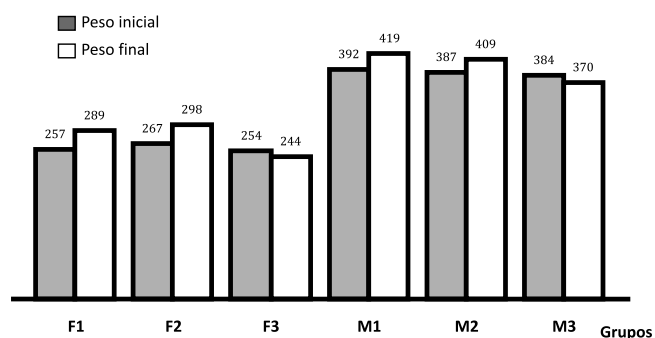


Figura 1 – Peso corpóreo (média em g), avaliado no 1º dia (inicial) e na 7ª semana (final) de experimento, de todos os grupos.

adotados^{7-9,23}. Diversos fatores interagem no ganho ponderal, tais como hereditariedade, hábito alimentar, exercícios físicos, sedentarismo, distúrbios psiquiátricos, dentre outros^{10,24}. No presente trabalho, procurou-se eliminar as interferências. Todos os animais, fêmeas e machos, tiveram idades e pesos iniciais semelhantes, receberam o mesmo tipo e quantidade nutricional e permaneceram alocados em gaiolas individuais. Dessa forma, a ligadura do ducto biliopancreático tornou-se a variável mais importante.

No presente trabalho, a escolha do rato albino teve por base suas anatomia e fisiologia hepáticas conhecidas e a viabilidade do procedimento cirúrgico sem a necessidade de material especial. Outra vantagem desse modelo é o seguimento da linha de pesquisa referente à

icterícia colestática^{14,15,25,26}. A distribuição aleatória dos animais em grupos teve como objetivo a homogeneização da amostra³⁵. Tendo em vista que doenças hepáticas podem evoluir de modo diferente, dependendo do sexo, considerou-se pertinente avaliar a presença da icterícia induzida em machos e fêmeas¹.

O tempo de 14 dias entre os procedimentos cirúrgicos e a coleta sanguínea teve por objetivo verificar o aumento das bilirrubinas séricas e suas possíveis relações com os metabolismos sistêmicos, os esteroides sexuais e a massa ponderal dos animais ictericos. Para a avaliação da bilirrubinemia, a coleta sanguínea sob proteção da luz e o imediato processamento das amostras basearam-se em estudos que observaram falseamento de resultados por alterações desse pigmento pela fotossensibilidade e criopreservação^{33,36}.

A secção entre ligaduras do ducto biliopancreático ocasionou colestase e hiperbilirrubinemia, com predomínio da fração direta, porém alguns ratos apresentaram valores de bilirrubina indireta mais elevados do que a fração direta, em decorrência do comprometimento dos hepatócitos pela colestase^{4,5}.

A icterícia colestática evoluiu de forma semelhante em ambos os sexos, tendo em vista que não houve diferença entre os valores de bilirrubinemia entre machos e fêmeas. Nesses casos, o que determinaria a velocidade de progressão da doença e o seu prognóstico poderiam ser as características intrínsecas de cada indivíduo, tais como idade, nutrição, sistema imune, etc.¹⁻⁵. No presente trabalho, o fato de alguns animais apresentarem níveis mais elevados de bilirrubina também poderia justificar essa hipótese.

A literatura aponta possíveis interações entre hormônios sexuais e peso corpóreo¹⁶⁻²¹. No presente trabalho, a elevação do estradiol e a queda da progesterona sérica nas fêmeas submetidas à ligadura do ducto

biliopancreático podem sugerir relação da hiperbilirrubinemia com o eixo hipofisariogonadal. Em trabalhos anteriores de mesma linha de pesquisa, observou-se queda de progesterona em ratas ictéricas, com diminuição dos corpos lúteos e elevação do estradiol sérico. Outra possibilidade é a lesão dos hepatócitos pela ação das bilirrubinas, elevando o estradiol sérico³⁷. É comum homens hepatopatas apresentarem estradiol elevado e a alta incidência de ginecomastia¹.

Nos machos, a redução da testosterona sérica ocorreu na presença da ligadura do ducto biliopancreático, sugerindo interação entre hiperbilirrubinemia e função testicular. O excesso de bilirrubina impregna as células de Leydig e há redução da produção de testosterona.

Neste estudo, a diferença ponderal tornou-se significativa a partir da quarta semana de experimento. Todos os animais que foram submetidos à ligadura do ducto biliopancreático apresentaram redução da massa ponderal, acompanhada de maior debilidade aparente. A redução do peso corpóreo tanto dos machos quanto das fêmeas após ligadura do ducto biliopancreático pode estar relacionada diretamente à hiperbilirrubinemia. Sabe-se que pacientes ictéricos portadores de doenças hepáticas avançadas emagrecem não apenas pela própria doença de base, mas também pela baixa ingestão alimentar¹⁻⁵. Na literatura, existem relatos de emagrecimento em presença de hepatopatias colestáticas⁶⁻⁹. Mabuchi *et al.* observaram que a icterícia colestática desencadeava intenso catabolismo tecidual murino, reduzindo não apenas o peso corpóreo, mas também a massa óssea dos animais⁸. Um ano depois, Isaksson *et al.* também verificaram que a icterícia obstrutiva, por ligadura do ducto biliopancreático em ratos, provocava caquexia dos animais, reduzindo seus pesos corpóreos⁹.

Todos os animais operados tiveram redução do ganho de peso na primeira semana pós-operatória. Sabe-se que o trauma cirúrgico pode desencadear efeitos catabólicos ao organismo, com redução ponderal²⁴. Nas semanas seguintes, os animais apenas laparotomizados se recuperaram do trauma cirúrgico e ganharam peso, semelhante aos não operados.

Rioux *et al.* comparando ratos apenas laparotomizados com outros submetidos à ligadura do ducto biliopancreático, verificaram que, após laparotomia, houve diminuição da ingestão alimentar apenas nas primeiras 24 horas pós-cirurgia. Contudo, os animais ictéricos continuaram sem alimentar-se adequadamente até a caquexia⁷. Apesar de tentarmos avaliar a quantidade de alimento consumido pelas ratas para justificar a variação ponderal, esse dado não foi possível de ser detectado de forma confiável. Por não termos utilizado gaiola metabólica, não foram quantificadas as perdas pelos dejetos do animal. Percebe-se, entretanto, que a variação ponderal dos animais foi de poucos gramas, representando menos de um grama por dia, sem diferença significativa entre eles. Dessa maneira, na presente pesquisa o estudo foi conduzido

em períodos semanais. Entre a sexta e sétima semana, os animais não ictéricos tiveram menor ganho ponderal, tendendo à estabilização. Por outro lado, devido ao risco de morte dos animais ictéricos por caquexia, interrompeu-se o estudo após sete semanas.

Além da hiperbilirrubinemia, poder-se-ia pensar ainda na provável influência dos esteroides sexuais no peso corpóreo murino^{16,17,18}. Em trabalhos anteriores da mesma linha de investigação, observou-se que ratas jovens e adultas ooforectomizadas aumentavam o peso corpóreo em relação às laparotomizadas, com ganho de peso a partir da nona semana de castração²⁴. A elevação do estradiol em ratas ictéricas do presente estudo também poderia ter contribuído para a redução ponderal. Esse achado foi levantado também por outros autores. Guyard *et al.* relataram que o estrogênio aumenta o consumo energético e, como consequência, diminui o peso corporal³⁷. Chu *et al.* verificaram ganho de peso maior em animais ooforectomizados³⁸. Por outro lado, de acordo com Geary *et al.* ratas ooforectomizadas tratadas com estradiol engordam menos⁶, enquanto animais que recebem progesterona são até mais magros¹⁶.

O estrogênio reduz o nível sérico de leptina e inibe a ingestão de alimentos, diminuindo o peso corpóreo²². Por ser capaz de manter a distribuição de gordura corporal, sua deficiência eleva o depósito adiposo visceral, com aumento da relação cintura-quadril, características andróides. Tommaselli *et al.* revelaram ação do estrogênio na diminuição dos receptores cerebrais para a leptina e consequente redução ponderal²³.

Segundo alguns trabalhos da literatura, a queda da testosterona sérica, observada nos machos ictéricos, também poderia alterar a massa ponderal^{19-21,39}. Brodsky *et al.* estudando pacientes com hipogonadismo e Snyder *et al.*, em idosos, relataram diminuição de massa de gordura após terapia de reposição de testosterona^{19,21}. Katznelson *et al.* observaram que a queda dos níveis de testosterona sérica pode ocasionar aumento da massa corpórea, principalmente por deposição de tecido gorduroso, em detrimento do tecido muscular²⁰. Entretanto, existem trabalhos que não conseguiram provar tal associação³⁹.

As alterações anatomopatológicas do presente trabalho foram compatíveis com o esperado. Em presença de processos colestáticos ocorre desorganização da histoarquitetura hepática, com formação de septos de fibrose, hipertrofia e hiperplasia de ductos biliares, além de colangite^{1,26}. A ausência de cirrose foi importante para a interpretação dos resultados, pois caso estivesse presente, suas repercussões metabólicas seriam mais complexas do que os efeitos sistêmicos da hiperbilirrubinemia isolada. Talvez em um acompanhamento mais longo, pudesse ter havido transformação do quadro hepático para cirrose⁴.

Com base nos dados do presente trabalho, pode-se concluir que a hiperbilirrubinemia induzida pela ligadura do ducto biliopancreático reduziu a massa corpórea murina em ambos os sexos.

Agradecimentos

Somos gratos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais

(FAPEMIG), pelo auxílio financeiro. Agradecemos também ao Dr. Décio de Vasconcellos Filho pelas dosagens laboratoriais e ao Sr. Darci Ribeiro dos Santos pelo auxílio na obtenção dos animais.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the influence of cholestatic jaundice in weight variation. **Methods:** We used 64 adult rats divided into six groups: F1 (n = 6): normal females; F2 (n = 6): laparotomy females; F3 (n = 20): jaundiced females; M1 (n = 6): normal males; M2 (n = 6): laparotomy males; M3 (n = 20): jaundiced males. Jaundice was obtained by ligation and section of the biliopancreatic duct. The animal weights were recorded weekly for seven weeks. On the 14th day of the experiment, bilirubin and gonadal hormones were assessed. After the seventh week a histological study of the liver was performed. **Results:** The animals in groups F3 and M3 showed elevated bilirubin and decreased body mass when compared to the other groups. The weight differences were significant from the fourth week on amongst females and from the fifth in males. In jaundiced animals there was increased estradiol and decreased progesterone and testosterone. Perivenular septa and periportal fibrosis, cholangitis and bile duct hyperplasia occurred in the liver of jaundiced rats. No animal showed cirrhosis. **Conclusion:** There was decrease in murine body weight in the presence of cholestatic jaundice in both genders.

Key words: Cholestasis. Jaundice. Hyperbilirubinemia. Gonadal hormones. Mice body weight.

REFERÊNCIAS

- Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. Londres: Blackwell, 2002.
- Green RM, Crawford JM. Hepatocellular cholestasis: pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis.* 1995;15(4):372-89.
- Rizzo CC, Silva Júnior OC, Sankarankutty AK, Menegazzo LAG, Granato RG. Repercussões sistêmicas da icterícia obstrutiva. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:173-82.
- Leitão RMC. Patologia da icterícia obstrutiva. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:209-19.
- Franchi-Teixeira AR, Antoniali F, Boin IFSF, Leonardi LS. Icterícia obstrutiva: conceito, classificação, etiologia e fisiopatologia. *Medicina, Ribeirão Preto.* 1997;30:159-63.
- Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JC. Prevalence of malnutrition in liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 2004;36(4):923-5.
- Rioux KP, Beck PL, Hoppin AG, Ezedi I, Kaplan L, Le T, et al. Differential leptin responses to acute and chronic biliary obstruction in rats. *J Hepatol.* 2000;33(1):19-25.
- Mabuchi M, Kawamura I, Fushimi M, Inoue T, Takeshita S, Takakura S, et al. Induction of bone loss by bile duct ligation in rats. *In Vivo.* 2001;15(4):281-7.
- Isaksson B, Rippe C, Simonoska R, Holm JE, Glaumann H, Segersvärd R, et al. Obstructive jaundice results in increased liver expression of uncoupling protein 2 and intact skeletal muscle glucose metabolism in the rat. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):104-11.
- Lissner L. Causes, diagnosis and risks of obesity. *Pharmacoeconomics.* 1993;5:8-17.
- Van Thiel DH, Gavaler JS, Zajko AB, Cobb CF. Consequences of complete bile-duct ligation on the pubertal process in the male rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4(4):616-21.
- Borum ML. Hepatobiliary diseases in women. *Med Clin North Am.* 1998;82(1):51-75.
- Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):603-32.
- Petroianu A, Oliveira LC, Vieira MI. Delay in gallbladder emptying during the perimenopausal period. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33(9):1037-40.
- Duval-Araújo I, Petroianu A, Oliveira Neto JE, Sabino LO. Influência dos sais biliares na resposta motora de alças isoladas a acetilcolina, em ratos. *Rev Ass Med Bras.* 1995;41(5):325-8.
- Geary N, Asarian L. Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and test meal size in ovariectomized rats. *Physiol Behav.* 1999;67(1):141-7.
- Szabo J, Ibrahim WH, Sunvold GD, Dickey KM, Rodgers JB, Toth IE, et al. Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariohysterectomized cats. *Am J Vet Res.* 2000;61(5):559-65.
- Melton SA, Hegsted M, Keenan MJ, Zhang Y, Morris S, Potter Bulot L, et al. Swimming eliminates the weight gain and abdominal fat associated with ovariectomy in the retired breeder rat despite high-fat diet selection. *Appetite.* 2000;35(1):1-7.
- Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS. Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3469-75.
- Katznelson L, Rosenthal DI, Rosol MS, Anderson EJ, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Using quantitative CT to assess adipose distribution in adult men with acquired hypogonadism. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):423-7.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2647-53.
- Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and satellite cell biology. *Am J Pathol.* 2005;166(6):1655-69.
- Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, Giordano E, Pisano G, Pellicano M, et al. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. *Menopause.* 2003;10(2):160-4.
- Vasconcellos LS, Leite JM, Sabino KR, Petroianu A. Influência da ooforectomia na variação ponderal em ratas jovens e adultas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(2):299-304.
- Duval IA, Simal CJR, Lage RP, Hanriot RM, Petroianu A. Tc sulphur colloid uptake by rats liver, spleen and lungs in early biliary obstruction. *Med Science.* 1996;24:245-6.
- Resende V, Petroianu A, Alves MSD, Alberti LR. Influência da icterícia obstrutiva na capacidade reprodutiva, desenvolvimento fetal e morfologia ovariana em ratas. *Rev Col Bras Cir* 2009; 36:339-46.
- Araújo ID, Andrade MAC. Morbidade e mortalidade pós-operatórias em icterícia obstrutiva. *Arq bras med.* 1991;65(3):267-9.

28. Vasconcellos LS, Alberti LR, Petroianu A, Nunes MB. Viabilidade e função endócrina de auto-implantes ovarianos com drenagem pela veia porta ou cava. *Reprod clim.* 2001;16(4):259-63.
29. Alberti LR, Vasconcellos LS, Barbosa JF, Petroianu A. Implante autólogo ovariano no omento maior: estudo experimental. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(3):187-92.
30. Petroianu A, de Souza Vasconcellos L, Alberti LR, Buzelim Nunes M. The influence of venous drainage on autologous ovarian transplantation. *J Surg Res.* 2005;124(2):175-9.
31. Vasconcellos LS, Sabino KR, Petroianu A. Influência da ooforectomia e da gravidez na função fagocitária do sistema mononuclear fagocitário em modelo experimental. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41(3):153-7.
32. Flecknell PA. Anaesthesia of animals for biomedical research. *Br J Anaesth.* 1993;71(6):885-94.
33. Blanckaert N, Servaes R, Leroy P. Measurement of bilirubin-protein conjugates in serum and application to human and rat sera. *J Lab Clin Med.* 1986;108(2):77-87.
34. Ashihara Y, Kasahara Y, Nakamura RM. Immunoassays and immunochemistry. In: Henry JB, editor. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 20th. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 821-49.
35. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J.* 2002;43(4):244-58. Erratum in: *ILAR J.* 2005;46(3):320.
36. Rosenthal P. The laboratory method as a variable in the diagnosis of hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child.* 1987;141(10):1066-8.
37. Guyard B, Fricker J, Brigant L, Betoulle D, Apfelbaum M. Effects of ovarian steroids on energy balance in rats fed a highly palatable diet. *Metabolism.* 1991;40(5):529-33.
38. Chu SC, Chou YC, Liu JY, Chen CH, Shyu JC, Chou FP. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. *Life Sci.* 1999;64(24):2299-306.
39. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997;82(2):407-13.

Recebido em 14/05/2012

Aceito para publicação em 18/07/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Vasconcellos LS, Alberti LR, Romeiro JR, Petroianu A. influência da icterícia colestática na variação ponderal em modelo experimental. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Andy Petroianu

E-mail: petroian@medicina.ufmg.br