

VARIAÇÃO DA TAXA DE CONSTRIÇÃO PRODUZIDA PELA LIGADURA PARCIAL DA VEIA PORTA NA HIPERTENSÃO PORTAL PRÉ-HEPÁTICA INDUZIDA EM RATOS

Constriction rate variation produced by partial ligation of the portal vein at pre-hepatic portal hypertension induced in rats

Daren Athiê Boy **RODRIGUES**, Aline Riquena da **SILVA**, Leonardo Carvalho **SERIGIOLLE**,
 Ramiro de Sousa **FIDALGO**, Sergio San Gregorio **FAVERO**, Pedro Luiz Squilacci **LEME**

Trabalho realizado no Laboratório de Habilidades Cirúrgicas Avançadas da Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Hipertensão portal. Ligadura. Veia porta. Sistema porta. Modelos animais.

Correspondência:
 Pedro Luiz Squilacci Leme
 e-mail: gorableme@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 06/05/2014
 Aceito para publicação: 12/08/2014

HEADINGS - Hypertension, portal. Ligation. Portal vein. Portal system. Models, animal.

RESUMO – Racional: A ligadura parcial da veia porta acarreta aumento da pressão portal que se mantém estável mesmo após o aparecimento da circulação colateral, havendo adaptação funcional à diminuição prolongada do fluxo sanguíneo hepático. **Objetivo:** Avaliar se diferentes taxas de constrição produzidas por esta ligadura interferem em modelo experimental no rato. **Métodos:** Foram utilizados três grupos de cinco animais; no grupo 1 (sham-operated) foi realizada dissecação e medida do diâmetro da veia porta. A hipertensão portal foi induzida pela ligadura parcial da veia porta, reduzindo seu calibre para 0,9 mm nos 10 animais restantes, independente do diâmetro inicial das veias. Cinco animais com hipertensão portal (grupo 2) foram reoperados após 15 dias e os ratos do grupo 3 após 30 dias. O cálculo da taxa de constrição foi realizado através de fórmula matemática específica $(1 - \pi r^2 / \pi R^2) \times 100\%$ e a análise estatística com o teste t de Student. **Resultados:** O diâmetro médio inicial da veia porta dos animais foi de 2,06 mm, com taxa de constrição média de 55,88%; embora o diâmetro das veias e a taxa de constrição no grupo 2 tenha sido menor que no grupo 3 (2,06 mm - 55,25% e 2,08 mm - 56,51% respectivamente), em todos conseguiu-se induzir hipertensão portal e não foram encontradas diferenças macroscópicas significativas entre os animais reoperados após 15 ou 30 dias, sendo considerado o prazo menor suficiente para avaliação. Quando comparados o diâmetro inicial da veia e a taxa de constrição realizadas nos grupos 2 e 3 não houve significância estatística ($p > 0,05$). **Conclusão:** A hipertensão portal pré-hepática no rato pode ser induzida pela redução de calibre da veia porta para 0,9 mm de diâmetro, independente do diâmetro inicial da veia e da taxa de constrição a que este vaso foi submetido.

ABSTRACT – Background: Partial portal vein ligation causes an increase in portal pressure that remains stable even after the appearance of collateral circulation, with functional adaptation to prolonged decrease in portal blood flow. **Aim:** To assess whether different constriction rates produced by partial ligation of the vein interfere with the results of this experimental model in rats. **Methods:** Three groups of five rats each were used; in group 1 (sham-operated), dissection and measurement of portal vein diameters were performed. Portal hypertension was induced by partial portal vein ligation, reducing its size to 0.9 mm in the remaining 10 animals, regardless of the initial diameter of the veins. Five animals with portal hypertension (group 2) underwent reoperation after 15 days and the rats in group 3 after 30 days. The calculation of the constriction rate was performed using a specific mathematical formula $(1 - \pi r^2 / \pi R^2) \times 100\%$ and the statistical analysis with the Student t test. **Results:** The initial diameter of the animal's portal vein was 2.06 mm, with an average constriction rate of the 55.88%; although the diameter of the veins and the constriction rate in group 2 were lower than in group 3 (2.06 mm - 55.25% and 2.08 mm - 56.51%, respectively), portal hypertension was induced in all rats and no significant macroscopic differences were found between the animals that were reoperated after 15 days and after 30 days respectively, being the shorter period considered enough for the evaluation. Comparing the initial diameter of the vein and the rate of constriction performed in groups 2 and 3, no statistic significance was found ($p > 0.05$). **Conclusion:** Pre-hepatic portal hypertension in rat can be induced by the reduction of the portal vein diameter to 0.9 mm, regardless the initial diameter of the vein and the vessel constriction rate.

INTRODUÇÃO

Na hipertensão portal ocorre dilatação das veias esplâncnicas e se desenvolve circulação colateral; esta situação pode acompanhar doenças localizadas em situações pré, intra ou pós-hepáticas¹⁰. A trombose da veia porta ou da veia esplênica desencadeia hipertensão portal pré-hepática. As causas hepáticas podem ser divididas em pré-sinusoidais (esquistossomose e fibrose hepática congênita); sinusoidais (cirroses, hepatite alcoólica, hiperplasia nodular regenerativa e fígado policístico); ou pós-sinusoidais (síndrome obstrutiva sinusoidal e síndrome de Budd-Chiari). As formas pós-hepáticas podem se dever à trombose da veia cava inferior, causas cardíacas (miocardiopatia restritiva, pericardite constritiva, insuficiência cardíaca congestiva) ou hipertensão pulmonar¹. Para diminuir a pressão venosa neste sistema aparecem dilatação e tortuosidade das veias, assim como

liberação de substâncias vasoativas pelo endotélio, que agem na musculatura dos vasos¹⁰ e angiogênese, que também contribui para a descompressão da circulação portal¹.

A pressão portal em roedores pode ser avaliada em milímetros de mercúrio¹⁰ (mmHg) ou centímetros de água². Yokoyama et al.¹⁶, avaliando esta pressão em mmHg, encontraram em ratos pressões portais próximas de 5 mm Hg no grupo controle, e quando realizaram a ligadura parcial da veia porta esta pressão se elevou para aproximadamente 13 mmHg.

O modelo experimental com ligadura parcial da veia porta não compromete significativamente a função hepática^{10,14}, ocorrendo um pico de pressão nas primeiras 24 h, que se estabiliza em duas vezes os valores iniciais após 15 dias, com a dilatação dos vasos esplâncnicos, mantendo-se estável mesmo após o aparecimento desta circulação colateral¹⁴ e ocorre adaptação à diminuição prolongada do fluxo sanguíneo pela veia porta^{13, 16}.

Os efeitos da diminuição persistente do aporte sanguíneo, como ocorrem neste modelo de diminuição do calibre da veia porta, ainda são estudados, admitindo-se que ocorram alterações funcionais e estruturais hepáticas, nos vasos do mesentério e da cavidade abdominal, assim como angiogênese e adaptações da microcirculação. A neovascularização que aparece próximo da artéria hepática adquire características semelhantes a arteríolas, tornando-se uma via de compensação ao suprimento sanguíneo hepático. Yokoyama et al.¹⁶ confirmaram que a angiogênese surge quando há hipóxia, possivelmente um fator determinante neste modelo experimental, mas que também pode acompanhar os processos inflamatórios e estresse oxidativo.

O objetivo deste estudo foi avaliar se o calibre inicial da veia porta do rato interfere no aparecimento de hipertensão portal pré-hepática induzida pela redução de seu calibre a um único diâmetro em todos os animais.

MÉTODOS

Este experimento foi realizado na Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil. As normas gerais para pesquisa experimental são rigorosamente supervisionadas e seguem os protocolos da Instituição¹³, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade (protocolo 0040/2012).

Foram utilizados 15 animais (*Rattus Norvegicus albinus*), da linhagem Wistar, fêmea, adulta jovem, pesando em média 250–300g, divididas em três grupos com cinco animais cada, classificados segundo o tipo de operação realizada e o tempo para a reoperação. Desta forma foram obtidos o grupo 1, (sham-operated), utilizado como controle, e dois onde foi induzida hipertensão portal pré-hepática por redução do calibre da veia porta, sendo cinco animais reoperados após 15 dias (grupo 2) e outros cinco após 30 dias (grupo 3), conforme preconizado por Riquena da Silva et al.¹³.

Antes e após a realização dos procedimentos operatórios, os animais permaneceram em gaiolas individuais com acesso a água e ração padronizada ad libitum, mantidos em temperatura de 25° C, ciclos de luz e escuro de 12 h; previamente aos procedimentos operatórios os animais foram pesados.

Os ratos foram anestesiados com injeção intraperitoneal de cloridrato de quetamina (50 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg). Foi efetuada laparotomia mediana, as alças intestinais foram afastadas e o hilo hepático exposto. Procedeu-se a dissecação da veia porta próximo à confluência da veia mesentérica superior e veia esplênica e seu diâmetro foi medido com paquímetro (Figuras 1A e 1C). No grupo controle (sham-operated), o procedimento foi finalizado nessa etapa e a parede abdominal anterior suturada por planos com fio de náilon 4-0. Os ratos permaneceram por 15 dias no biotério, quando foi realizada

uma segunda operação para avaliar o aspecto das vísceras abdominais, que não evidenciou alterações.

Durante a primeira operação, no grupo 2 (15 dias) e grupo 3 (30 dias), foi realizada a ligadura parcial da veia porta dissecada, com fio de seda para uso oftalmológico número 6-0 (Figura 1B). Esta ligadura parcial foi possível pela aposição de um cateter de fluoroetilenopropileno 22G (Jelco®), que possui diâmetro interno de 0,9 mm (Figuras 1D e 1E). Após a confecção do nó cirúrgico para a amarradura transversal da veia, o cateter era retirado, permitindo a redução do aporte venoso ao fígado.

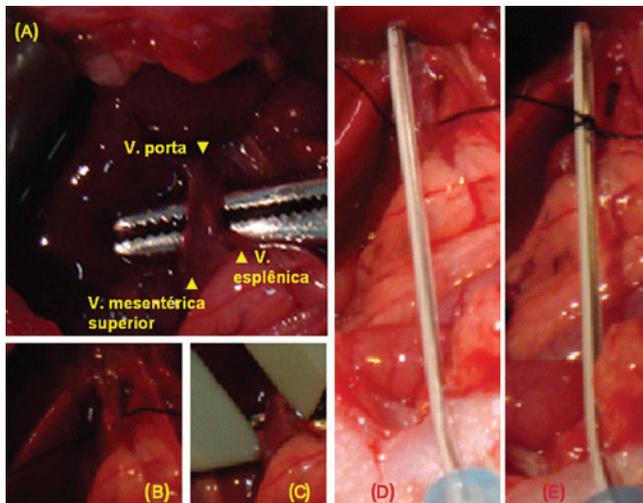


FIGURA 1 - A e B) Dissecção do hilo hepático realizada nos três grupos de animais; C) avaliação do diâmetro da veia porta com paquímetro; D e E) aposição de cateter de fluoroetilenopropileno 22G (Jelco®), com diâmetro interno de 0,9 mm, e amarradura transversal da veia porta com fio de seda 6-0 sobre o cateter

Após a retirada do cateter a eficácia da ligadura parcial era confirmada pela observação do aumento do diâmetro do vaso a montante da ligadura (Figuras 2 e 3). A parede abdominal era suturada como descrito anteriormente e os animais devolvidos ao biotério, onde o grupo 2 permaneceu por 15 e o grupo 3 por 30 dias.

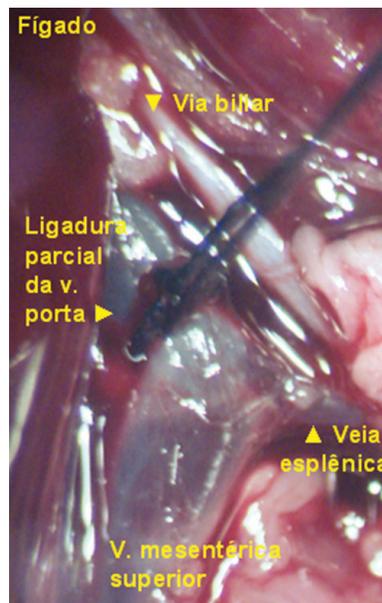


FIGURA 2 - Ligadura parcial com constrição da veia porta (imagem realizada com auxílio de microscópio cirúrgico)

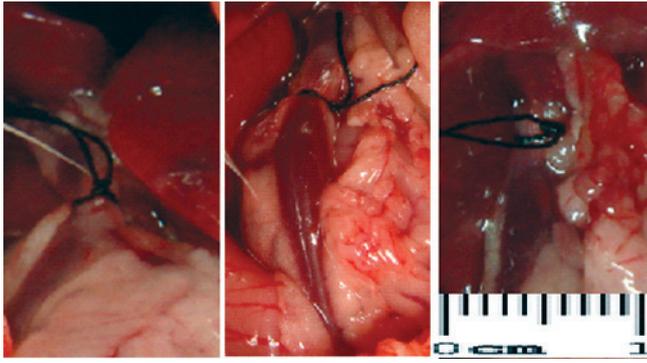


FIGURA 3 - Aspecto de diferentes taxas de constrição da veia porta dos animais; o diâmetro da ligadura foi fixado em 0,9 mm, independente do diâmetro inicial da veia porta de cada animal dos grupos 2 e 3

Após estes períodos de 15 ou 30 dias, os ratos foram novamente pesados, anestesiados e submetidos à operação para avaliar mudanças macroscópicas dos órgãos abdominais (Figuras 4 e 5).

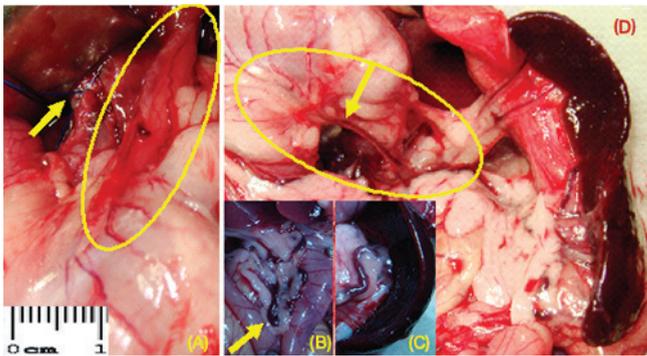


FIGURA 4 – A) Hipertensão portal induzida pela ligadura parcial da veia porta (seta) e dilatação dos vasos da junção esofagogástrica – destaque; B) congestão venosa no território da veia mesentérica superior – seta; C) dilatação e tortuosidade da veia esplênica; D) parede posterior do estômago rebatido (destaque) e dilatação da veia gástrica esquerda (seta) e congestão dos vasos do hilo esplênico e esplenomegalia (animais do grupo 2)

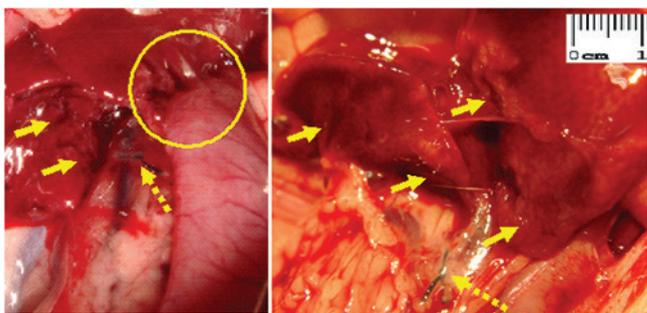


FIGURA 5 - Aderências (destaque) e neovascularização (setas) no hilo hepático de animais do grupo 2 (reoperados após 15 dias); as setas interrompidas evidenciam a ligadura parcial da veia porta realizada na primeira operação.

Foi realizada a medida do diâmetro da veia porta abaixo da ligadura confeccionada na primeira operação, a veia foi seccionada acima da ligadura para evidenciar presença de fluxo sanguíneo, comprovando a ausência de sua obstrução

completa. A avaliação da porcentagem de redução do calibre da veia porta foi feita com a fórmula matemática que define a taxa de constrição do vaso: $(1 - \pi r^2 / \pi R^2) \times 100\%$, onde o raio menor (r) corresponde ao cateter (9 mm) e o maior (R) ao diâmetro inicial da veia porta do animal^{13,14}.

Os valores correspondentes ao diâmetro da veia porta e a taxa de constrição induzida na veia porta dos animais dos grupos 2 e 3 foram estudados através de tratamento estatístico pelo teste t de Student, sendo considerado significativo $p < 0,05$. Esse procedimento visou comprovar que mesmo com diferentes taxas de constrição da veia porta do rato, um diâmetro de 0,9 mm é suficiente para desenvolver hipertensão portal sem mortalidade excessiva, nos animais observados por 15 ou 30 dias. Estas diferenças não se mostraram estatisticamente significantes.

Os cálculos do volume pré e pós-operatório do baço foram apresentados por Riquena da Silva et al.¹³ em 2013. O esôfago abdominal, o estômago, o fígado e o baço de cada rato foram retirados, sendo preservados por 24 h em solução de formalina a 10%, depois desidratados com etanol para posterior análise histológica, dados que serão publicados oportunamente.

RESULTADOS

O diâmetro médio inicial da veia porta dos animais onde foi induzida a hipertensão portal foi de 2,06 mm (1,6 mm a 2,5 mm), com taxa de constrição média da veia de 55,88% (43,75% a 64%). Embora o diâmetro inicial da veia porta nos animais do grupo 2 tenha sido em média de 2,06 mm (taxa de constrição de 55,25%) e 2,08 mm (taxa de constrição de 56,51%) no grupo 3 (Tabela 1), em todos os ratos se conseguiu induzir hipertensão portal.

Não foram encontradas diferenças macroscópicas significativas entre os animais que foram reoperados após 15 dias (grupo 2) e os reoperados após 30 dias (grupo 3), sendo considerado o prazo de 15 dias suficiente para avaliação das repercussões da ligadura parcial da veia porta. Quando foram comparados o diâmetro inicial da veia e a taxa de constrição realizadas no grupo 2 com as do grupo 3, estes números não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).

TABELA 1 - Diâmetro inicial da veia porta (mm) e taxa de constrição da veia (%) conseguida com a redução do diâmetro para 0,9 mm

Grupos de animais (reoperação)	Diâmetro inicial da veia porta (mm)	Taxa de constrição da veia (%)
2 (15 dias)	2,5	64,0
	2,0	55,0
	1,9	52,63
	2,3	60,87
	1,6	43,75
3 (30 dias)	1,9	52,63
	2,2	59,09
	2,0	55,0
	2,3	60,87
Valor médio	2,06	55,88

DISCUSSÃO

O modelo experimental de ligadura parcial da veia porta de ratos foi desenvolvido por Sikuler et al. em 1985¹². A correlação clínica da importância destes estudos pode ser feita com os doentes de menor faixa etária, considerando que a maioria dos casos de hipertensão portal em crianças se deve à trombose da veia porta,

muitas vezes em função da manipulação, com finalidades terapêuticas no período neonatal, dos vasos do cordão umbilical⁵. O diâmetro da veia porta em humanos pode ser avaliado com ultrassonografia e efeito Doppler¹⁵.

Wen et al.¹⁴ estimaram desvio de aproximadamente 95% do fluxo sanguíneo portal quando é realizada a ligadura parcial da veia porta do rato, com o aparecimento de dilatações venosas na veia mesentérica duas semanas após esta ligadura. Encontrou-se aqui dilatação significativa da veia mesentérica superior do rato e suas tributárias, tanto duas quanto quatro semanas após a constrição do diâmetro da veia porta, assim como inúmeros vasos dilatados, congestos e tortuosos foram evidenciados em toda a cavidade peritoneal, mesentério, omento e parede abdominal dos animais que estudamos.

O aumento da pressão portal pode ser obtido pela constrição parcial do vaso e aumento da resistência ao fluxo sanguíneo na veia porta¹³. Considerando diâmetro médio de 2 mm para a veia porta dos animais estudados, valor próximo ao descrito na literatura¹⁴, e o cateter de fluoroetileno-propileno 22G empregado neste experimento, que tem diâmetro de 0,9 mm, pôde-se utilizar a fórmula matemática que define a taxa de constrição da veia: $(1 - \pi r^2 / \pi R^2) \times 100\%$ ⁴. Para este diâmetro da veia (2 mm), com este cateter, conseguiu-se em média reduzir 55% o diâmetro interno da veia porta, redução que produz aumento imediato da pressão portal estimado em quatro vezes o valor basal, pressão que se estabiliza após duas semanas em aproximadamente duas vezes o valor basal e se mantém estável mesmo no período onde já se desenvolveu a dilatação das tributárias deste sistema. Quando são utilizados cateteres com diâmetro de 1 mm a mortalidade dos animais é baixa, mas as alterações da pressão portal são pequenas e não contribuem adequadamente para o modelo experimental¹⁴. Em apenas um dos animais estudados, do grupo 2, que apresentava o menor diâmetro de todas as veias que avaliamos (1,6 mm), a constrição foi menor que 50% do diâmetro (43,75%), mas mesmo com esta taxa de constrição a hipertensão portal pode ser evidenciada após 15 dias da operação inicial.

A porcentagem da redução do volume da veia porta é importante, uma vez que sua ligadura completa impede que o animal sobreviva¹⁴. Este estudo teve mortalidade aceitável e mesmo sabendo que a obstrução completa seria incompatível com a sobrevivência, avaliou-se se a veia estava pérvia na reoperação, contando com a possibilidade de possível trombose após o estabelecimento da circulação colateral. Todos os animais que completaram o período do estudo apresentavam fluxo sanguíneo portal adequado. Wen et al.¹⁴, utilizando cateter com diâmetro de 0,7 mm (24G) obtiveram mortalidade de 80%, e todos os ratos morreram quando foram utilizados diâmetros menores. A taxa de mortalidade diminuiu para 20-30% quando foram utilizados cateteres com diâmetro de 0,8 mm (21G), correspondendo à diminuição aproximada da luz da veia da ordem de 88,9%. Neste estudo, com cateter de 0,9 mm (22G) e redução aproximada de 55% da luz da veia porta, obteve-se resultados satisfatórios.

Quanto à técnica de ligadura parcial da veia porta também existem algumas opções descritas⁶. Fabián et al.⁴ e Méndez-López et al.⁸, descreveram uma tática para aumentar a constrição desta veia, e com isso a resistência inicial ao fluxo sanguíneo, que utiliza três ligaduras equidistantes, considerando esta opção mais efetiva do que a ligadura única, aumentando o desenvolvimento da circulação colateral. O emprego de um constritor aneróide também foi descrito^{3,14}. Este estudo mostrou que a ligadura única é efetiva e pode ser aplicada próxima do hilo hepático, acima da confluência da veia mesentérica

superior com a veia esplênica. A ligadura única neste experimento conseguiu desenvolver circulação colateral exuberante. Durante a realização do projeto piloto utilizou-se um constritor aneróide confeccionado com um fragmento do cateter 22G, utilizado para envolver a veia porta e servir de apoio ao nó, mas esta opção mostrou-se tecnicamente difícil e desnecessária, uma vez que um único nó cirúrgico conseguiu os resultados esperados.

Entre os vários fatores que interferem no aumento da resistência do sistema venoso portal, o principal é a taxa de constrição da veia, mas também a espessura do fio é importante. Wen et al.¹⁴ utilizaram vários calibres de fio de seda e optaram pelo fio 4-0, considerando que com os fios mais finos o modelo experimental permanecia instável e a pressão portal baixa. Empregando fios muito finos estes autores relataram dificuldade para realizar o nó, principalmente nas veias de pequeno calibre, com diâmetro aproximado de 1 mm. A tensão do nó também deve ser considerada, se muito apertados podem lesar a veia com conseqüente trombose e muito frouxos podem comprometer o resultado do experimento. Considera-se fundamental a padronização da dissecação de todos os tecidos, isolando apenas a veia porta das estruturas do hilo hepático; empregou-se aqui fio de seda para uso oftalmológico calibre 6-0, que prestou-se adequadamente à delicadeza necessária para a realização do experimento e padronizou-se da melhor forma possível a tensão do nó, suficiente para ajustar o calibre da veia ao diâmetro do cateter e a rapidez da manobra, para evitar tempo prolongado de obstrução completa da circulação sanguínea. Realizou-se um único nó de cirurgião e retirou-se o cateter rapidamente para restabelecer o fluxo através do ponto de constrição da veia. Durante o projeto piloto do estudo tentou-se o fio de polipropileno calibre 5-0, mas os resultados não foram adequados, tendo ocorrido a morte de todos os animais em que este fio foi utilizado, atribuídas à possível lesão do endotélio da veia pelo fio monofilamentar e trombose com perda do animal após o término da operação. A dificuldade na confecção do nó com este tipo de fio também deve ser considerada, uma vez que o ajuste do nó ao cateter exige mais força tênsil a ser aplicada pelo cirurgião. As dificuldades técnicas representadas pela delicadeza das estruturas dissecadas também justifica o uso de fios finos, que neste experimento não prejudicaram os resultados.

No final dos anos 1970 foi descrito o retorno da pressão portal a valores normais em animais de experimentação com o passar do tempo¹¹, mas esta controvérsia foi desfeita em estudos recentes, que confirmaram a estabilidade desta pressão em valores próximos a duas vezes o valor normal por períodos prolongados^{6,14}, assim como a possibilidade deste modelo ser revertido se a constrição da veia porta for desfeita, com desaparecimento da circulação colateral na maioria dos animais⁹.

Considera-se que este experimento não compromete significativamente a função hepática^{2,14}. Marques et al.⁷ evidenciaram que não há alterações do aspecto histológico e da atividade de enzimas indicadoras de lesão hepática, mas que existe redução temporária do metabolismo do fígado, porém sem maiores danos hepatocelulares.

CONCLUSÕES

A hipertensão portal pré-hepática no rato pode ser induzida pela redução de calibre da veia porta para 0,9 mm de diâmetro, independente do diâmetro inicial da veia e da taxa de constrição a que este vaso seja submetido.

REFERÊNCIAS

1. Al-Busafi SA, McNabb-Baltar J, Farag A, Hilzenrat N. Clinical manifestations of portal hypertension. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 1-10
2. Assef AJ, Vieira ACPO, Saito HCG, Lancellotte CLP, Szutan LA, De Cápua AJr. Modelo experimental de formação de varizes esofágicas por hipertensão portal esquistossomótica em hamsters. *Rev Col Bras Cir* 2005; 32: 209-13
3. Canty TG, Jauregizar E, Fernandez-Cruz L. Experimental portal hypertension in the rat. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 819-26
4. Fabián GR, García GM, Fernández DB, Ravero MAA, Pérez AJ. Long-term portal hypertension in the rat by means of triple stenotic ligation of the portal vein. *An Med Interna*. 2000;17: 137-41
5. Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes EDT, Liu SM, Albuquerque NN, Botelho FC, et al. Trombose de veia porta em crianças e adolescentes: revisão de literatura. *Rev Med Minas Gerais* 2011; 21(4 Supl 1): S36-S44
6. Kountouras J, Billing BH, Scheuer PJ. Prolonged bile duct obstruction: a new experimental model for cirrhosis in the rat. *Br J Exp Path* 1984; 65: 305-11
7. Marques C, Mauriz JL, Simonetto D, Marroni CA, Tuñon MA, González-Gallego J, et al. Glutamine prevents gastric oxidative stress in an animal model of portal hypertension gastropathy. *Ann Hepatol* 2011; 10: 531-9
8. Méndez-López M, Méndez M, Sánchez-Patán F, Casado I, Aller MA, López L, et al. Partial portal vein ligation plus thioacetamide: a method to obtain a new model of cirrhosis and chronic portal hypertension in the rat. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 187-94
9. Min YW, Bae SY, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, et al. A clinical predictor of varices and portal hypertensive gastropathy in patients with chronic liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 178-84
10. Morgan-Martins MI, Jaques SJ, Hartmann RM, Marques CM, Marroni CA, Marroni NP. Protection of estrogen in portal hypertension gastropathy – an experimental model. *Arq Gastroenterol* 2011; 48: 211-6
11. Orda R, Ellis H. Self-established porto-caval and porto-pulmonary shunts in mechanically induced portal hypertension. An experimental study. *Eur Surg Res* 1978; 10: 172-83
12. Sikuler E, Kravetz D, Groszmann RJ. Evolution of portal hypertension and mechanisms involved in its maintenance in a rat model. *Am J Physiol* 1985; 248: G618-25
13. Silva AR, Krieger Júnior RJ, Serigiolle LC, Gomes HMP, Rodrigues DAB, Leme PLS. Aumento do volume do baço em modelo experimental de hipertensão portal pré-hepática em ratos. *Arq Bras Cir Dig* 2013;26(3):206-212.
14. Wen Z, Zhang JZ, Xia HM, Yang CX, Chen YJ. Stability of a rat model of prehepatic portal hypertension caused by partial ligation of the portal vein. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4049-54
15. Widman A, Oliveira IRS, Speranzini MB, Cerri GG, Saad WA, Gama-Rodrigues J. Hipertensão portal por esquistossomose mansônica hepatoesplênica: efeito da desconexão ázigo-portal com esplenectomia no diâmetro e na velocidade média de fluxo do sistema portal (estudo ultra-sonográfico com Doppler). *Arq Gastroenterol* 2001; 38: 19-23
16. Yokoyama Y, Baveja R, Sonin N, Clemens MG, Zhang JX. Hepatic neovascularization after partial portal vein ligation: novel mechanism of chronic regulation of blood flow. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G21–G31.