



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

# CICATRIZAÇÃO DE ANASTOMOSES COLÔNICAS EM RATOS TIREOPARATIREOIDECTOMIZADOS

**DISSERTAÇÃO DE ALUNO DE MESTRADO**

**ANA CLÁUDIA THÁ NASSIF**

Orientador: Prof. Dr. Fernando Hintz Greca

Co-Orientador: Prof. Dr. João Carlos Repka

Co-Orientador: Prof. Dr. Dr Hans Graf

**CURITIBA**

**2006**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**ANA CLÁUDIA THÁ NASSIF**

**CICATRIZAÇÃO DE ANASTOMOSES  
COLÔNICAS EM RATOS  
TIREOPARATIREOIDECTOMIZADOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra, pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências – Área da Saúde, do Setor de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Hintz Greca  
Co-Orientador: Prof. Dr. João Carlos Repka  
Co-Orientador: Prof. Dr. Dr Hans Graf

**CURITIBA**

**2006**

Para meus pais, Armando (*in memoriam*) e Rose, que sempre estiveram ao meu lado, incentivando-me em todos os momentos. Ao meu marido Sérgio, companheiro de todas as horas. Aos meus filhos, Lucas e André, motivo de orgulho. Aos professores, Dr. João Manuel Cardoso Martins e Dr. João Carlos Folador que me orientaram desde o início do curso de Medicina.

## AGRADECIMENTOS

Consigno aqui, movida por uma profunda gratidão, os meus agradecimentos àqueles que de maneira direta ou indireta contribuíram na minha formação em Medicina e na elaboração desta dissertação.

Aos orientadores, Prof. Dr. Fernando Hintz Greca, Prof. Dr. João Carlos Domingues Repka e Prof. Dr. Hans Graf, pela competência e pela dedicação na orientação desta dissertação.

Ao meu marido, Dr. Luís Sérgio Nassif, pelo essencial auxílio nas cirurgias experimentais.

Ao monitor da disciplina de técnica operatória, Michel Risnic Rubin, pela assistência no teste de pressão de ruptura.

À Ana Paula Camargo Martins, pela preparação das lâminas do estudo histológico e à Milena Kovalevuk, estagiária do Laboratório de Patologia Experimental da PUC-PR, pelo auxílio na leitura das lâminas coradas pelo *Sirius-red*.

Ao Prof. Dr. Antônio Pádua Gomes da Silva e à Profa. Dra. Lúcia Noronha, pela colaboração no estudo microscópico.

À Sra. Márcia Olandoski, pela eficiência na análise estatística dos dados.

Ao Hospital Angelina Caron, pela permissão à utilização do Laboratório Experimental.

Ao Laboratório Experimental do Hospital Angelina Caron, sob os cuidados do Prof. Dr. João Carlos Repka, que pronta e gentilmente auxiliou-nos em todas as etapas do experimento, estimulando-nos ao avanço em cada passo.

Ao Sr. Valdir Tadeu Faria, pela revisão desta dissertação.

À secretária de pós-graduação, Sra. Fernanda Sabóia, que nos atendeu prontamente em todas as solicitações.

Ao Professor Dr Waldemiro Gremski, Diretor Adjunto do programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela exemplar coordenação.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta dissertação.

“O saber a gente aprende com os mestres e com os livros.  
A sabedoria é com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina  
(1889-1985)

## 1 INTRODUÇÃO

Os hormônios tireoidianos são imprescindíveis tanto para o crescimento quanto para o desenvolvimento de vários órgãos e tecidos, sendo essenciais para a manutenção da qualidade de vida (BRENT, 1994).

O hipotireoidismo, que apresenta incidência considerável, tem diagnóstico facilmente identificado mediante dosagem do hormônio tireoestimulante (TSH) (HELFAND, CRAPO, 1990; LAZARUS, 1996; HELFAND, REDFERN, 1998; LADENSON, SINGER, AIN, BAGCHI, BIGOS, LEVY, SMITH, DANIELS, 2000; FREITAS e LIMA, 2001). O tratamento com tiroxina acusa efetivos resultados, de fácil administração e de baixo custo, não apresentando efeitos colaterais significativos desde que utilizado em doses corretas (BURMAN, 1990; SINGER, COOPER, LEVY, LADENSON, BRAVEMAN, DANIELS, GREENSPAN, McDOUGALL, NIKOLAI, 1995; LAZARUS, 1996; VANDERPUMP, AHLQUIST, JAO, FRANKLYN, CLAYTON, 1996; LARSEN, DAVIES, HAY, 1998; FREITAS e LIMA, 2001).

A hipofunção da glândula tireóide aumenta as chances de complicações pré e pós-operatórias (ABBOTT, 1967; EDSON, FECHER e DOE, 1975; ZWILLICH, PIERSON, HOFELDT, LUFKIN, WEIL, 1975; KIM e HACKMAN, 1977; WHITE e KUMAGAI, 1979; MURKIN, 1982; WEINBERG, BRENNAN, GORMAN, MARSH e O’FALLON, 1983; LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS, 1984; LEVELLE, JOPLING e SKLAR, 1995; BREIVIK, 1996; BERGERON, MITCHELL, HEYEN e DÚBÉ, 1997; LARSEN, DAVIES e HAY, 1998; FARLING, 2000) todavia, alguns pacientes não apresentam quadro clínico evidente e característico, dificultando desta maneira o diagnóstico (ZWILLICH, PIERSON, HOFELDT, LUFKIN e WEIL, 1975; IBBERTSON, 1977; WHITE, KUMAGAI, 1979; MURKIN, 1982; SAITO, ITO e SARUTA, 1983; BÜRGI e KÖNIG, 1988; DILMANN, 1991; LAZARUS, 1996; BENNET-GUERRERO, KRAMER e SCHWINN, 1997).

A cirurgia do intestino grosso se destaca como freqüente intervenção a que se submetem pacientes acima de sessenta anos de idade, em cuja faixa etária prevalecem igualmente acometimentos de insuficiência da secreção do hormônio tireoidiano, principalmente em mulheres (SAWIN, CASTELLI, HERSHMANN, McNAMARA, BACHARACH, 1985; HELFAND, CRAPO, 1990; BAGCHI, BROWN, PARISH, 1990; PARLE, FRANKLYN, CROSS, JONES, SHEPPARD, 1991; DANESE, POWE, SAWIN, LADENSON, 1996; VANDERPUMP, AHLQUIST, JAO, FRANKLYN, CLAYTON, 1996; HELFAND, REDFERN, 1998; CANARIS, MANOWITZ, MAYOR, RIDGWAY, 2000; MENDONÇA, JORGE, 2002; HOLLOWELL, STAEHLING, FLANDERS, HANNON, GUNTER, SPENCER, BRAVERMAN, 2002).

As operações sobre o cólon associam-se a graves complicações, sendo as deiscências de anastomoses e as fístulas as mais temíveis, uma vez que acarretam morbidade e mortalidade expressivas, além de custos hospitalares significativos (ROUSSELOT e SLATTERY, 1964; BEAHR, 1967; GOLIGHER, GRAHAM e de DOMBAL, 1970; SCHROCK, DEVENY e DUNPHY, 1973).

A principal causa de deiscência após anastomoses reside em falha técnica, condição difícil de ser admitida pela maioria dos cirurgiões; a essa causa, acrescentam-se outros fatores importantes para essa formação de deiscências em anastomoses colônicas, como a literatura enumera: diabetes mellitus, ausência de serosa no reto, infecção, choque, radioterapia prévia (BEAHR, 1967; GOLIGHER, GRAHAM e de DOMBAL, 1970; HAWLEY, 1973; SCHROCK, DEVENY e DUNPHY, 1973; IRVIN e GOLIGHER, 1973; IRVIN e HUNT, 1974a; IRVIN e HUNT, 1974b; TRIMPI, KHUBCHANDANI, SHEETS e STASIK, 1977; BOUCEK, 1984; FALCONE e NAPPI, 1984; CHUNG, 1987). Nesse rol de fatores etiológicos, a presente pesquisa inclina-se pelo estudo da probabilidade de se aceitar a inclusão do hipotireoidismo como doença que provoca o surgimento de deiscências em procedimentos de anastomose colônica.

Alguns estudos verificaram retardamento cicatricial de feridas cutâneas em hipotireoidia induzida por drogas antitireoidianas (FREIHOFFER e WELLBAND, 1963; KOWALEWSKI e YONG, 1967; MORAES, MATHEUS,

1980; SHIMIZU K, KITAMURA Y, NAGAHAMA M, CHIN K, NATORI J, WATANABE H, SHOJI T, 1993; McINTOSH, PERNITSKY e ANDERSON, 1994; ANDERSON, McINTOSH, MOOR e YABLONKA-RUVEN, 1998; ERDOGAN, ILHAN YS, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN N e YAMAN, 1999); induzida por irradiação (KIVIRIKKO, KOISALO e LAITINEN, 1964; KIVIRIKKO, LAITINEN, AER e HALME, 1967; CANNON, 1994) ou induzida por ablação cirúrgica (TAUBENHAUS e AMROMIN, 1950; MOLTKE, 1955; HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI, 1979; CANNON, 1994; FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN, 1994; NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA, 1999; BIONDO-SIMÕES MLP, IOSHII, ZAZULA e BIONDO-SIMÕES R, 2005; BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN, 2005), obtendo melhora do processo cicatricial após compensação com hormônio tireoidiano (KOWALEWSKI e YONG, 1967; LENNOX e JOHNSTON, 1973; HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI, 1979; ALEXANDER, ZAJTCHUK, HENDERSON, 1982; TALMI, FINKELSTEIN e ZOHAR, 1989; ERDOGAN, ILHAN YS, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN N, YAMAN, 1999).

Partindo-se do princípio de que a cicatrização das vísceras do tubo digestório ocorre de maneira diversa daquela que se verifica em processos de cicatrização da pele e que certamente a transferência de conceitos relativos à cicatrização cutânea tenha contribuído como a principal causa tanto para uma compreensão equivocada quanto para o estabelecimento de conceitos errôneos a respeito da cicatrização intestinal (DAVIDSON e DOBBING, 1961; PEACOCK, 1967; CRONIN, JACKSON e DUNPHY, 1968; COHEN, MOORE e DIEGELMANN, 1979; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; GRAHAM, DRUCKER, DIEGELMANN e ELSON, 1987; MARTENS, HUYBEN e HENDRIKS, 1992; THORNTON e BARBUL, 1997), optou-se, na presente pesquisa, pelo estudo da cicatrização do cólon na vigência do hipotireoidismo induzido.

## 1.1 OBJETIVO

Analisar a influência do hipotireoidismo induzido por tireoparatiroidectomia na cicatrização do cólon em ratos.

## 2 LITERATURA

### 2.1 HIPOTIREOIDISMO E CICATRIZAÇÃO

ASBOE-HANSEN (1959) verificou que os hormônios tireoidianos influem na manutenção do tecido conectivo.

BENNOIT, THEIL e WATTEN (1963) encontraram aumento da excreção de hidroxiprolina urinária em pacientes que apresentam excesso de hormônios tireoidianos, de hormônio do crescimento e de hormônio gonadotrófico. Referiram-se ao hormônio tireoidiano como uma substância que interfere no metabolismo, quer para acelerar a formação, quer para promover a reabsorção do colágeno.

DULL e HENNEMAN (1963) encontraram elevada taxa de excreção de hidroxiprolina urinária em pacientes com hipertireoidismo.

KIVIRIKKO, LAITINEN, AER e HALME (1967); KOWALEWSKI e YONG (1967) e CANNON (1994) demonstraram a interferência na síntese do colágeno no processo cicatricial cutâneo em disfunções tireoidianas.

McNEIL (1968) verificou freqüência maior de formação de quelóide em pacientes com hipertireoidismo em relação aos eutireóideos.

KIVIRIKKO e RISTELLI (1976) registram que tanto a transcrição quanto a translação se alteram na biossíntese do colágeno em tireopatias e que, no hipotireoidismo, a síntese de colágeno acusa-se deficitária.

STERLING (1979) descreveu que a administração de tiroxina para animais com hipotireoidismo induz à síntese de proteínas e de ácido nucléico, melhorando a oxidação e a fosforilação das mitocôndrias.

BÜRGI e KÖNIG (1988) relacionaram o hormônio tireoidiano não apenas com a síntese protéica, mas também com o crescimento e com a maturação celular, e ainda, a regulação do transporte de aminoácidos, de carboidratos e de eletrólitos para a célula.

De acordo com SMITH, BAHN e GORMAN (1989), as manifestações cutâneas e as do tecido conjuntivo, em casos de doenças da tireóide, podem originar-se de anormalidades no comportamento dos fibroblastos. Na hipotireose ocorre infiltração de glicosaminocanos em vários tecidos, processo denominado mixedema, que acusa melhora após administração de hormônio tireoidiano. Na doença de Graves esse acúmulo ocorre na região orbital e pré-tibial. Em pacientes com resistência ao hormônio tireoidiano, verificaram esses mesmos autores que os fibroblastos apresentam resposta diminuída à tiroxina.

FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994), em pesquisa a respeito de hipotireoidismo utilizando ratos, concluíram que tanto a síntese quanto a decomposição do colágeno encontrado na pele desses animais acusaram níveis deficitários dessa proteína.

KLEIN, SIGEL, DOUGLAS e EGBALI-WEBB (1996) encontraram elevação do nível do RNA m do colágeno tipo I no miocárdio de ratos tireoidectomizados.

NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) verificaram correlação do hormônio tireoidiano com a proliferação e com a secreção dos fibroblastos no processo cicatricial da pele. O estudo permitiu a comprovação de que se estabelece estreita correlação do hipotireoidismo tanto com o metabolismo tecidual e quanto com a síntese de colágeno durante as fases inflamatória e proliferativa.

## 2.2 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA

KOWALEWSKI e YONG (1967); LENNOX e JOHNSTON (1973); HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI (1979); ALEXANDER, ZAJTCHUK e HENDERSON (1982); TALMI, FINKELSTEIN e ZOHAR (1989); SENDA, NISHIBU, KAWAI, MIZUKAMI e HASHIMOTO (1993); ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN e YAMAN (1999) observaram o efeito positivo da tiroxina na cicatrização cutânea em casos de hipotireoidismo.

MOLTKE (1955) verificou que a reposição de tiroxina em ratos submetidos a tireoidectomia, via peritoneal, com dose de 0,5 mg ao dia, inibe a cicatrização. A mesma dose de tiroxina, equivalente à quantidade de reposição oferecida aos animais dos grupos tireoidectomia e controle, demonstrou-se dose superior à adequada para reposição fisiológica, e tal reposição predispôs os ratos à instalação de hipertireoidismo até mesmo em animais com função tireoídiana normal.

HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI (1979) perceberam, por um lado, a inibição da regeneração epitelial em porcos da guiné, quando administrada tiroxina em alta dose (120 microgramas/kg/dia) por via peritoneal, por outro lado, constataram significativa a contribuição da reposição medicamentosa de tiroxina para o fechamento da ferida no grupo utilizando-se dose de 30 microgramas/kg/dia.

Já FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994) não observaram diferença na evolução das feridas com uso de tiroxina em ratos com hipotireoidia na dose de 2 microgramas/100gramas de peso/dia por 21 dias via peritoneal.

BURMAN (1990) sugere a dose de reposição de tiroxina de 1,7 microgramas/kg/dia e a de supressão, de 2,1 microgramas/kg/dia.

De acordo com LARSEN, DAVIES e HAY (1998), constataram que a dose de reposição de tiroxina em jovens com hipotireoidismo deve orientar-se por medida de cerca de 1,3 microgramas/kg/dia, administrada em jejum para melhor absorção.

## 2.3 ANÁLISE DA CICATRIZAÇÃO

Cada molécula de colágeno compõem-se de três cadeias polipeptídicas, estruturadas no retículo endoplasmático rugoso, local em que as referidas cadeias se dispõem em formação de tripla hélice, apresentando prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina. Mais de 14% do colágeno seria composto de hidroxiprolina. A presença de prolina e de hidroxiprolina nessas cadeias traz como contribuição a estabilidade e a atividade biológica proteica (HALME, UITTO, KIVIRIKKO e SAXÉM, 1972; GRANT e PROCKOP, 1972a; KIVIRIKKO e RISTELI, 1976; FORREST, 1983).

A hidroxiprolina excretada na urina nas formas livre e acoplada e sua respectiva dosagem reflete a quantidade de colágeno solúvel presente no organismo. A forma livre constitui quase a totalidade da excreção urinária (DULL e HENNEMAN, 1963; PROCKOP, KIVIRIKKO, TUDERMAN e GUZMAN, 1979a; FORREST, 1983; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984).

O colágeno representa a única proteína do organismo humano que contém hidroxiprolina em quantidade significativa. Assim, estudos se debruçam sobre o processo de cicatrização pesquisando a dosagem desse aminoácido, utilizando-o como índice de catabolismo do colágeno, considerando-se que um decréscimo da concentração do referido aminoácido no período pós-operatório evidenciou degradação do colágeno. A força de tensão apresentou clara correlação do colágeno com a concentração da hidroxiprolina (BENNOIT, THEIL e WATTEN, 1963; FREIHOFFER e WELLBAND, 1963; LEVENSON, GEEVER, CROWLEY, OATES, BERARD e ROSEN, 1965; KIVIRIKKO, LAITINEN, AER e HALME, 1967; KOWALEWSKI e YONG, 1967; MADDEN e PEACOCK, 1968; MADDEN e SMITH, 1970; GRANT e PROCKOP, 1972b).

Na fase inicial da cicatrização do cólon processa-se a lise de colágeno maduro ocorrência que desencadeia não apenas um declínio da resistência à tração mas também um aumento de hidroxiprolina na cicatriz do intestino grosso (CRONIN, JACKSON e DUNPHY, 1968; IRVIN e HUNT, 1974a; JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978; JIBORN, AHONEN e

ZEDERFELDT, 1980; STROMBERG e KLEIN, 1982; HESP, HENDRICKS, LUBBERS e De BOER, 1984).

STTETEN (1949), em experiência com ratos, demonstrou que a hidroxiprolina não deriva da ingestão alimentar, mas da hidrólise da prolina.

FREIHOFFER e WELLBAND (1963), comparando ratos com hipotireose e ratos do grupo de controle, dosaram hidroxiprolina e frações do colágeno cutâneo após uso de propiltiouracil, porém calcularam os resultados baseados no peso seco tecidual. Esse valor sinalizou influência em modificações tanto nos mucopolissacarídeos quanto no conteúdo de água dos tecidos analisados.

DULL e HENNEMAN (1963) observaram nível elevado de hidroxiprolina urinária em doença de Paget, no hiperparatireoidismo e na hipertireoidia, identificando, assim, o quadro desencadeador da rápida taxa de degradação do colágeno ósseo.

KOWALEWSKI e YONG (1967) compararam a dissecação química do colágeno na cicatriz dérmica em ratos normais e em ratos com hipotireose e perceberam que o nível absoluto de várias frações de hidroxiprolina revelou-se menor nos portadores de hipotireoidismo.

PEACOCK (1967) cita que, em casos de perturbação grave no desenvolvimento físico e intelectual secundário ao hipotireoidismo, conhecido como cretinismo, a excreção de hidroxiprolina acusa normalização somente após reposição adequada de tiroxina.

MADDEN e PEACOCK (1968), em estudo de cicatrização cutânea em ratos, pesquisaram a atividade da hidroxiprolina e verificaram que a síntese de hidroxiprolina não registrou aumento até o quarto dia após a referida lesão. Esses autores analisaram o colágeno contido na cicatriz, cuja quantidade poderia ser alterada devido à possível inclusão de aminoácidos nesse conteúdo de colágeno, alterando a atividade específica radioativa da hidroxiprolina e fornecendo, dessa maneira, dados incorretos sobre a síntese.

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993) relatam que quantidade baixa de hidroxiprolina encontrada na primeira semana de pós-operatório no grupo com hipotireoidismo sugere diminuição de colágeno.

FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994) encontraram a hidroxiprolina diminuída após tireoidectomia e concluíram que nesses animais não apenas a taxa de crescimento, mas também a decomposição de colágeno apresentam-se em valores deficitários.

NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) dosaram hidroxiprolina urinária por cromatografia líquida e verificaram que em ratos submetidos a tireoidectomia constatou-se decréscimo dos níveis do referido aminoácido no 7º e 14º dias pós-operatórios.

ERDÖGAN, ILHAN YS, AKKUS, CABOGLÜ, ILHAN N e YAMAN (1999) encontraram diminuição da hidroxiprolina no grupo com hipotireoidismo. No entanto, constataram que a dosagem de hidroxiprolina urinária se altera no quadro de deficiência do hormônio tireoidiano.

Outros pesquisadores analisaram a quantidade de colágeno em ferimentos para análise cicatricial.

DAVISON e DOBBING (1961) condenaram, em estudos do pulso, o uso de radioisótopos marcados, porque tal método apresenta variáveis, como o tamanho do *pool* de aminoácidos e atividade metabólica dos tecidos.

CRONIN, JACKSON, DUNPHY (1968); IRVIN e HUNT (1974b); JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1978); JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1980a), JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1980b) avaliaram a cicatrização utilizando, como medida, a concentração do colágeno (quantidade de colágeno por meio de peso seco), porém constataram que fatores como edema pós-lesão, desnutrição, excesso ou depleção de líquidos, inclusão de material sem colágeno (principalmente material de sutura) desfiguram tal dosagem, alterando, assim, a avaliação das concentrações desse mesmo colágeno.

De acordo com JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1980a), o trauma cirúrgico contribui para a decomposição tanto de tecido conjuntivo quanto de proteínas contendo prolina, por escoar prolina radioativa e prolina contendo peptídeos a serem reutilizados na síntese do colágeno. Dessa maneira, dificulta-se a interpretação da técnica de pré-marcação. Sugere-se a dosagem da síntese do colágeno, com a utilização da hidroxiprolina marcada

com a radioatividade presente nas frações solúvel e insolúvel (componente estrutural do tecido conectivo).

STROMBERG e KLEIN (1982) encontraram aumento de hidroxiprolina na região adjacente à anastomose e estabeleceram relação entre o decréscimo dessa concentração e o aumento do peso seco ou molhado, não significando necessariamente tal constatação uma modificação real na quantidade da referida substância.

Alguns autores mediram o colágeno tendo como parâmetro o comprimento, utilizando a prolina radioativa, tentando assim evitar as variações que as medidas baseadas em peso oferecem. Embora tenham encontrado paralelo entre a cicatrização e a dosagem da hidroxiprolina, não conseguiram estabelecer correlação estatisticamente significativa entre o conteúdo e a medida objetiva da resistência à cicatrização em anastomoses (JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978; STROMBERG e KLEIN, 1982; BLOMQUIST, AHONEN, JIBORN e ZEDERFELDT, 1984).

SENDA, NISHIBU, KAWAI, MIZUKAMI e HASHIMOTO (1993), por radioimunoensaio, dosaram a quantidade de colágeno tipo IV em pacientes com hipertireoidismo e encontraram aumento do nível dessa proteína. Após compensação com antitireoidianos, constataram normalização da dosagem. Na hipotireose o valor acusou níveis em faixa normal. Foram estudados pacientes com grau e com etiologia diferentes de hipotireoidismo e de hipertireoidismo.

NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) analisaram a cicatrização cutânea e dosaram colágenos tipo I, II, III e IV por meio do método de radioimunoensaio. Não encontraram diferença estatística significativa entre os tireoparatiroidectomizados e os ratos do grupo de controle em relação ao colágeno de tipo I e II. No grupo com hipotireoidismo, o tipo III mostrou-se pouco atenuado no 14º dia pós-operatório, porém sem diferença estatística significativa, enquanto o tipo IV acusou diminuição no 3º, 7º e 14º pós-operatório.

## 2.4 ESTUDOS CLÍNICOS CORRELACIONANDO HIPOTIREOIDISMO E CICATRIZAÇÃO

Trabalhos clínicos correlacionaram deficiência de cicatrização, principalmente formação de fístulas, em pacientes com carcinoma de laringe submetidos a laringectomia, com ou sem irradiação suplementar a esse procedimento, e constataram que os referidos pacientes desenvolveram hipotireoidismo (McNEIL, 1968; VRABEC e HEFFRON, 1981; ALEXANDER, ZAJTCHUK e HENDERSON, 1982; LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS, 1984; BIEL e MAISEN, 1985; TALMI, FINKELSTEIN e ZOHAR, 1989; SENDA, NISHIBU, KAWAI, MIZUKAMI e HASHIMOTO, 1993; CANNON, 1994; GAL, GAL, KLOTCH e CANTOR, 2000).

GAL, GAL, KLOTCH e CANTOR (2000) diagnosticaram fístulas entre a cavidade oral e a pele em 36% dos pacientes com insuficiência de secreção tireoidiana.

Em casos de dissecação cirúrgica desencadeadora de lesão acidental ou intencional do suprimento vascular à tireóide, impõe-se a remoção tanto do istmo quanto do lobo tireoidiano ipsolateral, em decorrência da invasão do tumor; em tais ocorrências comprovam-se freqüentes sintomas de hipotireoidismo. Além disso, alguns pacientes necessitam de irradiação da região cervical pós-operatória, procedimento que induz à fibrose capsular da tireóide, além de contribuir significativamente para a deterioração do suprimento vascular nessa mesma glândula. Os pacientes sujeitos a tumores de laringe podem apresentar disfagia em razão da própria doença ou em decorrência do tratamento de tal doença, ocasionando diminuição da ingesta alimentar, deficiência nutricional, inclusive de Iodo, principalmente pela formação de fístulas capazes de impor a necessidade de alimentação via sonda. Dentre os pacientes submetidos somente à cirurgia, 4-29,1% apresentaram hipotireoidismo e tal incidência registrou aumento para 33-66% em casos de associação de cirurgia com irradiação cervical (SCHAFER, NUTTALL, POLLAK, KUISK, 1975; VRABEC e HEFFRON, 1981; ALEXANDER, ZAJTCHUK e HENDERSON, 1982; CANNON, 1994; GAL, GAL, KLOTCH e CANTOR, 2000).

ALEXANDER, ZAJTCHUK e HENDERSON, 1982; TALMI, FINKELSTEIN e ZOHAR, 1989; ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN e YAMAN, 1999, mediante administração de hormônio tireoidiano em dose apropriada, comprovaram ocorrência de aceleração do processo cicatricial e redução das fístulas; enquanto LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS (1984) não encontraram diferenças significativas em relação a complicações em feridas nem em relação a infecções tanto nos portadores de hipotireoidismo quanto nos pacientes do grupo de controle.

SENDA, NISHIBU, KAWAI, MIZUKAMI e HASHIMOTO (1993), embora não tenham logrado uma elucidação para tal mecanismo, demonstraram correlação entre colágeno tipo IV (dosado por radioimunoensaio) e nível hormonal tireoidiano ao constatar nível aumentado do mesmo colágeno em doentes que apresentavam hipertireoidismo e valores normais em pacientes com hipotireose os quais, porém, após uso de tiroxina, atingiram nível normal elevado.

CANNON (1994), após revisão clínica, concluiu não só que deveria ser solicitada avaliação básica da função da tireóide em pacientes submetidos à cirurgia e/ou à irradiação na cabeça e no pescoço, antes de qualquer outro procedimento cirúrgico subsequente, mas também que, em doses adequadas, a suplementação de hormônio tireóideo em pacientes hipotireóides acelera a cicatrização, melhorando os resultados pós-operatórios, além de coibir a formação de fístulas.

## 2.5 HIPOTIREOIDISMO E CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA: TRABALHOS EXPERIMENTAIS

Em experimentos com animais, desencadeou-se um processo de hipotireoidismo recorrendo-se à tireoidectomia, aplicação de Iodo radioativo <sup>131</sup> ou utilização de medicamentos antitireoidianos, como o propiltiouracil ou o metimazol.

TAUBENHAUS e AMROMIN (1950) realizaram tireoparatireoidectomia em ratos e, em análise histológica com coloração de Masson e com a

coloração de Hematoxilina-eosina, observaram leve supressão do tecido de granulação em abscesso cutâneo desencadeado por injeção subcutânea de aguarrás nos animais tireoparatireoidectomizados.

MOLTKE (1955), movido pela proposta de analisar a resistência à tração, submeteu porcos da guiné à tireoidectomia e, recorrendo à microscopia, centrou sua pesquisa na avaliação não só da qualidade do tecido cicatricial mas também da funcionalidade a ser obtida mediante tal procedimento. Citou a análise de tensão descrita por SANDBLOM e PETERSEN (1953) que, segundo o autor, apoiou-se em método confiável, o que permitiu tal aplicação em pesquisa com animais vivos. As cicatrizes cutâneas localizadas no dorso dos animais submetidos à tireoidectomia e no grupo de controle não apresentaram diferença estatística em relação à tensão, no entanto, com dose de reposição de tiroxina de 0,5 mg ao dia, descrita como excedente ao requerimento fisiológico, verificou-se diminuição na força de tração.

FREIHOFFER e WELLBAND (1963) dosaram hidroxiprolina por grama de tecido e frações do colágeno, utilizando ratos com hipotireose secundária, mediante a utilização de propiltiouracil, e encontraram diminuição nas frações neutra, ácida e insolúvel de colágeno. Após 56 semanas de interrupção do tratamento utilizando essa droga, verificaram, em nova dosagem, que o valor da fração insolúvel permaneceu deprimido.

KIVIRIKKO, KOIVUSALO e LAITINEN (1964), avaliando ratos com hipotireoidismo após uso de propiltiouracil ou iodo 131, constataram baixa excreção da hidroxiprolina urinária e nos animais com hipertireose após uso de triiodo-3,5,3'tironina perceberam aumento de tais níveis, concluindo que o hormônio tireoidiano estimula a síntese de hidroxiprolina.

KIVIRIKKO, LAITINEN, AER e HALME (1967) verificaram deficiência de colágeno solúvel na pele e excreção reduzida de hidroxiprolina nos ratos com hipotireoidia tratados com Iodo radioativo 131. Já nos animais com hipertireose, após administração de hormônio tireoidiano, constatou-se aumento do catabolismo dos colágenos solúvel e insolúvel.

KOWALEWSKI e YONG (1967) verificaram que estudos de biossíntese, de solubilidade e de todo o metabolismo colágeno em ratos com hipotireose mostraram-se deficientes.

LENNOX e JOHNSTON (1973) desencadearam hipotireoidismo em ratos mediante tireoidectomia e observaram que doses elevadas de tiroxina, aceleram o processo cicatricial em 2,5 dias; sem a medicação, atraso em 2 dias. Constatou-se que a tensão cicatricial foi maior no décimo dia pós-operatório nos animais com hipertireoidismo.

HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI (1979) demonstraram, mediante ressecção da glândula tireóide, que doses diárias, tanto superiores (120 mcg/kg) quanto inferiores de tiroxina, inibem a formação epitélio, interferindo na cicatrização de feridas em porcos da guiné submetidos à queimadura. Doses intermediárias (30 mcg/kg) de hormônio tireoidiano contribuem para o fechamento da lesão.

MORAES e MATHEUS (1980) constataram que animais com hipotireoidismo, desencadeado após administração de propiltiouracil, apresentaram prolongamento da fase proliferativa da cicatrização, com diminuição da síntese de colágeno e conseqüente atraso na evolução do processo cicatricial.

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993), constataram não apenas menor quantidade de tecido conjuntivo fibroso mas também, diminuição dos níveis de hidroxiprolina em ratos com hipotireoidismo tratados com metimazol, comprovando deficiência de colágeno e atraso na cicatrização cutânea.

ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN e YAMAN (1999), em estudo experimental utilizando ratos com hipotireoidismo após administração de propiltiouracil, verificaram que a reposição com hormônio tireoidiano, associada à suplementação com zinco, determinou resultados mais promissores na cicatrização cutânea. A quebra da resistência da anastomose demonstrou estreita dependência em relação tanto à quantidade reduzida da síntese de colágeno, quanto à desorganização desse mesmo colágeno.

FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994) verificaram que ratos com tireoidectomia apresentam dosagens diminuídas de colágeno e de hidroxiprolina e que nem mesmo a administração de tiroxina logrou a restauração dos índices anteriores.

CANNON (1994), avaliando porcos submetidos à tireoidectomia associada ou não com irradiação, observou que a hipotireoidia isolada, sem exposição à irradiação, não prejudica a resistência à tração nem a sobrevivência desses animais, mas que a associação desses fatores acarreta efeito deletério. O exame histológico dos aspectos observados em animais com hipotireoidismo conduziu à constatação de formação de fibras de colágeno mais finas e menores, quadro que explica as alterações cicatriciais encontradas.

NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) observaram escassez de colágeno tipo IV e de hidroxiprolina nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização cutânea em ratos submetidos a tireoidectomia total, quadro que os levou a correlacionar a atuação de hormônios tireoidianos à proliferação e à secreção de fibroblastos. Concluíram que o hipotireoidismo contribui para o retardamento na cicatrização.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN (2005) determinaram hipotireoidismo após tireoidectomia total para avaliar a cicatrização cutânea em ratos jovens em comparação com ratos idosos, e em animais com hipotireoidismo comparados aos ratos exibindo um quadro de função tireoidiana preservada. Após trinta dias realizaram lesão na pele desses animais. Os autores observaram diminuição da resistência da síntese cutânea e do colágeno tipo I no hipotireoidismo em todos os grupos, em avaliação no 7º dia pós-operatório.

## 2.6 HIPOTIREOIDISMO E CICATRIZAÇÃO COLÔNICA: TRABALHOS EXPERIMENTAIS

BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) em estudo comparativo acompanharam a cicatrização de anastomoses localizadas no cólon de ratos, os quais foram distribuídos em quatro grupos distintos: o de ratos jovens com hipotireoidismo, o de ratos jovens com função tireoidiana normal, o grupo de ratos idosos com hipotireoidismo e o de ratos idosos com função tireoidiana normal. Após trinta dias da ressecção total da tireóide, procedeu-se à

colotomia transversa com colorrafia término-terminal. Quanto aos aspectos macroscópico, microscópico com hematoxilina-eosina e teste de pressão de ruptura, os grupos não apresentaram diferenças entre si (tendência ao atraso da reepitelização no hipotireoidismo). Observou-se diminuição dos níveis de colágeno tipo I no 3º, no 7º e no 14º dia e de colágeno do tipo III no 3º e no 7º dia pós-operatório nos animais jovens e no 14º de pós-operatório em animais idosos com hipotireoidia. Esses resultados denotaram atraso cicatricial nos hipotireóides tanto jovens quanto idosos, em razão da diminuição da síntese e da maturação do colágeno.

### **3 MÉTODOS**

Este estudo experimental foi executado no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital e Maternidade Angelina Caron, em Campina Grande do Sul, Paraná, enquanto o estudo tensiométrico (pressão de ruptura) e o estudo anátomo-patológico foram desenvolvidos no laboratório da disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

#### **3.1 AMOSTRA**

Utilizaram-se vinte ratos albinos machos, não consangüíneos, linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), com idade entre 100 a 130 dias, pesando entre 250-300 gramas, procedentes do biotério do Instituto de Tecnologia do Paraná (TECPAR).

Os animais foram alojados em caixas de polipropileno, mantidos sob temperatura constante de  $20^{\circ}\text{C}\pm 2$  graus e umidade do ar própria do ambiente, com ciclos de luz a cada 12 horas. Tiveram livre acesso à água e à ração padronizada para a espécie. Os tireoparatireoidectomizados receberam adição de lactato de cálcio pentaidratado a 2% em água *ad libitum*.

Os animais foram tatuados com ácido pícrico para identificação.

### 3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Todos os procedimentos foram realizados respeitando-se parâmetros emanados da Lei Federal n. 6.638 e do documento normativo do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Aprovada em 31 de agosto de 2004, pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Animais da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, sob o registro nº 11 CEP/PUCCPR. Respeitaram-se orientações da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e a Nomina Anatômica (WALKER e HOMBERGER, 1997) norteia a terminologia utilizada na presente pesquisa.

Os 20 ratos foram divididos em dois grupos. O grupo A (controle) e o grupo B (estudo). Os animais que compuseram o grupo A foram submetidos apenas à cervicotomia, somente para manipulação da glândula tireóide (*sham-operation*). Os animais do grupo B, entretanto, foram submetidos a uma tireoparatireoidectomia radical.

Dez semanas após a cirurgia, todos os ratos foram submetidos à lesão no cólon e à eutanásia após uma semana. Realizaram-se avaliações bioquímicas, macroscópicas, testes de pressão de ruptura, microscópicas com *Sirius-red* e Hematoxilina-eosina. O objetivo da análise centrou-se no propósito de comparar os grupos em relação às variáveis do estudo.

### 3.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

### 3.3.1 Grupo de controle: A (*sham-operation*)

Após doze horas de jejum, submetem-se os animais à anestesia geral com cloridrato de cetamina (Ketamin<sup>®</sup> / Cristalia - 50mg/kg) e cloridrato de xilasina (Calmiun<sup>®</sup> / Agener União - 10mg/kg) por via intramuscular na panturrilha. (ERDÖGAN, ILHAN YS, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN N e YAMAN, 1999; FOX, LOWE, CONKLIN, PETTY e NEMETH, 1999). Logo em seguida, administrou-se cefazolina 0,05 mg intramuscular (GILBERT, MOELLERING e SANDE, 1999).

Realizada a tricotomia da região cervical anterior e a fixação do animal à mesa cirúrgica, procedeu-se à anti-sepsia da região operatória com digluconato de clorexidina a 0,5%. Delimitou-se a região operatória com campo fenestrado estéril, realizando-se então uma incisão mediana que se estendeu do bordo inferior da mandíbula até a base do pescoço (fúrcula esternal), interessando a pele e o tecido celular subcutâneo.

Procedeu-se à abertura da rafe mediana do pescoço e a divulsão da musculatura cervical no sentido das fibras, para se atingir a traquéia. Identificaram-se as glândulas salivares e a traquéia (Figura 1). Com o afastamento das glândulas salivares e deslocamento do músculo esternoióideo, assegurou-se melhor acesso à glândula tireóide, localizada sobre a traquéia, com seu istmo entre o terceiro e quarto anéis, logo abaixo da hipofaringe, que foi somente manipulada (Figura 2). Suturou-se o plano muscular com um ponto de poliglactina 3.0 e, em seguida, realizou-se a síntese da pele, do tecido celular subcutâneo e rafe mediana, utilizando-se fio monofilamentar de náilon 4.0 recorrendo-se à sutura contínua.

No pós-operatório utilizou-se como analgésico o paracetamol na dose de 2 mg/kg de peso/dia.

FIGURA 1 – ESQUEMA DA LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DA GLÂNDULA TIREÓIDE DO RATO (WALKER e HOMBERGER, 1997)

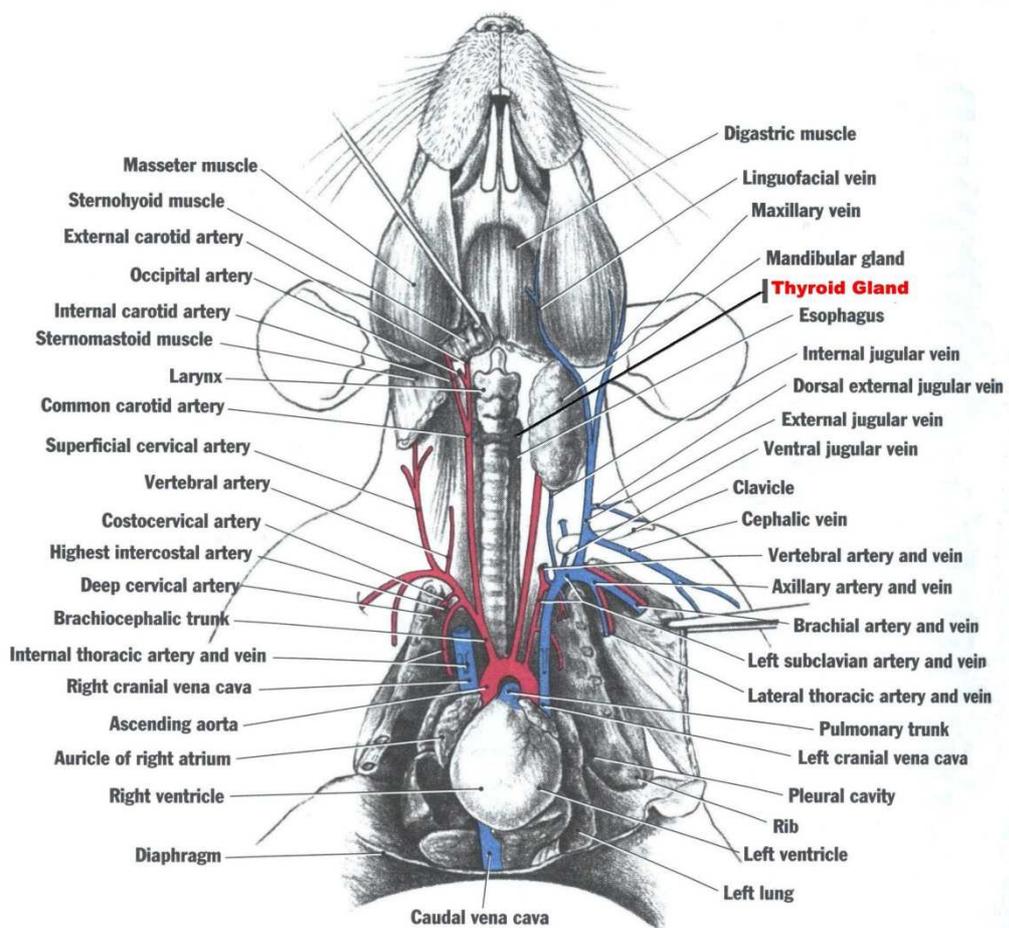
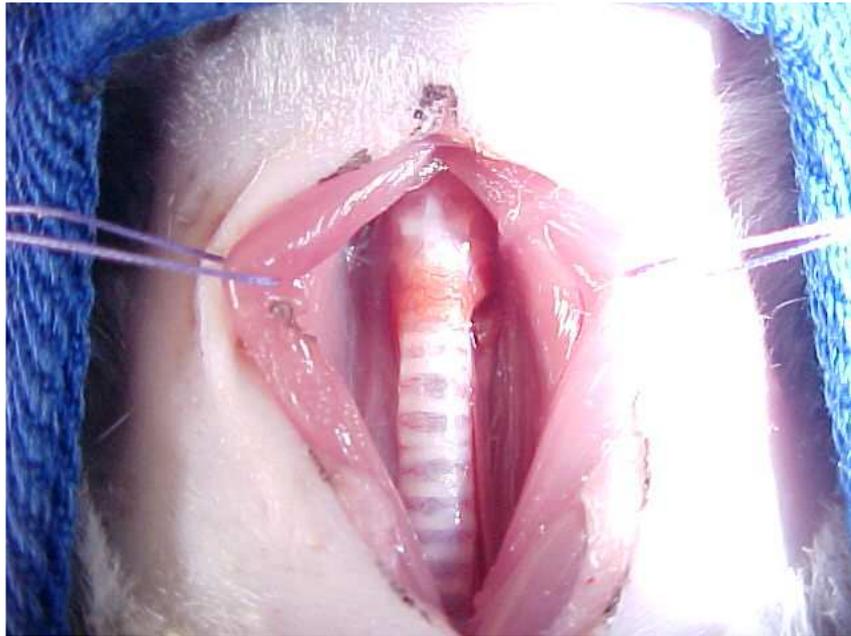


FIGURA 2 – ISTMO DA GLÂNDULA TIREÓIDE DE RATO LOCALIZADA ENTRE O TERCEIRO E QUARTO ANÉIS DA TRAQUÉIA



### 3.3.2 Grupo estudo: B (tireoparatireoidectomia)

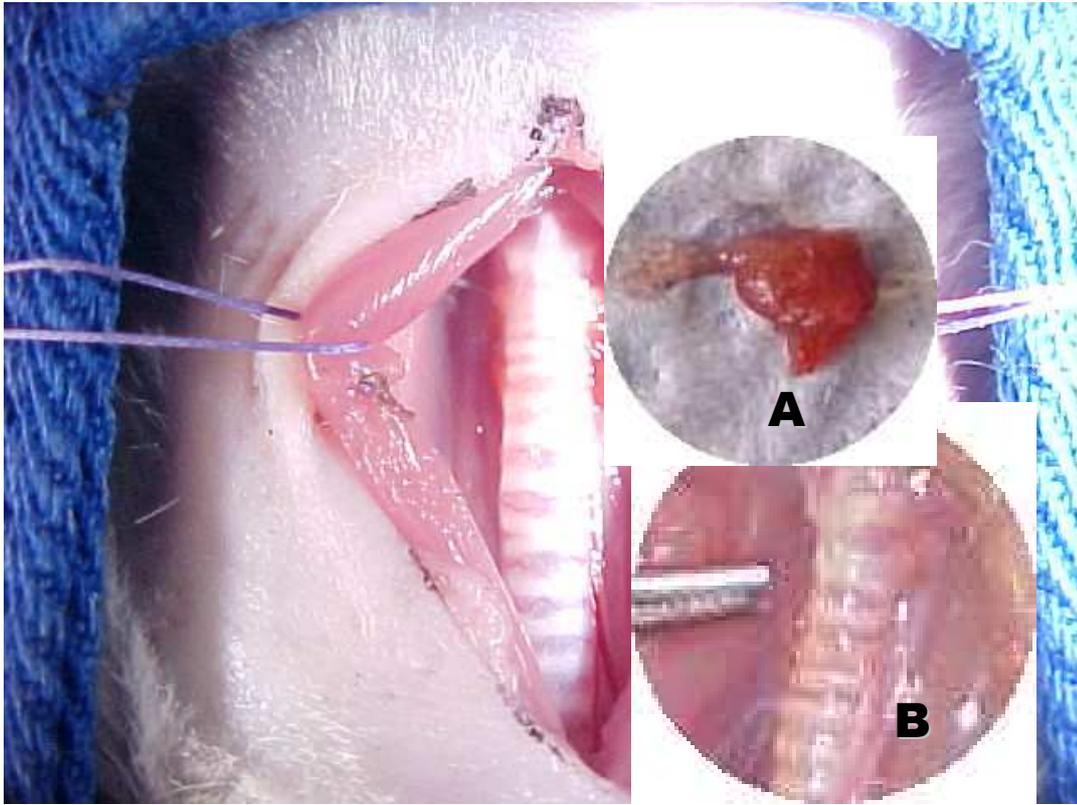
Submeteram-se os animais do grupo B (estudo) aos mesmos procedimentos anestésicos e cirúrgicos utilizados para animais do grupo A, todavia, neste grupo B, a tireóide com as paratireóides, em vez de somente manipuladas, foram totalmente extirpadas. A tireoparatireoidectomia foi realizada utilizando-se tesoura de iridectomia (*von Graefe*), conforme descrição de WAYNFORTH e FLECKNELL (1992).

Após pinçamento e secção do istmo da tireóide, ressecaram-se os lobos direito e esquerdo, tomando-se os devidos cuidados para não se lesionarem os nervos laríngeos recorrentes, principalmente o esquerdo, posicionado mais próximo à glândula (Figura 3).

Procedeu-se à hemostasia da área cruenta mediante compressão utilizando-se cotonetes por um período de aproximadamente três minutos. A síntese do pescoço seguiu os mesmos padrões utilizados nos procedimentos de manipulação dos ratos pertencentes ao grupo de controle.

No pós-operatório utilizou-se como analgésico o paracetamol na dose de 2 mg/kg de peso/dia.

FIGURA 3 – VISUALIZAÇÃO DA TRAQUÉIA APÓS A TIREOPARATIREOIDECTOMIA, (A) GLÂNDULA TIREÓIDE E (B) DETALHE DA TRAQUÉIA APÓS A TIREOPARATIREOIDECTOMIA



### 3.4 TESTES BIOQUÍMICOS

Dez semanas após os procedimentos cirúrgicos sobre a glândula tireóide, realizou-se a punção cardíaca, com agulha 25 X 07 mm, sob anestesia com éter sulfúrico a 97%, em campânula fechada. Retiraram-se 3 ml de sangue para dosagem de TSH ultra-sensível (método eletroquimioluminescência autoanalisador/ Elecsys/ Roche), tiroxina total (método eletroquimioluminescência autoanalisador/ Elecsys/ Roche) e cálcio ionizado (método eletrodo íon seletivo), adotando-se, então, como valores de referência, os resultados do grupo de controle.

Em seguida, administraram-se 3 ml de solução salina isotônica a 0,9% na cavidade peritoneal.

### 3.5 COLOTOMIA E COLORRAFIA

Três dias após a punção cardíaca, os animais foram submetidos à laparotomia para a confecção de uma anastomose término-terminal no cólon distal.

Os mesmos procedimentos pré-operatórios e anestésicos utilizados para a primeira operação foram também usados antes da realização da laparotomia. Para a limpeza do cólon, colocaram-se os animais em um recipiente contendo uma lâmina de água gelada para estimular a evacuação e, assim, proceder à limpeza do cólon.

Administrou-se, por via intramuscular, cefazolina na dose de 0,05 mg e metronidazol na dose de 2,5 mg (IRVIN e HUNT, 1974b; TAGART, 1981; GILBERT, MOELLERING e SANDE, 1999).

Após tricotomia da região anterior do abdome, com a utilização de fita adesiva, fixaram-se os ratos em decúbito dorsal à mesa cirúrgica e realizou-se anti-sepsia com digluconato de clorexidina a 0,5%. Subseqüentemente, instalou-se campo cirúrgico estéril fenestrado para, então, iniciarem-se os procedimentos de incisão mediana de 4 cm, interessando pele e tecido celular subcutâneo. O plano muscular, aponeurose e o peritônio foram abertos à tesoura, com o propósito de se permitir acesso à cavidade peritoneal.

Utilizando-se sonda nasogástrica número 12, demarcou-se no cólon o ponto situado a 5 cm da borda anal, que serviu de referência para a realização de uma colotomia transversa total em todos os animais utilizados no presente estudo (Figuras 4, 5, 6 e 7) .

O trânsito intestinal foi restabelecido mediante anastomose término-terminal, em plano único, utilizando-se 8 pontos separados de poliglactina 4.0 (Figura 8).

Fechou-se a parede abdominal em sutura contínua, plano único, utilizando-se usando fio monofilamentar de náilon 3.0 (Figura 9).

Administrou-se como analgésico o paracetamol na dose de 4 mg/kg de peso/dia.

FIGURA 4 – ESQUEMA DA LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DO CÓLON DESCENDENTE DO RATO (WALKER e HOMBERGER, 1997)

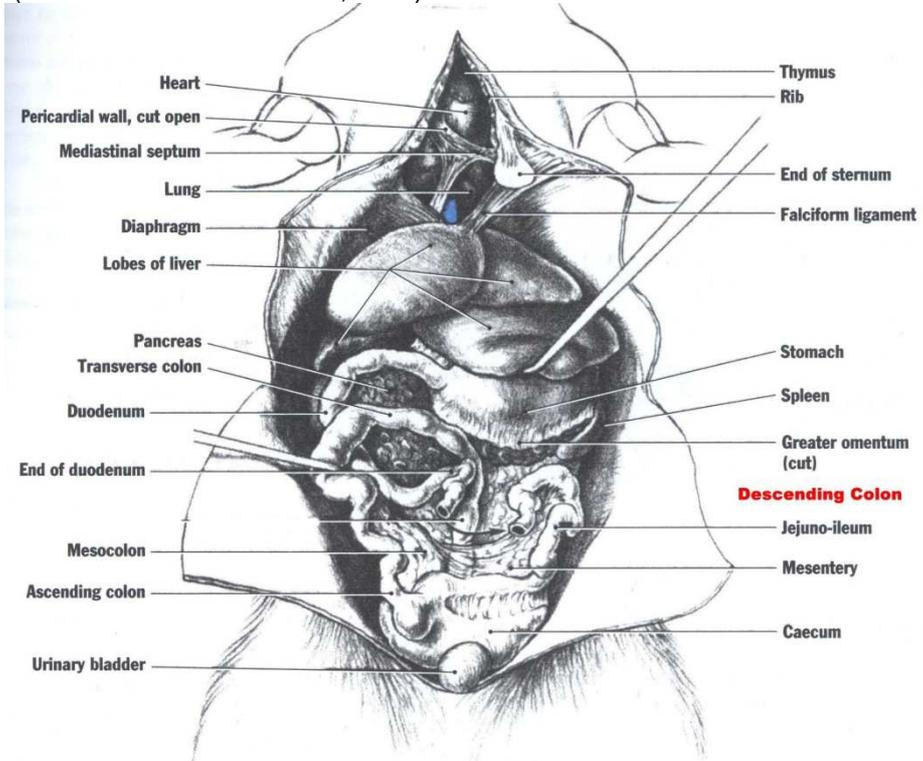


FIGURA 5 – CÓLON DESCENDENTE COM PONTO MARCADO UTILIZANDO-SE SONDA NASOGÁSTRICA A 5 CM DA BORDA ANAL

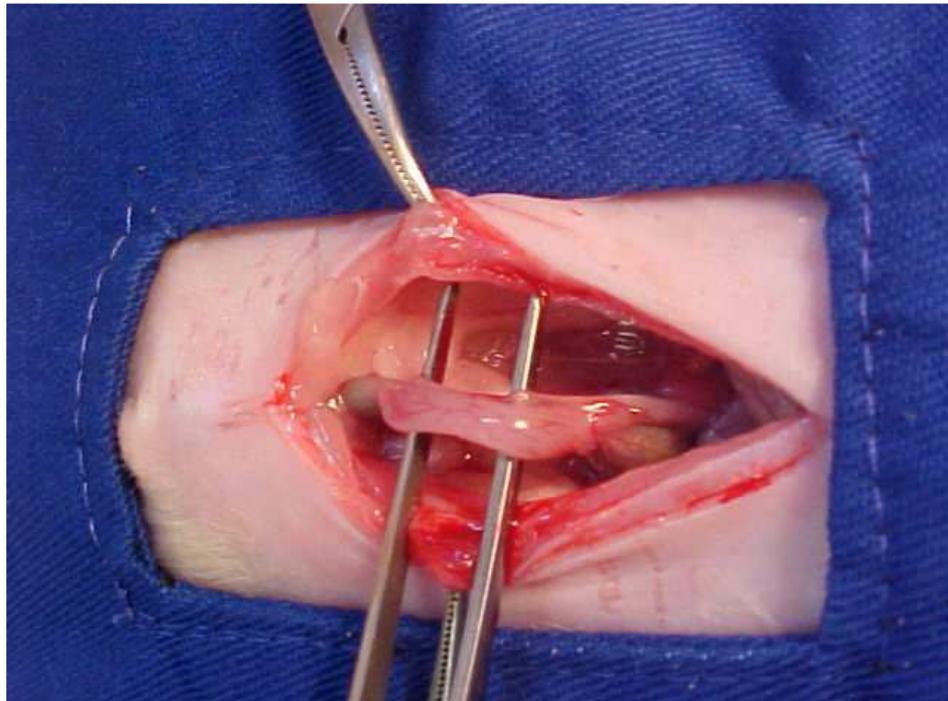


FIGURA 6 – COLOTOMIA TRANSVERSA À TESOURA

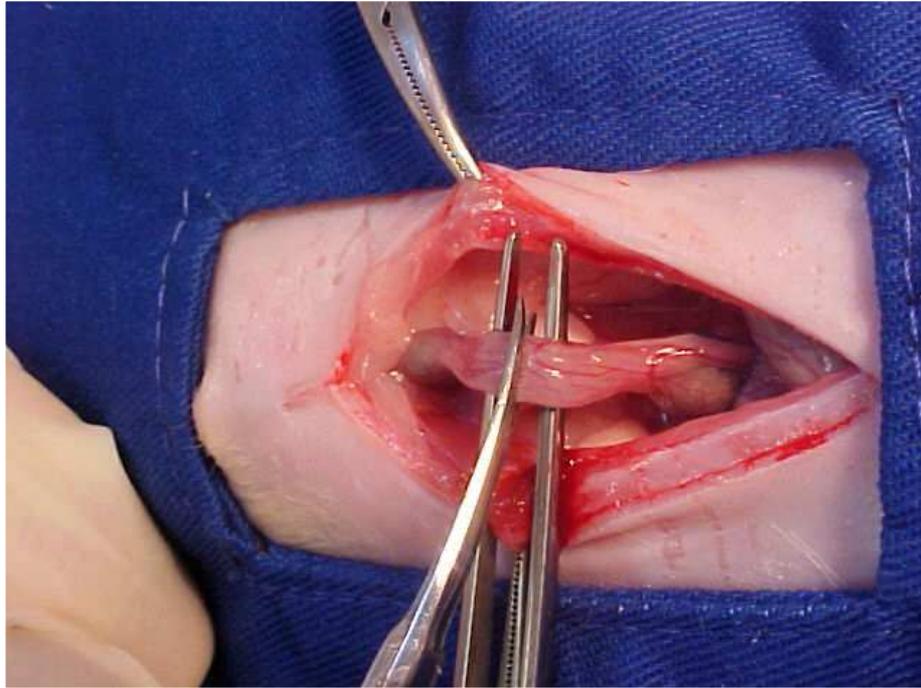


FIGURA 7 – COLOTOMIA TRANSVERSA TOTAL À TESOURA

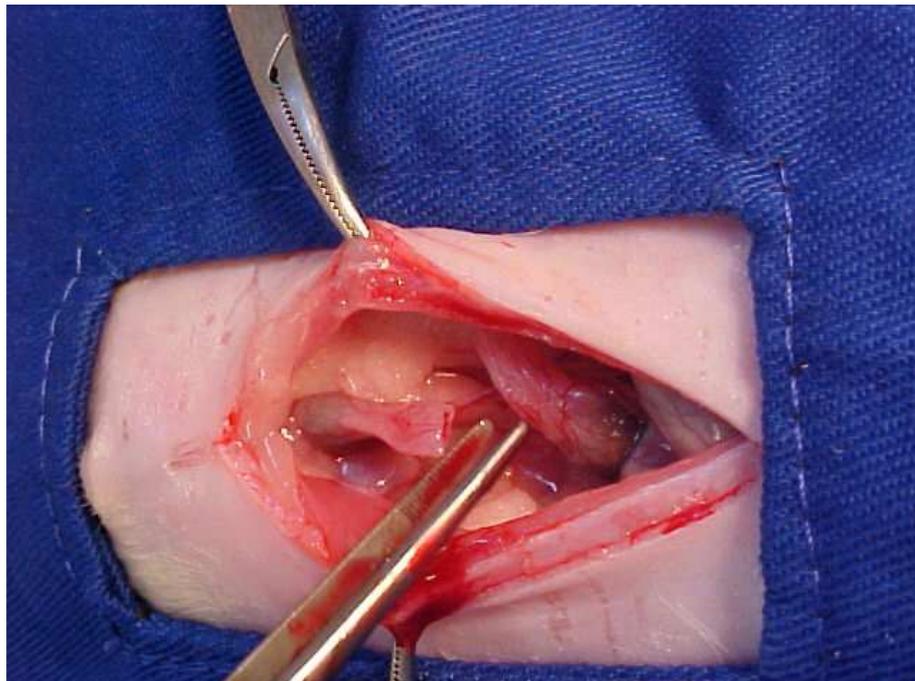


FIGURA 8 – COLORRAFIA COM 8 PONTOS SEPARADOS COM FIO DE POLIGLACTINA

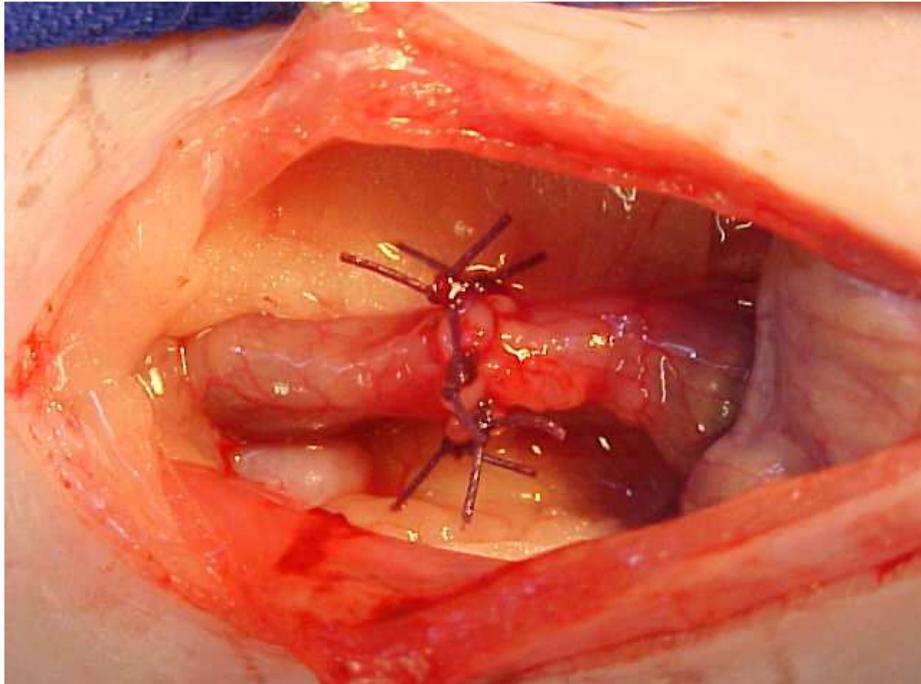
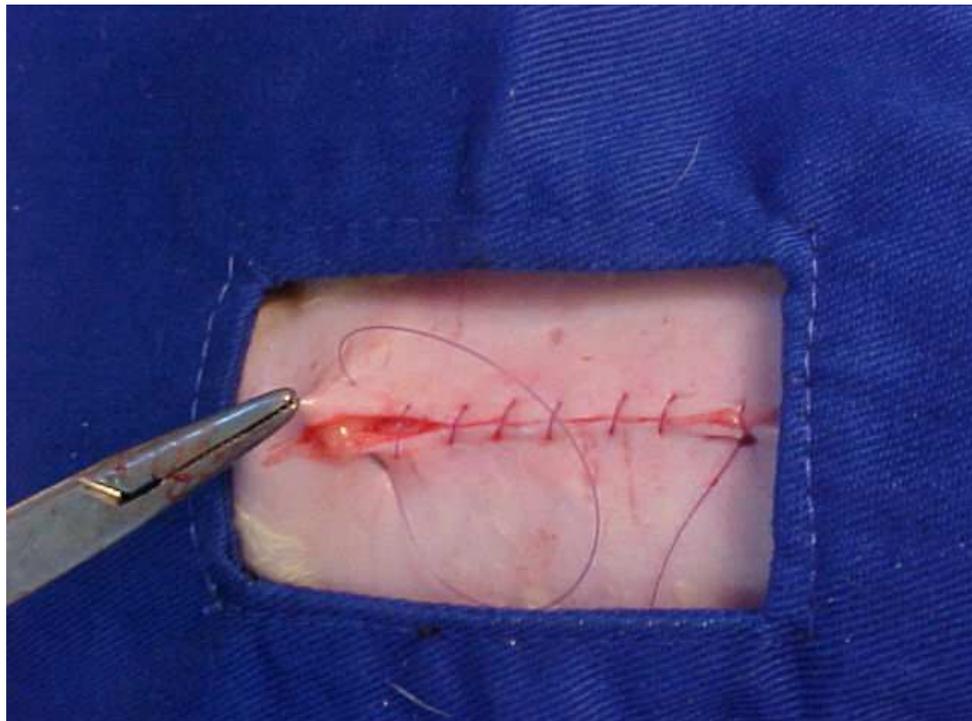


FIGURA 9 – SUTURA CONTÍNUA DA PAREDE ABDOMINAL COM FIO MONOFILAMENTAR DE MONONYLON



### 3.6 EUTANÁSIA

Tanto os animais do grupo de controle quanto os do grupo de estudo foram submetidos à eutanásia no 7º dia pós-operatório da operação abdominal. Para a eutanásia, ministrou-se hidrato de cloral a 10% na cavidade peritoneal, na dose de 300mg/kg de peso e, a seguir, dispuseram-se os ratos em campânula fechada, a fim de serem submetidos à inalação letal de vapor de éter sulfúrico a 97% (CLOSE, BANISTER, BAUMANS, BERNOTH, BROMAGE, BUNYAN, ERHARDT, FLECKNEL e GREGORY, 1997).

A necropsia consistiu de exame macroscópico dos órgãos das cavidades abdominal e torácica. Os resultados foram registrados em protocolo.

### 3.7 ANÁLISE MACROSCÓPICA

Para a avaliação macroscópica, considerou-se não apenas a presença de aderências, mas, também, de abscessos, de deiscências e de fístulas, observando-se os seguintes parâmetros:

- 1) Abscesso de parede abdominal:
  - presente - especificado o local
  - ausente
- 2) Líquido na cavidade abdominal:
  - em pequena quantidade: até 0,5 ml
  - moderada quantidade: de 0,5 a 1,0 ml
  - em grande quantidade: mais de 1,0 ml
- 3) Abscesso intra-abdominal:

- presente: especificado o local
  - ausente
- 4) Condição da ferida do cólon:
- em bom estado de recuperação: cicatrizada e sem deiscência
  - duvidosa: presença de abscesso
  - aberta: presença de deiscência
- 5) Bloqueio da sutura (aderências):
- pequeno: apenas de um órgão e facilmente desfeito
  - moderado: de dois órgãos
  - grande: mais de dois órgãos e difícil descolamento

### 3.8 ESTUDO TENSIOMÉTRICO: TESTE DE PRESSÃO DE RUPTURA

Após a avaliação macroscópica, ressecou-se cuidadosamente um segmento de 04 cm do cólon contendo a anastomose, que foi aberto longitudinalmente pela borda antimesenterial. Evitando-se a dissecação de aderências no local da cicatriz, porém removendo tecidos adjacentes, realizou-se a medida da pressão de ruptura baseada no método de CRONIN, JACKSON e DUNPHY (1968). As fezes contidas nesse segmento foram cuidadosamente retiradas por ordenha; posteriormente, lavou-se o referido fragmento intestinal com solução salina isotônica 0,9 % e, em seguida, colocou-se esse mesmo fragmento em um recipiente retangular com água.

Acoplou-se a extremidade proximal dessa porção do cólon a uma válvula unidirecional triangular situada na parede desse recipiente, adentrando 20 mm na luz desse segmento e possibilitando, desta maneira, a introdução do cateter de oxigênio. Fixou-se por meio de ligadura com fio de seda 5.0. A parte distal foi suturada em bolsa, e fixou-se em seguida a extremidade do fio no fundo do recipiente para possibilitar que essa porção do cólon permanecesse totalmente submersa em água em posição horizontal.

Introduziu-se, por 20 mm, na luz do cólon, um cateter com 0,7 mm de diâmetro em três vias. Conectou-se a segunda via a um cilindro de oxigênio a 100%, com fluxo de um litro por minuto, e a outra, a terceira via, foi ligada a um esfigmomanômetro clínico. Acrescentaram-se 10 mm de mercúrio a cada 15 segundos até que se obtivesse ruptura dessa porção do cólon (Figura 10). Considerou-se para a comprovação da ruptura do intestino grosso, o aparecimento de bolhas e, em seguida, observou-se a localização dessa ruptura, se na região em que se procedeu à anastomose ou fora desse mesmo sítio (Figura 11).

FIGURA 10 – TESTE DE PRESSÃO DE RUPTURA: SEGMENTO CONTENDO A ANASTOMOSE DO CÓLON SUBMETIDO AO TESTE



FIGURA 11 – TESTE DE PRESSÃO DE RUPTURA: PONTO DE PRESSÃO DE RUPTURA COM O APARECIMENTO DE BOLHAS



### 3.9 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Após a realização do teste de pressão de ruptura e secagem do fragmento do cólon contendo a anastomose em papel-filtro, dispôs-se este fragmento em frasco com solução de formaldeído a 10 % para estudo histológico. Colocou-se em blocos de parafina e realizaram-se cortes histológicos, com espessura de 04 micrômetros, que foram corados com Hematoxilina-eosina (HE) e *Sirius-red*. Essas amostras foram etiquetadas com códigos específicos somente decifrados pela equipe que realizou o procedimento operatório.

#### 3.9.1 Coloração de Hematoxilina-eosina

Os cortes histológicos corados com Hematoxilina-eosina (HE) permitiram avaliar não apenas o tipo, mas também a intensidade da reação inflamatória mediante presença de crosta fibrinoleucocitária, proliferação angiofibroblástica, reepitelização de bordas, reação de corpo estranho e microabscesso (COLTRAM, KUMAR e COLLINS, 2000; STEVENS e LOWE, 2002).

Procedeu-se, em seguida, à análise da crosta fibrinoleucocitária, contendo fibrina e células sangüíneas na superfície da ferida, local em que se constatou desidratação do coágulo.

Avaliou-se igualmente a proliferação angiofibroblástica, verificando-se a formação do tecido de granulação, a neovascularização (angiogênese) e a proliferação de fibroblastos.

Analisou-se a reepitelização das bordas dedicando-se especial atenção ao avanço do epitélio em torno da ferida.

Em se tratando de reação a corpo estranho, investigou-se a formação de agregado granulomatoso, com células gigantes ao redor do fio de sutura e também a presença de macrófagos.

A presença de microabscesso permitiu a avaliação da necrose do tecido mediante visualização de neutrófilos e de macrófagos.

Esses parâmetros foram classificados, de acordo com a intensidade, em ausente, discreta, moderada e receberam uma pontuação citada ao lado de cada item avaliado, tais dados transformados em variáveis quantitativas.

1) Crosta fibrinoleucocitária:

- ausente = 0
- discreta [mais fina] = 1
- moderada [mais espessa] = 2

2) Proliferação angiofibroblástica:

- ausente = 0
- discreta [não bem formada] = 1
- moderada [bem formada] = 2

3) Reepitelização de bordas:

- ausente = 0

- discreta [marginal] = 1
- moderada [avançada] = 2

4) Reação a corpo estranho:

- ausente = 0
- discreta = 1
- moderada = 2

5) Microabscesso:

- ausente = 0
- discreto = 1
- moderado = 2

Após o estabelecimento de tais índices, realizou-se o somatório e calculou-se não só a média, mas também o desvio-padrão de cada um desses achados.

QUADRO 1 : CRITÉRIOS ADOTADOS PARA AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA COM COLORAÇÃO DE HEMATOXILINA-EOSINA (HE)

|                                 | <b>Ausente</b> | <b>Discreta</b> | <b>Moderada</b> |
|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Crosta fibrinoleucocitária      | 0              | 1               | 2               |
| Proliferação angiofibroblástica | 0              | 1               | 2               |
| Reepitelização de bordas        | 0              | 1               | 2               |
| Reação a corpo estranho         | 0              | 1               | 2               |
| Microabscesso                   | 0              | 1               | 2               |

### 3.9.2 Coloração de *Sirius-red*

Para a avaliação da área, densidade e quantificação dos colágenos tipo I e III, os cortes histológicos foram corados com *Sirius-red*. Essa técnica histológica inicialmente foi utilizada por SWEAT, PUCHTLER, ROSENTHAL e AUGUSTA (1964) e posteriormente aplicada por CONSTANTINE e MOWRY (1968), JUNQUEIRA, COSSERMELLI e BRENTANI (1978), JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI (1979). No mesmo dia analisaram-se as amostras, em computador tipo Pentium, utilizando-se um aplicativo *Image Pro-Plus*,

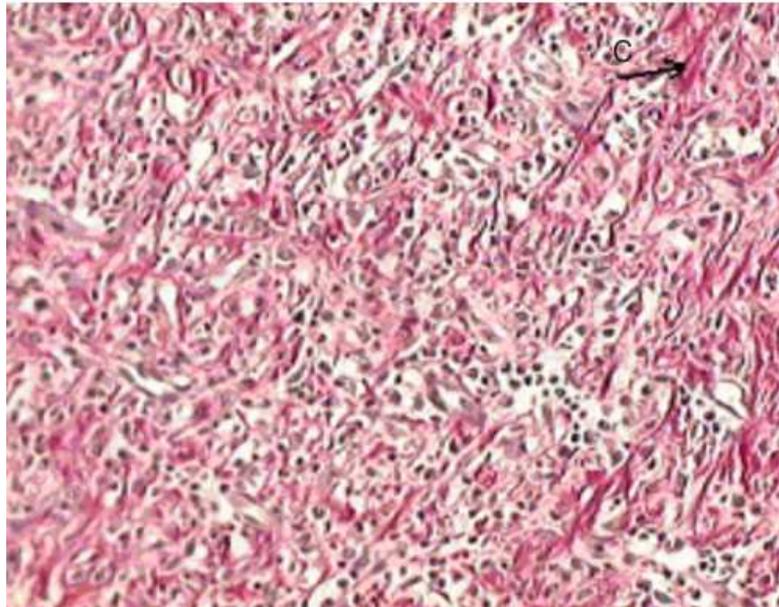
acoplado à câmara de vídeo Sony e microscópio BX 50, calibrado em aumento de 200 vezes.

Após a focalização da lâmina no microscópio, escolheu-se o melhor corte e local, excluindo as áreas de crosta e as glândulas intestinais. Nessa região, selecionaram-se três campos diversos: borda central, superior e inferior.

A calibração do sistema orientou-se pela densidade ótica dos pontos de resolução (*pixels*) que formavam as imagens, escolhendo-se o valor limite de melhor resolução (*threshold*).

A análise da densidade e da área total foi realizada sem a polarização das imagens visualizadas (FIGURA 12). O valor da densidade variou entre o número 0 (permitia a passagem completa da luz, correspondendo às fibras de colágeno menos densas e imaturas) e o número 2 (ausência de passagem de luz, correspondendo às fibras de colágeno muito densas e maduras). A área total foi medida em micra.

FIGURA 12 – FOTOMICROGRAFIA DA ÁREA DE ANASTOMOSE DO CÓLON DO RATO CORADO POR *SIRIUS-RED* SEM A POLARIZAÇÃO DA IMAGEM (OBJETIVA DE 20X)

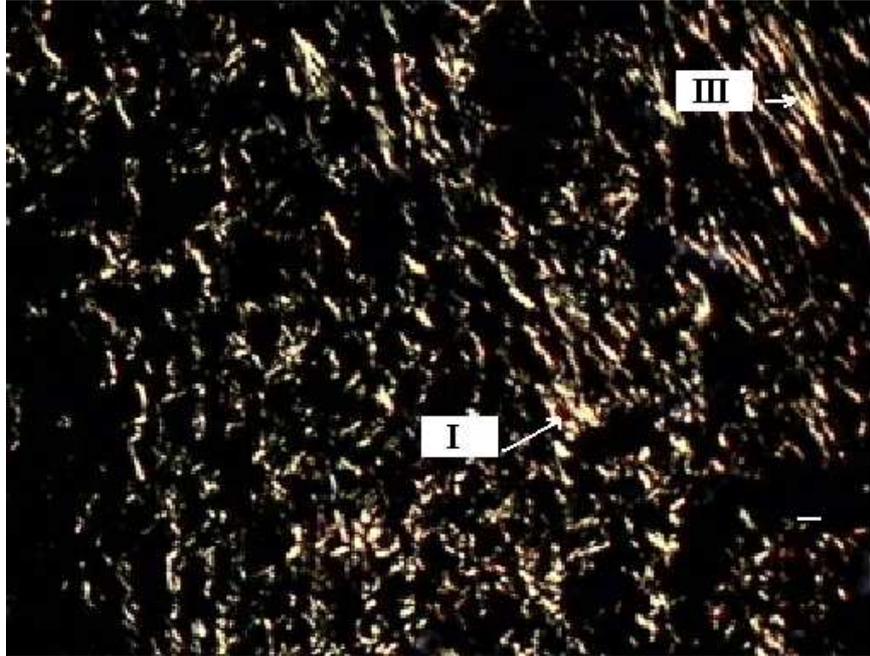


NOTA: O colágeno (C) se cora em cor-de-rosa escuro e sem a polarização da imagem não é possível diferenciar as fibras colágenas do tipo I e do tipo III.

Utilizou-se o mesmo aplicativo *Image-Pro Plus* e polarizou-se essa imagem com lente *Olympus U-Pot* e analisou-se não apenas a área do colágeno tipo I e do tipo III (em micra), mas também as porcentagens de colágeno maduro (tipo I) e do imaturo (tipo III). As fibras colágenas mais espessas e fortemente birrefringentes tingiram-se com alaranjado e vermelho (tipo I), e as fibras mais finas e fracamente birrefringentes coloriram-se com amarelo e verde (tipo III) (FIGURA 13). Obteve-se uma média dessas porcentagens em cada lâmina, e o valor do colágeno total correspondeu a soma das áreas vermelhas e verdes.

Os números representativos da área (em micra), da densidade e da porcentagem de colágeno tipo I e do tipo III foram transportados ao Excel para análise estatística.

FIGURA 13 – FOTOMICROGRAFIA DA ÁREA DE ANASTOMOSE DO CÓLON DO RATO CORADO POR *SIRIUS-RED* COM A POLARIZAÇÃO DA IMAGEM (OBJETIVA DE 20X)



NOTA: As fibras colágenas do tipo I (I) coram-se em alaranjado e vermelho e as fibras colágenas do tipo III (III) coram-se em amarelo e verde.

### 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a comparação dos grupos de controle e de estudo em relação às variáveis quantitativas, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Comparações dos grupos quanto a resultados de variáveis categóricas elegeram como ferramenta o teste exato de Fisher. Valores de  $P \leq 0,05$  indicaram significância estatística.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 TESTES BIOQUÍMICOS

Para cada uma das variáveis TSH, Tiroxina total e cálcio iônico, testou-se a hipótese nula de resultados iguais, nos dois grupos, contra a hipótese alternativa de resultados diferentes. Na tabela abaixo são apresentados os valores mínimos e máximos, as médias e o desvio-padrão das respectivas variáveis tanto nos grupos de controle quanto nos de estudo.

**Tabela 1: Resultados dos testes bioquímicos com análises estatísticas, médias e desvio-padrão do TSH (micro UI/ml), da tiroxina total (microgramas/dL) e do Cálcio ionizado (mmol/L)**

| Variável       | Grupo    | n  | Mínimo | Máximo | Média | Desvio padrão | Valor de p |
|----------------|----------|----|--------|--------|-------|---------------|------------|
| TSH            | Controle | 10 | 0,86   | 2,22   | 1,63  | 0,45          | <0,0001    |
|                | Estudo   | 10 | 30,49  | 53,25  | 40,70 | 9,01          |            |
| Tiroxina total | Controle | 10 | 2,70   | 3,70   | 3,10  | 0,36          | <0,0001    |
|                | Estudo   | 10 | 0,20   | 0,60   | 0,32  | 0,12          |            |
| Cálcio iônico  | Controle | 10 | 0,93   | 1,17   | 1,06  | 0,08          | 0,3150     |
|                | Estudo   | 10 | 0,82   | 1,14   | 0,99  | 0,13          |            |

TSH ultra-sensível (método eletroquimioluminescência autoanalisador/ Elecsys/ Roche), com valores do grupo Estudo entre 30,49 e 53,25 micro UI/ml, e do grupo Controle, entre 0,86 e 2,2 micro UI/ml; tiroxina total (método eletroquimioluminescência autoanalisador/ Elecsys/ Roche) com valores do grupo Estudo oscilando entre 0,20 e 0,60 microgramas/dL e do grupo Controle, entre 2,70 e 3,70 microgramas/dL; cálcio ionizado (método eletrodo íon seletivo) com valores do grupo Estudo entre 0,82 e 1,14 mmol/L, e do grupo Controle, entre 0,93 e 1,17 mmol/L (anexo 1). Os resultados do grupo de controle foram adotados como valores de referência.

Os resultados dos testes indicaram a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% para as variáveis TSH e T4. O grupo estudo apresentou níveis mais altos de TSH e mais baixos de T4 do que o grupo de controle. Não se encontrou diferença significativa entre os grupos quanto ao cálcio iônico.

## 4.2 ANÁLISE MACROSCÓPICA

Para cada uma das variáveis avaliadas na macroscopia, testou-se a hipótese nula de que as proporções de casos com uma das classificações da variável são iguais nos dois grupos, em relação à hipótese alternativa de proporções diferentes (anexo 2). Na tabela abaixo, apresentam-se os resultados obtidos no presente estudo.

**Tabela 2: Resultados das análises estatísticas das avaliações macroscópicas da parede e da cavidade abdominal.**

| Variável            | Classificação | Controle (n=10) | Estudo (n=10) | Valor de p |
|---------------------|---------------|-----------------|---------------|------------|
| Óbito               | Sim           | 0 (0%)          | 0 (0%)        | ---        |
| Abscesso na parede  | Ausente       | 10 (100%)       | 10 (100%)     | ---        |
| Líquido na cavidade | Pequena       | 10 (100%)       | 10 (100%)     | ---        |
| Abscesso abdominal  | Presente      | 1 (10%)         | 0 (0%)        | 1          |
| Ferida no cólon     | Boa           | 10 (100%)       | 8 (80%)       | 0,4737     |
| Bloqueio da sutura  | Grande        | 6 (60%)         | 6 (60%)       | 1          |

Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os grupos de estudo e de controle quanto às variáveis abscesso de parede, líquido na cavidade, abscesso abdominal, ferida no cólon e bloqueio da sutura.

## 4.3 TESTE DE PRESSÃO DE RUPTURA

Testou-se a hipótese nula de que os resultados da pressão de ruptura são iguais nos dois grupos, em detrimento da hipótese alternativa de resultados diferentes (anexo 3). Na tabela abaixo são apresentados os valores mínimos e máximos, as médias e o desvio-padrão da pressão de ruptura nos grupos de controle e estudo.

**Tabela 3: Resultados das análises estatísticas, das médias e do desvio-padrão dos testes de pressão de ruptura (mm de Hg)**

| Grupo    | n  | Mínimo | Máximo | Média  | Desvio-padrão | Valor de p |
|----------|----|--------|--------|--------|---------------|------------|
| Controle | 10 | 0      | 200    | 135,00 | 74,83         | 0,0147     |
| Estudo   | 10 | 0      | 140    | 75,50  | 60,02         |            |

O resultado do teste situou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5% ( $p=0,0147$ ). Sendo assim, pode-se afirmar que existe diferença significativa entre os grupos de controle e de estudo, em relação à pressão de ruptura. Na tabela acima se constata que a média encontrada no grupo de estudo registra valor menor que a média encontrada na avaliação do grupo de controle.

#### 4.4 ANÁLISE MICROSCÓPICA

##### 4.4.1 Análise microscópica com coloração de Hematoxilina-eosina

Para cada uma das variáveis avaliadas, testou-se a hipótese nula de que as proporções de casos com classificação 0 ou 1 são iguais nos dois grupos, desprezando-se a hipótese alternativa de proporções diferentes (anexo 4). Os resultados obtidos no estudo são apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 4: Resultados das análises estatísticas das avaliações microscópicas com a coloração de Hematoxilina-eosina (HE).**

| Variável                        | Classificação | Controle | Estudo | Valor de p* |
|---------------------------------|---------------|----------|--------|-------------|
| Crosta                          | 0             | 0        | 2      | 0,1698      |
|                                 | 1             | 2        | 4      |             |
|                                 | 2             | 8        | 4      |             |
| Proliferação angiofibroblástica | 0             | 0        | 0      | 0,3034      |
|                                 | 1             | 4        | 1      |             |
|                                 | 2             | 6        | 9      |             |
| Reepitelização                  | 0             | 0        | 1      | 0,3034      |
|                                 | 1             | 6        | 8      |             |
|                                 | 2             | 4        | 1      |             |
| Corpo estranho                  | 0             | 0        | 0      | 0,3698      |
|                                 | 1             | 6        | 3      |             |
|                                 | 2             | 4        | 7      |             |

|               |   |   |   |        |
|---------------|---|---|---|--------|
|               | 0 | 1 | 2 |        |
| Microabscesso | 1 | 7 | 4 | 0,6285 |
|               | 2 | 2 | 4 |        |

(\*) Para o teste estatístico foram agrupadas as classificações 0 e 1.

Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os grupos de estudo e de controle quanto às variáveis crosta, proliferação angiofibroblástica, reepitelização, corpo estranho e microabscesso.

#### 4.4.2 Análise microscópica com coloração de *Sirius-red*

##### 4.4.2.1 Área e Densidade

Para cada uma das variáveis, “área” e “densidade”, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais nos dois grupos, desconsiderando-se a hipótese alternativa de resultados diferentes (anexos 5 e 6). Na tabela abaixo, apresentam-se os valores mínimos e os máximos, as médias e o desvio-padrão das variáveis nos grupos de controle e de estudo.

| Variável | Grupo    | N  | Mínimo      | Máximo      | Média       | Desvio padrão | Valor de p |
|----------|----------|----|-------------|-------------|-------------|---------------|------------|
| Área     | Controle | 10 | 18709372,33 | 38443447,33 | 25533122,23 | 6458281,20    | 0,2799     |

|           |          |    |             |             |             |            |        |
|-----------|----------|----|-------------|-------------|-------------|------------|--------|
|           | Estudo   | 10 | 16252377,67 | 34756715,67 | 23200081,90 | 6442686,68 |        |
| Densidade | Controle | 10 | 0,1823      | 0,3721      | 0,2712      | 0,0563     | 0,0052 |
|           | Estudo   | 10 | 0,1538      | 0,2554      | 0,2045      | 0,0392     |        |

**Tabela 5: Resultados das análises estatísticas, das médias e do desvio-padrão da área (micra) e da densidade das avaliações microscópicas com coloração de *Sirius-red***

Os resultados dos testes indicaram a rejeição da hipótese nula ao nível de significância de 5% para a variável “densidade”. O grupo estudo apresentou valores de densidade mais baixos do que o grupo controle. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à variável “área”.

#### 4.4.2.2 Quantificação de colágenos tipo I e III

Para cada uma das variáveis de colágeno, testou-se a hipótese nula de que os resultados são iguais em ambos os grupos, desprezando-se a hipótese alternativa de resultados diferentes (anexo 7). Na tabela 6 são apresentados os valores mínimos e máximos, as médias e o desvio-padrão das variáveis nos grupos de controle e de estudo e, também, os valores de p.

**Tabela 6: Resultados das análises estatísticas, das médias e do desvio-padrão da porcentagem de colágeno tipo I e III e das áreas de colágeno tipo I e III (micra) das avaliações microscópicas com a coloração de *Sirius-red***

| Variável                          | Grupo    | n  | Mínimo  | Máximo   | Média   | Desvio padrão | Valor de p        |
|-----------------------------------|----------|----|---------|----------|---------|---------------|-------------------|
| Porcentagem de colágeno I médio   | Estudo   | 10 | 4,22    | 12,79    | 8,54    | 2,77          | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                   | Controle | 10 | 31,36   | 60,75    | 44,22   | 9,68          |                   |
| Porcentagem de colágeno III médio | Estudo   | 10 | 87,21   | 95,78    | 91,46   | 2,77          | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                   | Controle | 10 | 39,25   | 68,64    | 55,78   | 9,68          |                   |
| Área colágeno I médio             | Estudo   | 10 | 182,69  | 872,40   | 585,96  | 230,10        | <b>&lt;0,0001</b> |
|                                   | Controle | 10 | 4708,91 | 8982,78  | 6429,21 | 1260,92       |                   |
| Área colágeno III médio           | Estudo   | 10 | 2842,10 | 9618,13  | 5925,53 | 2299,91       | 0,0630            |
|                                   | Controle | 10 | 4465,67 | 12838,97 | 8494,05 | 2861,66       |                   |

## 5 DISCUSSÃO

O hipotireoidismo apresenta-se como doença bastante comum, principalmente em mulheres após os 60 anos, podendo ainda tal incidência ter relação não apenas com o consumo de iodo, mas também com as características genéticas e, ainda, com a área geográfica em que vive a população estudada (SAWIN, CASTELLI, HERSHMANN, McNAMARA, BACHARACH, 1985; HELFAND, CRAPO, 1990; BAGCHI, BROWN, PARISH, 1990; PARLE, FRANKLYN, CROSS, JONES, SHEPPARD, 1991; DANESE, POWE, SAWIN, LADENSON, 1996; VANDERPUMP, AHLQUIST, FRANKLYN, CLAYTON, 1996; HELFAND, REDFERN, 1998; CANARIS, MANOWITZ, MAYOR, RIDGWAY, 2000; MENDONÇA, JORGE, 2002; HOLLOWELL, STAEHLING, FLANDERS, HANNON, GUNTER, SPENCER, BRAVERMAN, 2002).

A Associação Americana de Tireóide preconiza o rastreamento de pacientes, principalmente de mulheres acima dos 35 anos de idade, para

suposto quadro de tireopatia, com uma dosagem bioquímica de TSH e, depois, repetindo-se tal dosagem a cada cinco anos. Constatando-se a presença de sinais, de sintomas de alteração da glândula tireóide ou de aumento dos fatores de risco, recomenda-se maior freqüência na dosagem do referido hormônio (LADENSON, SINGER, AIN, BAGCHI, BIGOS, LEVY, SMITH, DANIELS, 2000).

Confirma o diagnóstico de hipotireoidismo primário a dosagem laboratorial tanto de tireostimulina acima do valor máximo de referência quanto de tiroxina livre ou de tiroxina total em níveis inferiores ao índice de referência, enquanto no diagnóstico de hipotireoidismo secundário, o TSH acusa níveis normais ou abaixo do normal e T4 livre, e índices dos valores da tiroxina e da triiodotironina aumentados (SURKS, CHOPRA, MARIASH, NICOLOF, SOLOMON, 1990; SINGER, COOPER, LEVY, LADENSON, BRAVERMAN, DANIELS, GREENSPAN, McDOUGALL, NIKOLAI, 1995; VANDERPUMP, AHLQUIST, FRANKLYN, CLAYTON, 1996; FREITAS e LIMA, 2001).

A elevação isolada do hormônio tireotrópico, acompanhada de níveis normais de tiroxina e de triiodotironina, denomina-se hipotireoidismo subclínico, e os dados denunciam prevalência desse quadro em 1-10% na população em geral e, acima dos 60 anos, de 20%, de acordo com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (COOPER, 2001). Enquanto SAWIN, CASTELLI, HERSHMANN, McNAMARA, BACHARACH (1985), VANDERPUMP, TUNBRIDGE WMG, FRENCH, APPLETON, BATES, CLARK, GRIMLEY EVANS, HASAN, RODGERS, TUNBRIDGE F, YOUNG (1995) encontraram prevalência de 7-8% em mulheres e 3% em homens.

TUNBRIDGE, EVERED, HALL, APPLETON, BREWIS, CLARK, GRIMLEY EVANS, YOUNG, BIRD, SMITH (1977) e CANARIS, MANOWITZ, MAYOR, RIDGWAY (2000) identificaram tal condição em 15-18% das mulheres acima de 60 anos.

Igualmente no grupo de mulheres acima de sessenta anos, 3-20% evidenciaram progressão para o hipotireoidismo franco (2-3% ao ano), principalmente com a presença de anticorpos antitireoidianos (4-5% ao ano) (VANDERPUMP, TUNBRIDGE WMG, FRENCH, APPLETON, BATES,

CLARK, GRIMLEY EVANS, HASAN, RODGERRS, TUNBRIDGE F e YOUNG, 1995).

Analisando-se a questão sob o impacto do custo e correspondente benefício, a autora da presente pesquisa de literatura sugere, como vantajosa medida a adição de uma dosagem de hormônio tireoestimulante ao rol de exames pré-operatórios, principalmente em casos tanto de pacientes que denunciem quadro clínico sugestivo de hipotireose, quanto daqueles que se encontrem em tratamento para doenças da tireóide e, ainda, em mulheres acima de 60 anos. Como a literatura ainda não abriga, em seu acervo de dados, informações a respeito da inclusão da dosagem do TSH em testes bioquímicos pré-operatórios, sugere-se que pesquisadores se debrucem sobre o tema, já que estudos elegem o grupo de mulheres acima dos 60 anos como o mais acometido por hipotireoidismo clínico, variando de 0,3% a 7,7%, e o subclínico, de 4,3 a 11,6% desse mesmo grupo (SAWIN, CASTELLI, HERSHMANN, McNAMARA e BACHARACH, 1985; BAGCHI, BROPWN, PARISH, 1990; PARLE, FRANKLYN, CROSS, JONES e SHEPPARD, 1991; CANARIS, MANOWITZ, MAYOR e RIDGWAY, 2000; MENDONÇA, JORGE, 2002; HOLLOWELL, STAEHLING, FLANDERS, HANNON, GUNTER, SPENCER e BRAVERMAN, 2002; HELFAND, 2004). Segundo estudo de CANARIS, MANOWITZ, MAYOR e RIDGWAY (2000), entre doentes que fazem uso de medicação para tireóide, 40% apresenta níveis anormais de TSH.

PRONOVOST e PARRIS (1995) preconizam a inclusão da dosagem de TSH em exames laboratoriais em fase do pré-operatório.

Em operações eletivas, sugere-se uma compensação preventiva, pelo menos parcialmente, em casos de hipotireose severa (TSH maior que 60 microU/ml), antes que, tal paciente seja submetido a cirurgia, com administração de tiroxina, minimizando desta maneira, os riscos operatórios. Quanto à conduta a ser seguida em caso de hipotireose leve a moderada (TSH entre 10-50 microU/ml) ainda não se encontra bem definida a necessidade de tal correção (PRONOVOST e PARRIS, 1995; BENNET-GUERRERO, KRAMER e SCHWINN, 1997).

Desconhece-se a real prevalência de morbidade em relação a pacientes com hipotireose não diagnosticada ou não tratada, entretanto,

estudos comprovam aumento de complicações quando tais doentes se submetem a procedimentos cirúrgicos (WHITE e KUMAGAI, 1979; MURKIN, 1982).

Entre complicações anestésicas e operatórias que se instalam em pacientes com hipotireose, constata-se redução do teor de adesividade das plaquetas, baixa dos fatores VII, VIII, IX e XI, depressão do miocárdio, hipotermia, diminuição das respostas a hipóxia e hipercapnia, função anormal do barorreceptor, redução do volume plasmático, íleo paralítico. Contribuem para tornar mais significativos os riscos do procedimento anestésico a presença de anemia, da hipoglicemia, da hiponatremia, a diminuição da excreção de água livre e a diminuição do metabolismo hepático de drogas (ABBOTT, 1967; EDSON, FECHER e DOE, 1975; KIM e HACKMAN, 1977; WHITE e KUMAGAI, 1979; MURKIN, 1982; WEINBERG, BRENNAN, GORMAN, MARSH e O'FALLON, 1983; LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS, 1984; LEVELLE, JOPLING e SKLAR, 1985; DRUCKER e BURROW, 1985; LARSEN e INGBAR, 1992; BREIVIK, 1996; LARSEN, DAVIES e HAY, 1998; FARLING, 2000).

Em estudo clínico retrospectivo, LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS (1984) relatam que, no pós-operatório, comprovou-se não apenas a diminuição do peristaltismo intestinal, mas também que da incidência de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, que se tornam mais freqüentes; além disso, os pacientes manifestam menos febre, necessitando, assim, de vigilância especial, a fim de se detectarem possíveis infecções. Advertem para a necessidade de se estar sempre alerta para se enfrentarem as dificuldades que surgem no manuseio desses pacientes.

Segundo LADENSON, LEVIN, RIDGWAY e DANIELS, 1984 e LEVELLE, JOPLING e SKLAR, 1985, a morbidade e a mortalidade poderiam ser elevadas, principalmente durante a anestesia geral em decorrência de insuficiência respiratória, de hipotensão intra-operatória e, no pós-operatório, em razão tanto da instabilidade cardiovascular quanto da insuficiência respiratória.

Medidas preventivas deveriam ser tomadas para se evitar hipotermia, com opção por anestesia local, se possível. Além disso, adverte-se para a intensificação da insuficiência supra-renal na hipotireose e da reduzida

resposta do hormônio adrenocorticotrófico no estresse, o que impõe indicação de corticosteroide parenteral no período cirúrgico e pós-operatório. A presença do bócio se destaca como fator que dificulta a intubação da laringe em procedimentos que requeiram anestesia geral. Os pesquisadores sugerem particular investigação em ocorrências de hipotireoidismo presente em pacientes obesos que manifestem alterações como instabilidades cardíaca e respiratória no período peroperatório (LARSEN, DAVIES e HAY, 1998; FARLING, 2000).

FRIEDENWALD e MORRISON (1933), BACHARACH e EVANS (1957), ABBOTT (1967); DURET e BASTENIE (1971); IBBERTSON (1977); BÜRGI e KÖNIG (1988), GOTO, BILLMIRE e GROSFELD (1992); SHARMA, LONGO, BANIADAM e VERNAVA (1995); LAZARUS (1996) observaram prevalência de flatulência, constipação intestinal refratária e megacólon em pacientes com hipotireoidismo. Em alguns casos, a melhora de tais sintomas manifestou-se apenas após compensação da função tireoidiana.

BERGERON, MITCHELL, HEYEN e DÚBÉ (1997) recomendam a inclusão do hipotireoidismo como doença cujos sintomas devem ser arrolados na elaboração de um diagnóstico diferencial de determinadas enfermidades, como as que pesquisam a diminuição do borborigmo intestinal, a constipação refratária, a distensão abdominal, a dor abdominal e íleo paralítico, advertindo sobre os riscos de cirurgia desnecessária em pacientes como os hipotireóides.

Em estudos das causas que levam à instalação de um quadro de hipotireoidismo, destaca-se a tireoidite de Hashimoto, no entanto, citam-se outras fontes como a terapia com Iodo 131 para hipertireoidismo, câncer de tireóide ou bócio nodular; tireoidectomia; episódios de tireoidites diversas; irradiação cervical; evolução natural da doença de Graves; efeito colateral de drogas como lítio, amiodarona, interferon ou antitireoidianos; disfunção hipofisária e/ou hipotalâmica; deficiência de iodo; neonatal como agenesia, ectopia, gênese imperfeita dos hormônios da tireóide (SHAFER, NUTTAL, POLLAK e KUISK, 1975; VRABEC e HEFFRON, 1981; BIEL e MAISEL, 1985; LAZARUS, 1996).

Diversos trabalhos científicos pesquisaram complicações cicatriciais em cirurgia de cólon.

Deiscência da anastomose, fístulas, abscessos, aderências, oclusão intestinal, peritonite, e a necessidade de estoma abdominal apresentam-se, segundo estudos, como males que deterioram a qualidade de vida. Além disso, devem ser previstos os riscos de uma nova laparotomia e anestesia, que concorram para desencadear fenômenos tromboembólicos os quais se instalam em situações de imobilização prolongada, some-se a todas essas questões o problema da desnutrição, que incrementa ainda mais a predisposição para a mortalidade (ROUSSELOT e SLATTERY, 1964; BEAHRS, 1967).

GOLIGHER, GRAHAM e de DOMBAL (1970), em análise radiológica de portadores de carcinoma, papiloma viloso e doença diverticular submetidos à ressecção anterior do retossigmóide, diagnosticaram deiscência (subclínica) de anastomose em 19 doentes dos 73 pacientes estudados com relato de casos de ressecção alta e em 37 doentes dentre os 73 doentes avaliados com história de ressecção baixa do retossigmóide.

SCHROCK, DEVENEY e DUNPHY (1973), em revisão clínica, analisaram 1.703 pacientes submetidos a anastomoses no cólon e referiram deiscência de sutura em 33% dos casos, sendo essa complicação responsável por 37% dos óbitos ocorridos. Em procedimentos emergenciais, diagnosticaram deiscência em mais de 10% dos casos.

SCHLILLING (1976) adverte que os princípios de Halsted deveriam ser observados em procedimentos operatórios como forma de impedir complicações: delicadeza, hemostasia, aporte sanguíneo adequado, assepsia, ausência de tensão, aproximação cautelosa e obliteração de espaços vazios.

A cicatrização da ferida depende da interação complexa entre eventos mecânicos, fisiológicos e bioquímicos. A literatura descreve vários fatores influentes na cicatrização de feridas como lesão tecidual após exposição local a substância radioativa; septicemia; obstrução intestinal; presença de lesão maligna; diabetes; corticoterapia prévia; isquemia, choque e hipovolemia; idade avançada; presença de co-morbidades; técnica e tempo cirúrgico e habilidade do cirurgião; cuidados no período pós-operatório; estado nutricional e hormonal do paciente (GRANT, PHIL, PROCKOP, 1972; GRANT, PROCKOP, 1972a; KIVIRIKKO, RISTELI, 1976; GAY, MARTIN, MÜLLER, TIMPL, KÜHN, 1976; SCHILLING, 1976; CLORE, COHEN, DIEGELMANN,

1979; PROCKOP, KIVIRIKKO, TUDERMAN, GUZMAN, 1979a; PROCKOP, KIVIRIKKO, TUDERMAN, GUZMAN, 1979b; FORREST, 1983; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; BOUCEK, 1984; RUBERG, 1984; CHUNG, 1987; HAUKIPURO, RISTELI L, KAIRALUOMA, RISTELI J, 1987; HAUKIPURO, MELKKO, RISTELI L, KAIRALUOMA, RISTELI J 1991; STEWART e PAGE, 1996).

A ruptura da anastomose término-terminal do cólon destaca-se como a complicação mais severa, e o reconhecimento precoce dos fatores de risco pode minimizar insucessos operatórios, caso se observem medidas profiláticas e tratamento adequado (BEAHR, 1967; GOLIGHER, GRAHAM e de DOMBAL, 1970; HAWLEY, 1973; SCHROCK, DEVENEY e DUNPHY, 1973; IRVIN e GOLIGHER, 1973; IRVIN e HUNT, 1974a; IRVIN e HUNT, 1974b; TRIMPI, KHUBCHANDANI, SHEETS e STASIK, 1977).

Em revisão de literatura a respeito de hipotireoidismo e cicatrização de feridas, quase a totalidade dos trabalhos concentra sua atenção nos efeitos que essa enfermidade provoca na cicatrização cutânea, porém justamente essa linha investigativa perseguindo esse foco denuncia o grande atraso no estudo da cicatrização do intestino, uma vez que os resultados encontrados sempre se generalizam, e as comprovações obtidas em estudo do processo de cicatrização da pele contaminam equivocadamente os conhecimentos a respeito de cicatrização do aparelho digestório como se ambos os processos partilhassem a mesma fisiopatologia.

Na realidade, o colágeno apresenta atividade metabólica diferente em relação a outros tecidos, segundo registra a literatura. No trato gastrintestinal as feridas, precocemente, opõem resistência à cicatrização, comportamento que difere da resposta comprovada em caso de lesões cutâneas. A maior parte do colágeno do intestino localiza-se na submucosa, na rede de tecido conjuntivo frouxo, e a resistência mecânica da parede intestinal depende do desempenho dessa mesma rede. No intestino processa-se a formação do colágeno pelo músculo liso, o que não se constata na pele (DAVIDSON e DOBBING, 1961; PEACOCK, 1967; CRONIN, JACKSON e DUNPHY, 1968; COHEN, MOORE e DIEGELMANN, 1979; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; GRAHAM, DRUCKER, DIEGELMANN e ELSON, 1987).

MARTENS, HUYBEN e HENDRIKS (1992) verificaram que os fibroblastos da pele e do cólon exibem reações divergentes. A supressão da síntese dos fibroblastos na pele ocorre mediante uso de corticosteróides, não acontecendo o mesmo no cólon. Durante a fase inflamatória da cicatrização, o fator transformador de crescimento beta estimula a síntese do colágeno pelos fibroblastos dérmicos mas inibe tal comportamento em se tratando do cólon. Desencadeia-se inibição com a interleucina-1 beta nos fibroblastos na pele, enquanto nenhuma reação se processa no intestino submetido a procedimentos semelhantes.

THORNTON e BARBUL (1997) relatam que na arquitetura da luz intestinal em múltiplas camadas verifica-se não apenas grande número de bactérias, de suprimento vascular diferenciado (controlando a própria perfusão em caso de diminuição do volume sanguíneo total circulante), mas também, a presença da serosa que influencia na sutura e que atua diferentemente no processo de cicatrização do trato gastrintestinal em relação ao mesmo processo que ocorre em outros tecidos.

O trabalho experimental de BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) destaca-se como o único encontrado em literatura que correlaciona a cicatrização colônica na vigência de hipotireoidismo. No entanto, no estudo em referência, em que não se confirma hipotireoidismo com dosagens bioquímicas, a amostragem foi pequena (seis ratos em cada grupo) e aguardaram somente trinta dias após a tireoidectomia para se executar a lesão do cólon a fim de analisar a cicatrização. Segundo o estudo de WIIG, REED e TENSTAD, 2000, seria desencadeado hipotireoidismo franco após sessenta dias da ressecção total da tireóide.

## 5.1 O EXPERIMENTO

### 5.1.1 Amostra

ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN, YAMAN (1999) avaliaram a cicatrização cutânea de ratos de ambos os sexos com hipotireoidismo.

A literatura referiu predomínio de doenças imunológicas no sexo feminino, inclusive tireoidite de Hashimoto, como mecanismos capazes de alterar a função da tireóide (TUNBRIDGE, EVERED, HALL, APPLETON, BREWIS, CLARK, GRIMLEY EVANS, YOUNG, BIRD e SMITH, 1977; SAWIN, CASTELLI, HERSHMANN, McNAMARA, BACHARACH, 1985; VANDERPUMP, TUNBRIDGE WMG, FRENCH, APPLETON, BATES, CLARK, GRIMLEY EVANS, HASAN, RODGERS, TUNBRIDGE F e YOUNG, 1995; CANARIS, MANOWITZ, MAYOR e RIDGWAY, 2000; LADENSON, SINGER, AIN, BAGCHI, BIGOS, LEVY, SMITH e DANIELS, 2000; COOPER, 2001).

KLEIN, SIEGEL, DOUGLAS, EGHBALI-WEBB (1996) encontraram maior porcentagem do colágeno tipo I em ratos machos que em fêmeas.

Estes achados motivaram a eleição de ratos Wistar machos para o experimento.

### **5.1.2 Anestesia**

A constatação de aumento da sensibilidade dos hipotireóides em relação aos anestésicos motivou estudiosos a esta linha de pesquisa. Autores se debruçaram em investigações e constataram não apenas que a inalação suplementar de agentes anestésicos pode ocasionar hipotensão e exacerbar um quadro de hipotermia, mas também que o citrato de fentanila ou a morfina, aumentam o tempo de recuperação após a anestesia ou precipitam o coma mixedematoso (ABBOTT, 1967; KIM e HACKMAN, 1977).

MOLTKE (1955); KOWALEWSKI e YONG (1967); MORAES e MATHEUS (1980); SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI e WATANAB (1993); FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994); NATORI, SHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) usaram éter sulfúrico como agente anestésico.

MURKIN (1982) relatou que o tiopental diminui a conversão periférica do T4 em T3.

Segundo ABBOTT (1967); KIM e HACKMAN (1977) ocorre vasoconstrição crônica periférica no hipotireoidismo severo, e o cloridrato de quetamina mantém ou eleva levemente a pressão sangüínea, o que demonstra um efeito inotrópico positivo.

Os ratos utilizados em pesquisa receberam uma associação anestésica com cloridrato de quetamina e xilazina que propiciou melhor relaxamento visceral e muscular. A analgesia e a inconsciência foram conseqüentes à administração do cloridrato de quetamina e a sedação e a analgesia conseqüentes à administração de xilazina. (ERDÖGAN, ILHAN YS, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN N e YAMAN, 1999; FOX, LOWE, CONKLIN, PETTY e NEMETH, 1999; BIONDO-SIMÕES, IOSHII; ZAZULA, 2005).

Com a agregação dessas duas drogas, evitam-se os efeitos deletérios encontrados com o uso de outros anestésicos em tratamento cirúrgico submetidos os hipotireóideos, principalmente o efeito secundário da hipotensão, que, conhecidamente, diminui a perfusão tecidual interferindo no processo cicatricial.

### **5.1.3 Indução do hipotireoidismo**

Pesquisadores analisaram a cicatrização cutânea em animais na vigência de hipotireoidismo induzido por administração de drogas antitireoidianas (MOLTKE, 1955; FREIHOFFER e WELLBAND, 1963; KOWALEWSKI e YONG, 1967; SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI, 1993; CANNON, 1994; NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA, 1999) e reuniram informações que contribuem para o acervo de resultados que enriquecem a literatura.

Constatou-se que os antitireoidianos, metimazol e propiltiouracil, podem desencadear os seguintes efeitos colaterais: erupção cutânea, prurido, artralgia, síndrome *lupus-like*, necrose hepática (com o propiltiouracil) e icterícia colestática (com metimazol), alteração do sistema imunológico com

decréscimo da resposta dos linfócitos. A reação mais severa é a agranulocitose (0,3% dos pacientes) (COOPER, 1984; SINGER, COOPER, LEVY, LADENSON, BRAVERMAN, DANIELS, GREENSPAN, McDOUGALL e NIKOLAI, 1995).

Administraram propiltiouracil a ratos FREIHOFFER e WELLBAND (1963); KOWALEWSKI e YONG (1967) com concentração de 0,3% à ração durante 5 meses; MORAES e MATHEUS (1980) utilizaram 25mg adicionados à ração durante catorze dias.

Utilizando essa mesma droga, HAUKIPURO, MELKKO, RISTELI L, KAIRALUOMA e RISTELI J (1991) não reproduziram resultados satisfatórios de hipotireoidismo.

McINTOSH, PERNITSKY e ANDERSON (1994); ANDERSON, McINTOSH, MOOR e YABLONKA-RUVENI (1998) desencadearam hipotireoidismo em ratos utilizando 0,05% de propiltiouracil adicionado à água de beber *ad libitum* durante 8 semanas; enquanto ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN e YAMAN (1999) administraram dose de 10 microgramas/kg/dia, via peritoneal ao dia, por 21 dias. A hipotireose foi confirmada por testes bioquímicos.

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993) utilizaram metimazol por catorze semanas, na dose de 3 mg ao dia para cada animal com peso de 300g injetados no tecido celular subcutâneo.

Os antitireoidianos são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal. Apresentam pico de ação de 1-2 horas após a ingestão, variando linearmente com a dose utilizada. A meia-vida sérica em pessoas normais, segundo COOPER (1984), é de uma hora com propiltiouracil e de cinco horas com metimazol sendo que metimazol pode ser administrado em dose única diária e o propiltiouracil fracionado em três vezes ao dia. Em apresentação comercial, existe somente para via oral, sendo que o metimazol pode ser formulado para administração via retal. O metimazol é solúvel em soluções neutras aquosas, favorecendo desta maneira, a possibilidade de administração endovenosa, enquanto o propiltiouracil é relativamente insolúvel em pH fisiológico.

KIVIRIKKO, KOIVUSALO e LAITINEN (1964); KIVIRIKKO, LAITINEN, AER e HALME, (1967) desencadearam hipotireoidismo mediante irradiação,

porém tal emissão ocasiona lesão permanente nos fibroblastos, fibrose da camada íntima com decréscimo do lúmen vascular, hipoxemia tecidual por obliteração devido à arterite, interferência em célula tronco, quadros que prejudicam a cicatrização (SCHILLING, 1976; LUCE, 1984; REINISCH e PUCKETT, 1984).

Segundo CANNON (1994), a irradiação na região cervical ocasiona isquemia relativa nos ramos da artéria carótida, particularmente na artéria tireoidiana superior, interferindo, assim, no processo cicatricial.

TAUBENHAUS e AMROMIN (1950); FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994); NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999); BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005); BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN (2005) realizaram tireoidectomia em ratos e HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI (1979), em porcos da guiné.

ROY, ALLAN e HARDEN (1967); COLIN (1975); EDIS (1979); SCHWARTZ e KAPLAN (1981); VANDERPUMP, AHLQUIST, FRANKLYN e CLAYTON (1996); NETTERVILLE, ALY e OSSOF (1990) referiram que as principais complicações da tireoidectomia indicam infecções da ferida, hemorragia, lesão do nervo laríngeo recorrente, hipocalcemia transitória (em 20% dos casos) e permanente (2%) em decorrência do hipoparatiroidismo e tempestade tireotóxica (pacientes operados com hipertireoidismo não compensado).

Realizou-se tireoparatiroidectomia total nos ratos por desencadear hipotireoidismo eficaz e uniforme, sem os efeitos colaterais dos antitireoidianos e da irradiação.

#### **5.1.4 Pré-operatório e procedimentos cirúrgicos**

Submeteram-se os animais a jejum prévio ao procedimento cirúrgico utilizando-se o antibiótico cefazolina com dose profilática na tireoidectomia e cefazolina associada a metronidazol (cobertura também para anaeróbios) antes da colotomia. IRVIN e HUNT (1974b) relataram que a administração de

cefalosporina de primeira geração leva à maior supressão do crescimento bacteriano intestinal em ratos, que a neomicina e a tetraciclina. Recorreu-se à antibioterapia profilática como forma de se atenuarem os riscos de deiscência da anastomose, contribuindo, mediante tais medidas, para o sucesso do procedimento cirúrgico (IRVIN e GOLIGHER, 1973; TAGART, 1981).

Estimulou-se a evacuação dos animais colocando-os em recipientes contendo água gelada e gelo, para esvaziar o conteúdo intestinal, a fim de se diminuir os riscos de deiscência da anastomose.

ERDOGAN, ILHAN, CABOGLU, ÖZERCAN, ILHAN e YAMAN (1999) utilizaram compostos iodados para anti-sepsia em ratos, de ambos os sexos, submetidos a procedimentos de laparotomia com hipotireoidismo.

No intestino o iodo se reduz à sua forma iônica e entra na circulação como iodeto, sendo então captado pela tireóide. Depois disso, o iodo se liga aos resíduos de tirosil da tiroglobulina formando o T3 e o T4 (MURKIN, 1982; GREENSPAN, 1997; LARSEN, DAVIES e HAY, 1998).

Não se utilizou composto iodado para anti-sepsia e, sim, digluconato de clorexidina, que não interfere no metabolismo tireoidiano (MURKIN, 1982; GREENSPAN, 1997; LARSEN, DAVIES e HAY, 1998).

Realizou-se incisão em cólon e não em íleo, não apenas por ser mais freqüente tal procedimento cirúrgico, mas também por ocorrer maior incidência de deiscência de anastomose em intestino grosso (GOLIGHER, GRAHAM e de DOMBAL, 1970; WISE, McALISTER, STEIN e SCHUCK, 1975; HESP, HENDRIKS, LUBBERS e De BOER, 1984; MARTENS e HENDRIKS, 1991).

HAWLEY (1973) referiu que o cólon produz mais colagenase que outros locais do aparelho digestório e, em razão de tal condição, nesse local se constata destruição de colágeno maduro em maior proporção.

WISE, McALISTER, STEIN e SCHUCK (1975) compararam a cicatrização no intestino delgado à que ocorre no intestino grosso, concluindo que ocorre diminuição tanto do colágeno quanto da resposta vascular no cólon, fatores que contribuem para maior incidência de complicações operatórias nesse segmento do intestino.

HESP, HENDRIKS, LUBBERS e DeBOER (1984); HENDRIKS, VEREECKEN, HESP, SCHILLINGS e De BOER (1985); MARTENS, DeMAN,

HENDRIKS e GORIS (1992) relatam que a síntese de colágeno se processa nos segmentos do íleo de forma diferente daquela que se verifica no cólon, daí a necessidade de uma padronização do local analisado na anastomose.

Mesmo avaliando a cicatrização no cólon, executou-se a secção do intestino no mesmo local em todos animais estudados.

Os animais tiveram o cólon suturado, com pontos separados, utilizando-se o fio de poliglactina. JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1978); BALLANTYNE (1984); CHUNG (1987) relatam que a sutura no cólon em pontos separados oferece menos complicações nos resultados que pontos contínuos por acarretar menor dano tecidual (isquemia), diminuindo os riscos de deiscência em anastomose.

Segundo BALLANTYNE (1984), o fio de sutura age como um corpo estranho no local da anastomose, induzindo à inflamação e ativando a colagenase da parede intestinal.

#### **5.1.5 Testes bioquímicos (TSH, T4, cálcio ionizado)**

Muitos trabalhos citados na literatura não confirmam o hipotireoidismo (diminuição de tiroxina e aumento do TSH) por meio de dosagens laboratoriais (TAUBENHAUS e AMROMIN, 1950; MOLTKE, 1955; LENNOX e JOHNSTON, 1973; HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI, 1979; MORAES e MATHEUS, 1980; BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA, 2005; BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN, 2005).

MOLTKE (1955), FREIHOFFER e WELLBAND (1963) avaliaram o ganho de peso, enquanto KOWALEWSKI e YONG (1967) observaram aumento do volume da glândula tireóide em ratos, pressupondo insuficiência tireoidiana.

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993); McINTOSH, PERNITSKY e ANDERSON (1994); ANDERSON, McINTOSH, MOOR e YABLONKA-RUVENI (1998) confirmaram hipotireose com dosagem laboratorial.

Desencadeou-se hipotireoidismo após tireoparatireoidectomia total, sendo encontrada média da dosagem do TSH (método Eletroquimioluminescência autoanalisador/Elecsys/Roche) de 1,63 micro UI/ml no grupo de controle e de 40,7 micro UI/ml no grupo de estudo ( $p < 0,0001$ ) e de tiroxina total (método Eletroquimioluminescência autoanalisador/Elecsys/Roche) de 0,36 microgramas/dL no grupo de controle e 0,12 microgramas/dL no grupo de estudo ( $p < 0,0001$ ). Os resultados do grupo de controle foram adotados como valores de referência (SINGER, COOPER, LEVY, LADENSON, BRAVERMAN, DANIELS, GREENSPAN, McDOUGALL e NIKOLAI, 1995; SURKS, CHOPRA, MARIASH, NICOLOFF e SOLOMON, 1990; VANDERPUMP, AHLQUIST, FRANKLYN e CLAYTON, 1996).

TAUBENHAUS e AMROMIN (1950), para analisar a cicatrização, lesionaram a pele três dias após tireoidectomia.

GOTO, BILLMIRE e GROSFELD (1992), em estudo em ratos após tireoidectomia total, confirmaram hipotireose com dosagem laboratorial dos hormônios tireoidianos seis semanas após a cirurgia.

NATORI, SCHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA (1999) verificaram hipotireoidismo eficaz após dez semanas da tireoidectomia.

FRÜBECK, CAVALLÉ, ARAGÓN A, MUGUERZA, TOSAR e SANTIDRIÁN (1994) iniciaram experimento em animais três dias após tireoidectomia, sendo que o tempo preconizado para constatação de hipotireoidismo franco e uniforme nas cicatrizes foi maior (60 dias), no experimento de WIIG, REED e TENSTAD, 2000.

KLEIN, SIEGEL, DOUGLAS e EGHBALI-WEBB (1996) observaram que em duas semanas após tireoidectomia, os níveis de T3 e de T4 estavam diminuídos em 85%, se comparados aos resultados obtidos em avaliação do grupo de controle. O quadro de hipotireoidismo foi conseguido entre 6-12 semanas após a ressecção da tireóide, quando se dosou o colágeno tipo I.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN (2005) avaliaram cicatriz de pele trinta dias após a ressecção da tireóide.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) aguardaram trinta dias após a tireoidectomia para a realização da colotomia, pressupondo hipotireoidismo.

A cirurgia do cólon foi realizada 73 dias após a ressecção da tireóide, quando nos animais se constatava hipotireoidismo.

Dentre as principais complicações da tireoidectomia total, citou-se a hipocalcemia transitória (20% dos casos) e permanente em 2%, conseqüente à ressecção ou lesão das paratireóides (EDIS, 1979; NETTERVILLE, ALY e OSSOF, 1990; VANDERPUMP, AHLQUIST, FRANKLYN e CLAYTON, 1996).

Como as paratireóides foram ressecadas durante a tireoidectomia, considerando-se as dificuldades de reconhecimento dessas minúsculas glândulas, repôs-se o cálcio no grupo de estudo (B) adicionando-se lactato de cálcio pentaidratado a 2% na água *ad libitum*, que apresenta melhor solubilidade.

TAUBENHAUS e AMROMIN (1950), após tireoparatireoidectomia, adicionaram cloreto de cálcio a 2% na ração dos ratos e o controle de tal dose de reposição não se pautou pela dosagem de cálcio, mas pela observação da presença ou não de irritabilidade muscular nesses animais.

HERNDON, WILMORE, MASON e CURRERI (1979), BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) não mediram o nível sérico de cálcio constatando função preservada ou não das paratireóides em pesquisa, após a tireoparatireoidectomia em ratos.

O cálcio ionizado foi dosado em ambos os grupos e não se encontrou diferença estatística entre eles ( $p = 0,315$ ). Média no grupo de controle de 1,06 mmol/L e de 0,99 mmol/L no grupo de estudo (valor de referência = 0,5-2,0 mmol/L).

#### **5.1.6 Análise macroscópica**

As análises macroscópica, microscópica com coloração de Hematoxilina-eosina, *Sirius-red* e teste tensiométrico permitiram boa avaliação cicatricial de anastomoses do cólon. Desta maneira, os testes se complementaram na avaliação dos aspectos morfológicos e funcionais da cicatrização, estimando tanto a qualidade quanto a resolução da lesão.

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993) não encontraram diferenças, em análise microscópica, entre os ratos com hipotireose e grupo de controle no estudo da recuperação de lesão realizada no dorso de saca-bocados.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) não encontraram diferença estatística significativa na cicatrização de anastomoses do cólon quanto ao aspecto macroscópico.

Na avaliação macroscópica não se observou diferença significativa entre os grupos. Não se constatou abscesso de parede, observou-se pequena quantidade de líquido na cavidade e, quanto ao bloqueio da sutura, também não se evidenciaram diferenças significativas. Um animal no grupo de controle sofreu complicações com abscesso abdominal.

#### **5.1.7 Teste de pressão de ruptura**

LEVENSON, GEEVER, CROWLEY, OATES, BERARD e ROSEN (1965) demonstraram que a fixação das peças cirúrgicas com solução de formaldeído a 10% acarreta aumento da força à tração em relação ao tecido fresco, sem fixação. Por esse motivo, procedeu-se ao teste de pressão de ruptura logo após a análise macroscópica, antes da fixação das peças cirúrgicas com formaldeído.

Vários estudos objetivam a avaliação da integridade e da resistência das anastomoses (CRONIN, JACKSON, DUNPHY, 1968; IRVIN e HUNT, 1974a; JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT, 1978; SAVUNEN e VILJANTO, 1992).

MADDEN e SMITH (1970) relatam que o ganho de resistência na cicatriz primária depende mais da taxa de síntese e de depósito de colágeno que do conteúdo total de colágeno.

GRANT, PHIL e PROCKOP (1972) referem que as pequenas fibras formadas espontaneamente pelo tropocolágeno tornam-se indistinguíveis na análise em microscopia eletrônica, das minúsculas fibras dos tecidos animais além disso, tais fibras apresentam menor resistência à tração, o que sugere

novos estudos a respeito do entrelaçamento de tropocolágeno adjacente entre moléculas nas microfibras e talvez entre as pequenas fibras para ganho de resistência.

A inibição do entrelaçamento também parece contribuir para o declínio da resistência das fibras, de acordo com estudos de KIVIRIKKO e RISTELI (1976) e PROCKOP, KIVIRIKKO, TUDERMAN e GUZMAN (1979b).

NELSEN e ANDERS (1966) recorreram a dois métodos para avaliar a resistência mecânica no íleo. No primeiro, denominado quebra longitudinal da resistência, submeteram-se os segmentos terminais da anastomose à tração; no segundo, o tensiômetro mediu a tensão ocorrida no ponto de ruptura.

O primeiro procedimento demonstrou o produto da pressão dentro da luz intestinal e o tamanho do intestino. Este método sofre críticas em razão da dificuldade de se aplicar força homogênea em toda a circunferência da parede intestinal (NELSEN e ANDERS, 1966).

O segundo método empregado contemplou o estudo da resistência das anastomoses verificando-se a pressão dentro da luz intestinal. Neste teste, as extremidades foram atadas, e o ar foi insuflado dentro do segmento contendo a anastomose até que se consumasse o processo de ruptura, sendo tal pressão considerada pressão de ruptura (NELSEN e ANDERS, 1966).

Pesquisadores optaram pelo método de pressão de ruptura porque este procedimento demonstrou ser o mais preciso em relação aos demais para medição da resistência tecidual, ao refletir exatamente a integridade da anastomose (NELSEN e ANDERS, 1966; KORUDA e OLANDELLI, 1990; IKEUCHI, ONODERA, AUNG, KAN, KAWAMOTO, IMAMURA e MAETANI, 1999).

HERRMANN, WOODWARD e PULASKI (1964) revelaram que o método de pressão de ruptura não apresenta utilidade no período inicial da cicatrização, porque até o quarto dia pós-operatório não se registram mudanças na resistência da anastomose.

GAY, MARTIN, MÜLLER, TIMPL e KÜHN (1976) concluíram que a resistência à tração depende mais do colágeno tipo I, formado por fibras mais firmes, que as do tipo III.

COHEN, MOORE e DIEGELMANN (1979) pesquisaram a ocorrência de síntese de colágeno em ferida de pele já nas primeiras 24 horas,

demonstrando que tal síntese registra rápido aumento até a terceira semana, incrementando, assim, a resistência à tração que essa mesma ferida opõe.

Sendo a submucosa a camada mais resistente da parede intestinal, tal resistência atua como fator importante na análise da força à tração da anastomose até que se obtenha suficiente concentração de colágeno (BLOMQUIST, AHONEN, JIBORN e ZEDERFELDT, 1984).

O período de maturação destaca-se como a fase mais importante da cicatrização, segundo WITTE e BARBUL (1997), porque nesse espaço de tempo se processa o depósito do colágeno na ferida. A qualidade e a quantidade do colágeno, além da velocidade de maturação que, o depósito exhibe, determinam a resistência à cicatrização, que depende ainda do tamanho, da arquitetura e do entrelaçamento das fibras do colágeno (FORREST, 1983; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984).

BLOMQUIST, AHONEN, JIBORN e ZEDERFELDT (1984) descreveram que na fase inicial da cicatrização a resistência da anastomose depende quase que totalmente da tensão da sutura e da estrutura da parede intestinal, sendo a deiscência de anastomose mais comum nesses primeiros dias do pós-operatório, tornando-se importante, nesse período, a qualidade do colágeno formado.

A partir do segundo dia encontraram aumento gradual da resistência da anastomose, que atingiu um pico no sétimo dia pós-operatório, em razão do depósito de novo colágeno na região (BLOMQUIST, AHONEN, JIBORN e ZEDERFELDT, 1984; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; SAVUNEN e VILJANTO, 1992).

O declínio temporário de hidroxiprolina no local da anastomose explica o motivo por que na fase inicial da cicatrização a ruptura da anastomose ocorre no local da cicatriz e após o sétimo dia acontece em outro local do intestino (HESP, HENDRIKS, LUBBERS e DeBOER, 1984).

IKEUCHI, ONODERA, AUNG, KAN, KAWAMOTO, IMAMURA e MAETANI (1999) verificaram que a pressão de ruptura mostra-se superior à resistência à tração quando se avalia a integridade da anastomose intestinal, porque tanto um erro no procedimento cirúrgico quanto a presença de outras lesões na parede intestinal podem interferir na avaliação, segundo o último método citado.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN (2005), em pesquisa envolvendo cicatrizes cutâneas, constataram diminuição da resistência da anastomose em hipotireóideos ( $p=0,0145$  em jovens e  $p=0,0242$  em ratos idosos).

BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) não encontraram diferença no teste de pressão de ruptura em anastomose de cólon entre os animais com hipotireoidia e eutireoidia.

O teste de ruptura foi realizado no sétimo dia após a anastomose término-terminal do cólon. O grupo de controle obteve média de pressão de explosão de 75 mm de Hg e o grupo de estudo de 135 mm de Hg ( $p=0,0147$ ). Sendo assim, pode-se afirmar que se verificou diferença significativa entre os grupos de controle e de estudo, em relação à pressão de ruptura. O teste em referência não foi utilizado nos casos com deiscência ou naqueles que, ao se desfazer o grande bloqueio, ocorreu perfuração do segmento analisado do cólon.

#### **5.1.8 Estudo microscópico**

O acondicionamento prévio do material encaminhado para estudo histológico com formaldeído a 10% não alterou, posteriormente, a coloração de *Sirius-red* utilizada (SWEAT, PUCHTLER, ROSENTHAL e AUGUSTA, 1964).

Na reparação primária, os fibroblastos, em quantidade e em função adequadas, mostram-se imprescindíveis não apenas para a formação do colágeno, mas também para o entrelaçamento e, ainda mais, para o aumento da resistência à tração. O número de fibroblastos e o surgimento de monócitos e macrófagos sinalizam prognóstico favorável ao processo cicatricial (SAVUNEN e VILJANTO, 1992).

CRONIN, JACKSON e DUNPHY (1968); IRVIN e HUNT (1974b); JIBORN, AHONEN e ZEDERFELDT (1980); STROMBERG e KLEIN (1982); MARTENS e HENDRIKS (1991) descrevem aumento na concentração de

colágeno nas anastomoses intestinais, principalmente no cólon, na primeira semana de pós-operatório.

A eutanásia foi realizada no 7º dia após a colotomia e colorrafia, na fase proliferativa da cicatrização com predomínio de fibroblastos (HAUKIPURO, MELKKO, RISTELI, KAIRALUOMA e RISTELI, 1991).

#### 5.1.8.1 Análise microscópica com coloração de Hematoxilina-eosina.

TAUBENHAUS e AMROMIN (1950), em avaliação histológica com Hematoxilina-eosina, observaram leve supressão de granulação no tecido cutâneo, em vigência de hipotireose.

MORAES e MATHEUS (1980), utilizando coloração de Masson e método de Van Gieson, verificaram atraso tanto na formação quanto na maturação do tecido de granulação cutâneo, em animais submetidos a procedimento em que se utilizou propiltiouracil (não confirmado hipotireoidismo laboratorialmente).

SHIMIZU, KITAMURA, NAGAHAMA, CHIN, NATORI, WATANABE e SHOJI (1993) encontraram nos animais, com insuficiência de hormônio na glândula tireóide, uma quantidade relativamente menor de fibras de tecido conectivo.

ERDÖGAN, ILHAN YS, AKKUS, CABOGLÜ, ILHAN N e YAMAN (1999) não encontraram diferença significativa na hipotireoidia quanto à quantidade de fibroblastos, quanto à formação de abscesso e quanto à necrose.

BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005), em estudo microscópico com Hematoxilina-eosina em ratos, perceberam pouco atraso de reepitelização em anastomose do cólon nos hipotireóides, sem diferença estatística significativa.

A fase proliferativa do processo cicatricial (sétimo dia) foi analisada por meio da coloração de Hematoxilina-eosina, que permitiu avaliação da qualidade e da intensidade da reação inflamatória, presença de fístulas, de abscessos, de aderências e de deiscências.

Não se observou diferença significativa entre os grupos estudados. A análise microscópica mediante estudos com essa coloração evidenciou um método subjetivo e menos fidedigno que a medida da densidade óptica pelo programa *IMAGE- PRO PLUS*, e os resultados encontrados foram menos consistentes.

#### 5.1.8.2 Análise microscópica com a coloração de *Sirius-red*

Analisaram-se, por meio da coloração de *Sirius-red*, a área total, a densidade do colágeno, a área de colágeno do tipo I e do tipo III e a quantidade de colágeno dos tipos I e III. Segundo JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI (1979), a análise da imagem microscópica com lente polarizada destaca o procedimento como bom método para estudo dos diferentes tipos de colágeno.

Estudos de pesquisadores centraram-se na avaliação do colágeno desempenhando função dinâmica no processo de cicatrização, sendo imprescindível, para o sucesso do referido processo, não apenas a quantidade e o tipo dessa proteína presente no momento da lesão, mas também a determinação adequada da taxa sintetizada e destruída no processo cicatricial, e, ainda, o entrelaçamento (CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; HESP, HENDRIKS, LUBBERS e De BOER, 1984).

Durante a fase proliferativa ocorre a proliferação de fibroblastos com predomínio da síntese de novo colágeno. No tecido de granulação verifica-se a presença colágeno tipo I e III, sendo que o tipo I apresenta-se como o componente protéico mais abundante. A derme madura apresenta 80% de colágeno tipo I e 20% de colágeno tipo III (CLORE, COHEN e DIEGELMANN, 1979; PROCKOP, KIVIRIKKO, TUDERMAN e GUZMAN, 1979a; FORREST, 1983; HAUKIPURO, MELKKO, RISTELI L, KAIRALUOMA e RISTELI J, 1991).

Segundo GRAHAM, DIEGELMANN, ELSON, LINDBLAD, GOTSCHALK, GAY S e GAY R (1988), 68% do colágeno intestinal pertencem ao tipo I, 20% ao tipo III e 12% ao tipo V. O tipo III apresenta fibras menores que as do tipo I. A síntese do tipo III inicia-se antes do mesmo processo de

cicatrização que a fibra de colágeno do tipo I em ferida de cólon (BRASKÉN, LEHTO e RENVALL, 1990). O peptídeo procolágeno C-terminal reflete a quantidade de colágeno tipo I e o N-terminal, a quantidade de colágeno tipo III (NATORI, SHIMIZU, NAGAHAMA e TANAKA, 1999).

A resistência e a integridade teciduais resultam da força que se estabelece entre as fibras do colágeno e dependem do tamanho e da arquitetura dessas mesmas fibras. A resistência depende mais do colágeno tipo I, formado por fibras mais firmes, que do tipo III. As fibras do tipo IV e V, por serem não fibrilares, não aumentam a resistência mecânica à tração (FORREST, 1983; CARRICO, MEHRHOF e COHEN, 1984; GAY, MARTIN, MÜLLER, TIMPL e KÜHN, 1976; BRASKÉN, RENVALL e SANDBERG, 1991).

BRASKÉN, LEHTO e RENVALL (1991), medindo ácido ribonucléico mensageiro (RNA m), encontraram maior quantidade de colágeno tipo I e III no sétimo dia de pós-operatório em cirurgia de cólon, período necessário para que a anastomose adquira suficiente capacidade de resistência à tração.

Na cicatrização estabelece-se equilíbrio entre síntese e degradação do colágeno (DAVIDSON, DOBBING, 1961; PEACOCK, 1967; COHEN, MOORE, DIEGELMANN, 1979; JIBORN, AHONEN, ZEDERFELDT, 1980; STROMBERG, KLEIN, 1982; CARRICO, MEHRHOF, COHEN, 1984).

BIONDO-SIMÕES, IOSHII, BORSATO e ZIMMERMANN (2005), em pesquisa envolvendo cicatrizes cutâneas, constataram diminuição da quantidade de colágeno total no 7º e 14º dia do pós-operatório em animais com hipotireoidismo. Houve redução da concentração do tipo I no 7º dia em idosos com hipotireoidismo ( $p=0,0025$ ) e no 14º em idosos normais ( $p=0,039$ ) e jovens com hipotireoidismo ( $p=0,0282$ ). A dosagem do colágeno tipo III apresentou-se menor no 7º dia dos jovens com hipotireoidismo ( $p=0,0212$ ) e no 7º dia ( $p=0,0335$ ) e no 14º dia ( $p=0,0062$ ) nos animais velhos com hipotireose.

Analisando a cicatrização do cólon em ratos, BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) encontraram nos animais com hipotireoidismo diminuição do colágeno total e do colágeno tipo I no 3º, 7º e 14º dia pós-operatório e da concentração do tipo III no 7º e 14º dia.

Encontrou-se diminuição significativa na densidade do colágeno no grupo com hipotireoidismo ( $p=0,0052$ ), denotando fibras mais finas e com menor resistência.

Confirmou este achado o predomínio do colágeno tipo III (fibras imaturas) e o decréscimo de colágeno tipo I (fibras de colágeno maduras) nos animais com hipotireose. A dosagem de colágeno tipo I apresentou média de 8,54% no grupo de estudo e 44,22% no grupo de controle ( $p<0,0001$ ) e o colágeno tipo III média de 91,46% no grupo de estudo e de 55,78% no grupo de controle ( $p<0,0001$ ).

Em revisão de literatura, BIONDO-SIMÕES, IOSHII e ZAZULA (2005) foram os únicos autores que abordaram a cicatrização colônica na vigência do hipotireoidismo. Encontraram diminuição dos colágenos total, tipo I e do tipo III nos animais com hipofunção da tireóide. A amostragem foi pequena (seis animais em cada grupo), aguardaram um lapso de 30 dias após a tireoidectomia para realizar a colotomia e colorrafia, sendo que o hipotireoidismo franco aparece após 60 dias da ressecção da tireóide e não se confirmou a instalação da hipotireose.

Aguardaram-se 73 dias para a realização do procedimento cirúrgico no cólon, que confirmou o hipotireoidismo com dosagens de TSH e de T4, em análise de 10 animais em cada grupo. Nos ratos com hipotireoidismo (grupo de estudo) constatou-se não apenas diminuição da densidade do colágeno e da quantidade de fibras maduras (tipo I) mas também aumento das fibras imaturas (tipo III), decréscimo no teste de pressão de ruptura, denotando déficit cicatricial na hipotireoidia.

Concluiu-se que o hipotireoidismo pode interferir no processo cicatricial em anastomoses do intestino grosso, e o experimento fundamentado em vasta pesquisa de literatura de que se trata esta dissertação sugere que uma avaliação pré-operatória eficiente, capaz de detectar e tratar precocemente tal distúrbio, poderá minimizar possíveis transtornos em operações no cólon, já que, complicações cirúrgicas decorrentes da hipofunção tireoidiana, além do aumento da morbidade e da mortalidade, ocasionam alto custo no tratamento. Deste modo, ousa-se preceituar, como medida importante, acrescentar-se uma dosagem de TSH em exames pré-operatórios para doentes acima de 60 anos, principalmente

para mulheres a serem submetidas a cirurgias eletivas do cólon. Com essa dosagem seria possível diagnosticar o hipotireoidismo com o custo de vinte e cinco reais, neste ano de 2005 (tabela da Associação Médica Brasileira), iniciar a reposição hormonal com tiroxina nesses doentes e programar a cirurgia após compensação tireoidiana, evitando-se, assim, as temíveis complicações.

E como a literatura carece de entendimentos nessa área, sugere-se que estudiosos norteiem suas investigações buscando imantar-se por essa linha de pesquisa, a fim de que desbravem esse pólo ainda virgem.

## **CONCLUSÃO**

A análise dos resultados permitiu concluir que a tireoidectomia total induziu hipotireoidismo.

Nas anastomoses intestinais de ratos com hipotireoidismo induzido, foram observados:

1. menor resistência à pressão de ruptura;
2. menor densidade de colágeno;
3. predomínio de fibras colágenas imaturas (tipo III) e declínio de fibras maduras (tipo I).

## REFERÊNCIAS

ABBOTT, TR. **Anaesthesia in untreated myxoedema: report of two cases.** Br J Anaesth 1967, 39:510-514.

ALEXANDER, M.; ZAJTCHUK, J.; HENDERSON, R. **Hypothyroidism and wound healing:** occurrence after head and neck radiation and surgery. Arch Otolaryngol 1982, 108:289-291.

**ANÁLISE DE IMAGENS COM IMAGE –PRO PLUS.** Guia de Utilização do Image- Pro Plus 4.0, p. 1-11.

ANDERSON, JE.; McINTOSH, LM.; MOOR, AN.; YABLONKA-RUVEN, Z. **Levels of myoD protein expression following injury of mdx and normal limb muscle are modified by thyroid hormone.** J Histochem Cytochem 1998, 46(1):59-67.

ASBOE-HANSEN, G. **Endocrine control of connective tissue.** Am J Med 1959, 26: 470-484.

BACHARACH, T.; EVANS JR. **Enlargement of the colon secondary to hypothyroidism.** Case report. Ann Intern Med 1957, 47:121-124.

BAGCHI, N.; BROWN, TR.; PARISH, RF. **Thyroid dysfunction in adults over age 55 years:** a study in a urban US community. Arch Intern Med 1990, 150:785-787.

BALLANTYNE, GH. **The experimental basis of intestinal suturing: effect of surgical technique, inflammation, and infection on enteric wound healing.** Dis Colon Rectum 1984, 27(1):61-71.

BEAHR, O. **Complications of colonic surgery.** Surg Clin North Am 1967, 47(4):983-989.

BENNETT-GUERRERO, E.; KRAMER, DC.; SCHWINN, DA. **Effect of chronic and acute thyroid hormone reduction on perioperative outcome.** Anesth Analg 1997, 85:30-36.

BENNOIT, FL.; THEIL, GB.; WATTEN, RH. **Hydroxiproline excretion in endocrine diseases.** Metabolism 1963, 12(12):1072-1082.

BERGERON, E.; MITCHELL, A.; HEYEN, F.; DUBÉ, S. **Acute colonic surgery and unrecognized hypothyroidism: a warning.** Report of six cases. Dis Colon Rectum 1997, 40(7):859-861.

BIEL, MA.; MAISEL, RH. **Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy.** Am J Surg 1985, 150:435-439.

BIONDO-SIMÕES, MLP.; IOSHII, SO.; BORSATO, KS.; ZIMMERMANN, E. **O processo de cicatrização influenciado pelo hipotireoidismo e pelo envelhecimento: estudo da cicatrização da parede abdominal, em ratos.** Acta Cir Bras 2005, 20(Suppl1): 120-128

BIONDO-SIMÕES, MLP.; IOSHII, SO.; ZAZULA, AD.; BIONDO-SIMÕES, R. **O processo de cicatrização influenciado pelo hipotireoidismo e pelo envelhecimento: estudo da cicatrização de anastomoses intestinais, em ratos.** Acta Cir Bras 2005, 20(Suppl1):113-119.

BLOMQUIST, P.; AHONEN, J.; JIBORN, H.; ZEDERFELDT, B. **The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomoses.** Acta Chir Scand 1984, 150:671-675.

BOUCEK, RJ. **Factors affecting wound healing.** Otolaryngol Clin North Am 1984, 17(2):243-264.

BRASKÉN, P.; LEHTO, M.; RENVALL, S. **Fibronectin, laminin, and collagen types I, III, IV and V in the healing rat colon anastomoses.** Ann Chir Gynaecol 1990, 79:65-71.

BRASKÉN, P.; RENVALL, S.; SANDBERG, M. **Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses.** Br J Surg 1991, 78:1048-1052.

BREIVIK, H. **Perianaesthetic management of patients with endocrine disease.** Acta Anaesthesiol Scand 1996, 40:1004-1015.

BRENT, GA. **The molecular basis of thyroid hormone action.** N Engl J Med 1994, 331(13):847-853.

BÜRGI, U.; KÖNIG, MP. **Clinical pathophysiology and metabolic effects of hypothyroidism.** Ballière's Clin Endocrinol Metab 1988, 2(3):567-589.

BURMAN, KD. **Is long-term levothyroxine therapy safe?** Arch Intern Med 1990; 150:2010-2013.

CANARIS, GJ.; MANOWITZ, NR.; MAYOR, G.; RIDGWAY, C. **The Colorado thyroid disease prevalence study.** Arch Intern Med 2000, 160:526-534.

CANNON, CR. **Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations.** Laryngoscope 1994, 104:1-21.

CARRICO, TJ.; MEHRHOF, AI.; COHEN, IK. **Biology of wound healing: review.** Surg Clin North Am 1984, 64(4):721-733.

CHUNG, RS. **Blood flow in colonic anastomoses: effect of stapling and suturing.** Ann Surg 1987, 206(3):335-339.

CLORE, JN.; COHEN, IK.; DIEGELMANN, RF. **Quantitation of collagen types I and III during wound healing in rat skin.** Proc Soc Exp Biol Med 1979, 161:337-340.

CLOSE, B.; BANISTER, K.; BAUMANS, V.; BERNOTH, E.; BROMAGE, N.; BUNYAN, J.; ERHARDT, W.; FLECKNELL, P.; GREGORY, N. **Recommendations for euthanasia of experimental animals: part 2.** Lab Anim 1997, 31:1-32.

COHEN, K.; MOORE, CD.; DIEGELMANN, RF. **Collagen synthesis during wound healing.** Proc Soc Exp Biol Med 1979, 160:458-462.

COLIN JR, GT. **Surgery of the thyroid.** Med Clin North Am 1975, 59(5):1247-1261.

COLTRAN, R.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Inflamação aguda e crônica.** In: Robbins. **Patologia Estrutural e Funcional.** 6.ed. Rio de Janeiro: Koogan, 2000, p. 44-100.

CONSTANTINE, VS.; MOWRY, RW. **Selective staining of human dermal collagen.** J Invest Dermatol 1968, 50(5):419-423.

COOPER, DS. **Antithyroid drugs.** N Engl J Med 1984, 311(21):1353-1362.

\_\_\_\_\_. **Subclinical Hypothyroidism.** N Engl J Med 2001, 345 (4):260-265.

CRONIN, K.; JACKSON, DS.; DUNPHY, JE. **Changing bursting strenght and collagen content of the healing colon.** Surg Gynecol Obstet 1968, 126(4):747-53.

DANESE, MD.; POWE, NR.; SAWIN, CT.; LADENSON, PW. **Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination.** JAMA 1996, 276(4):285-292.

DAVIDSON, AN.; DOBBING, J. **Metabolic stability of body constituents.** Nature 1961, 191:844-848.

DILMANN, WH. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Baverman LE and Utiger RD editors. **The Thyroid.** 6 ed. Philadelphia: JP Lippincpott, 1991,1002-1008.

DRUCKER, DJ.; BURROW, GN. **Cardiovascular surgery in the hypothyroid patient.** Arch Intern Med 1985, 145:1585-1587.

DULL, TA.; HENNEMAN, PH. **Urinary hydroxyproline as an index of collagen turnover in bone.** N Engl J Med 1963, 268(3):132-134.

DURET, RL.; BASTENIE, PA. **Intestinal disorder in hypothyroidism: clinical and manometric study.** Am J Dig Dis 1971, 16(8):723-727.

EDIS, AJ. **Prevention and management of complications associated with thyroid and parathyroid surgery.** Surg Clin North Am 1979, 59(1):83-92.

EDSON, JR.; FECHER, DR.; DOE, RP. **Low platelet adhesiveness and other hemostatic abnormalities in hypothyroidism.** Ann Intern Med 1975, 82:342-346.

ERDOGAN, M.; ILHAN, YS.; CABOGLU, SA.; ÖZERCAN, I.; ILHAN, N.; YAMAN, M. **Effects of L-thyroxine and zinc on wound healing in hypothyroid rats.** Acta Chir Belg 1999, 99:72-77.

FALCONE, RE.; NAPPI, JF. **Chemotherapy and wound healing.** Surg Clin North Am 1984, 64(4):779-793.

FARLING, PA. **Thyroid disease.** Br J Anaesth 2000, 85(1):15-29.

FORREST, L. **Current concepts in soft connective tissue wound healing: proffered review.** Br J Surg 1983, 70:133-140.

FOX, J.; LOWE, SH.; CONKLIN, RL.; PETTY, BA.; NEMETH, EF. **Calcimimetic compound NPS R-568 stimulates calcitonin secretion but selectively targets parathyroid gland Ca<sup>++</sup> receptor in rats.** J Pharmacol Exp Ther 1999, 2:480-486.

FREIHOFFER, U.; WELLBAND, WA. **Collagen formation in hypothyroid rats.** Surg Forum 1963;58.

FREITAS, MC.; LIMA, LH. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: VILAR, L.; CASTELAR, E.; MOURA, E.; LEAL, E.; MACHADO, AC.; TEIXEIRA, L.; CAMPOS, R. **Endocrinologia Clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001, p.219-236.

FRIEDENWALD, J.; MORRISON, S. **Gastro-intestinal disturbances associated with the endocrinopathies**. *Endocrinology* 1933, 17:393-413.

FRÜBECK, G.; CAVALLÉ, C.; ARAGÓN, AM.; MUGUERZA, B.; TOSAR, A.; SANTIDRIÁN, S. **Effect of thyroxine on the rate of collagen breakdown in young thyroidectomized male rats**. *Rev Esp Fisiol* 1994, 50(2):127-128.

GAL, RL.; GAL, TJ.; KLOTCH, DW.; CANTOR, AB. **Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy**. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 123(3):211-217.

GAY, S.; MARTIN, GR.; MÜLLER, PK.; TIMPL, R.; KÜHN, K. **Simultaneous synthesis of types I and III collagen by fibroblasts in culture**. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1976, 73(11):4037-4040.

GILBERT, DN.; MOELLERING, RC.; SANDE, MA. **Guia Sanford. Guia para Terapia Antimicrobiana**. 29. ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1999, p. 116-117.

GOLIGHER, JC.; GRAHAM, NG.; De DOMBAL, FT. **Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid**. *Br J Surg* 1970, 57(2):109-118.

GOTO, S.; BILLMIRE, DF.; GROSFELD, JL. **Hypothyroidism impairs colonic motility and function: an experimental study in the rat**. *Eur J Pediatr Surg* 1992, 2:16-21.

GRAHAM, MF.; DRUCKER, DEM.; DIEGELMANN, RF.; ELSON, CO. **Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture**. *Gastroenterology* 1987, 92:400-405.

GRAHAM, MF.; DIEGELMANN, RF.; ELSON, CO.; LINDBLAD, WJ.; GOTSCHALK, N.; GAY, S.; GAY, R. **Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn`s disease**. *Gastroenterology* 1988, 94:257-265.

GRANT, ME.; PROCKOP, DJ. **The biosynthesis of collagen: first of three parts**. *N Eng J Med* 1972, 286(4):194-199.

\_\_\_\_\_. **The biosynthesis of collagen: second of three parts**. *N Eng J Med* 1972, 286(5):242-249.

GRANT, ME.; PHIL, D.; PROCKOP, DJ. **The biosynthesis of collagen: third of three parts**. *N Eng J Med* 1972, 286(6):291-300.

GREENSPAN, FS. The thyroid gland. In: GREENSPAN, FS.; STREWLER, GJ. editors. **Basic&Clinical Endocrinology**. 5 ed. London: Prentice Hall, 1997, p.193-262.

HALME, J.; UITTO, J.; KIVIRIKKO, KI.; SAXÉM, L. **Effect of triiodothyronine on the metabolism of collagen in culture embryonic bones**. *Endocrinology* 1972, 90(6):1476-1482.

HAUKIPURO, K.; RISTELI, L.; KAIRALUOMA, M.; RISTELI, J. **Aminoterminal propeptide of type III procollagen in healing wounds in humans**. *Ann Surg* 1987, 206:752-756.

HAUKIPURO, K.; MELKKO, J.; RISTELI, L.; KAIRALUOMA, MI.; RISTELI, J. **Synthesis of type I collagen in healing wounds in humans**. *Ann Surg* 1991, 213(1):75-80.

HAWLEY, PR. **Causes and prevention of colonic anastomotic breakdown**. *Dis Colon Rectum* 1973, 16(4):272-277.

HELFAND, M.; CRAPO, LM. **Screening for thyroid disease**. *Ann Intern Med* 1990, 112:840-849.

HELFAND, M.; REDFERN, CC. **Screening for thyroid disease: an update (part 2)**. *Ann Intern Med* 1998, 129(2):144-158.

HELFAND, M. **Screening for Subclinical thyroid dysfunction in no pregnant adults: a summary of the evidence for the Preventive Services Task Force**. *Ann Intern Med* 2004, 140(2):128-141.

HENDRIKS, T.; VERECKEN, TH.; HESP, WL.; SCHILLING, PH.; De BOER, HH. **Loss of collagen from experimental intestinal anastomoses: early events**. *Exp Mol Pathol* 1985, 42(3):411-488.

HERNDON, DN.; WILMORE, DW.; MASON, AD.; CURRERI, PW. **Increased rates of wound healing in burned guinea pigs treated with L -thyroxine**. *Surg Forum* 1979, 95-97.

HERRMANN, JB.; WOODWARD, SC.; PULASKI, EJ. **Healing of colonic anastomoses in the rat**. *Surg Gynecol Obstet* 1964, 119(2):269-275.

HESP, FLEM.; HENDRIKS, T.; LUBBERS, EC.; DeBOER, HHM. **Wound healing in the intestinal wall: comparison between experimental ileal and colonic anastomoses**. *Dis Colon Rectum* 1984, 27(2):99-104.

HOLLOWELL, JG.; STAEHLING, NW.; FLANDERS, D.; HANNON, WH.; GUNTER, EW.; SPENCER, CA.; BRAVERMANn LE. **Serum TSH, T4, thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)**. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:489-499.

IBBERTSON, HK. **Hypothyroidism**. Pharmacol Ther C 1977, 2:177-196.

IKEUCHI, D.; ONODERA, H.; AUNG, T.; KAN, S.; KAWAMOTO, K.; IMAMURA, M.; MAETANI, S. **Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis**. Dig Surg 1999, 16:478-485.

IRVIN, TT.; GOLLIGHER, JC. **Etiology of disruption of intestinal anastomoses**. Br J Surg 1973, 60(6):461-464.

IRVIN, TT.; HUNT, TK. **Pathogenesis and prevention of disruption of colonic anastomoses in traumatized rats**. Br J Surg 1974, 61:437-439.

\_\_\_\_\_. **Reappraisal of the healing process of anastomosis of the colon**. Surg Gynecol Obstet 1974, 138(5):741-746.

JIBORN, H.; AHONEN, J.; ZEDERFELDT, B. **Healing of experimental colonic anastomoses: the effect of suture technique on collagen concentration in the colonic wall**. Am J Surg 1978, 135:333-340.

\_\_\_\_\_. **Healing of experimental colonic anastomoses (part III): collagen metabolism in the colon after left colon resection**. Am J Surg 1980, 139(3):398-405.

JIBORN, H.; AHONEN, J.; ZEDERFELDT, B. **Healing of experimental colonic anastomoses (part IV): effect of suture technique on collagen metabolism in colonic wall**. Am J Surg 1980, 139(3):406-413

JUNQUEIRA, LCU.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R. **Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy**. Arch Histol Jpn 1978, 41(3):267-274.

JUNQUEIRA, LCU.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, RR. **Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections**. Histochem J 1979, 11: 447-455.

KIM, JM.; HACKMAN, L. **Anesthesia for untreated hypothyroidism: report of three cases**. Anesth Analg 1977, 56:299-302.

KIVIRIKKO, K.; KOIVUSALO, M.; LAITINEN, O. **Further studies on the action of thyroid hormones on the metabolism of collagen**. Acta Physiol Scand 1964, 61:49-54.

KIVIRIKKO, KI.; LAITINEN, O.; AER, J.; HALME, J. **Metabolism of collagen in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism in the rat**. Endocrinology 1967, 80(6):1051-1061.

KIVIRIKKO, KI.; RISTELLI, J. **Biosynthesis of collagen and its alteration in pathological states: review article**. Med Biol 1976, 54:159-186.

KLEIN, LE.; SIGEL, AV.; DOUGLAS, JA.; EGHBALI-WEBB, M. **Upregulation of collagen type I gene expression in the ventricular myocardium of thyroidectomized male and female rats.** J Mol Cell Cardiol. 1996, 28(1):33-42.

KORUDA, MJ.; OLANDELLI, RH. **Experimental studies on the healing of colonic anastomoses.** J Surg Res 1990, 48:504-515.

KOWALEWSKI, K; YONG, S. **Hydroxyproline in healing dermal wounds of normal and hypothyroid rats.** Acta Endocrinol (Copenh) 1967, 54(1):1-7.

LADENSON, PW.; LEVIN, AA.; RIDGWAY, EC.; DANIELS, GH. **Complications of surgery in hypothyroid patients.** Am J Med 1984, 77:261-266.

LADENSON, PW.; SINGER, PA.; AIN, B.; BAGCHI, N.; BIGOS, ST.; LEVY, EG.; SMITH, SA.; DANIELS, GH. **American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction.** Arch Intern Med 2000, 160(11):1573-1575.

LARSEN, PR.; DAVIES, TF.; HAY, ID. The thyroid gland. In: WILSON, JD.; FOSTER, DW.; KRONENBERG, HM.; LARSEN, PR. **Williams Textbook of Endocrinology.** 9 ed. United States of America: W.B. Saunders Company; 1998, p. 389-515.

LAZARUS, JH. **Investigation and treatment of hypothyroidism.** Clin Endocrinol (Oxf) 1996, 44:129-131.

LENNOX, J; JOHNSTON, IDA. **The effect of thyroid status on nitrogen balance and the rate of wound healing after Injury in rats.** Br J Surg 1973, 60(4):309.

LEVELLE, JP.; JOPLING, MW.; SKLAR, GS. **Perioperative hypothyroidism: an unusual postanesthetic diagnosis.** Anesthesiology 1995, 63:195-197.

LEVENSON, SM.; GEEVER, EF.; CROWLEY, LV.; OATES, JF.; BERARD, CW.; ROSEN, H. **The healing of rat skin wounds.** Ann Surg 1965, 161(2):293-308.

LUCE, EA. **The irradiated wound.** Surg Clin North Am 1984, 64(4):821-829.

MADDEN, JW.; PEACOCK, EE. **Studies on the biology of collagen during wound healing (part I): rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat.** Surgery 1968, 64(1):288-294.

MADDEN, JW.; SMITH, HC. **The rate of collagen synthesis and deposition in dehiscd and resutured wounds.** Surg Gynecol Obstet 1970, 130:487-493.

MARTENS, MFWC.; HENDRIKS, T. **Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel.** Gut 1991, 32:1482-1487.

MARTENS, MFWC.; HUYBEN, CMLC.; HENDRIKS, T. **Collagen synthesis in fibroblasts from human colon: regulatory aspects and differences with skin fibroblasts.** Gut 1992, 33:1664-1670.

MARTENS, MFWC.; DeMAN, BM.; HENDRIKS, T.; GORIS, RJA. **Collagen synthetic capacity throughout the uninjured and anastomosed intestinal wall.** Am J Surg 1992, 164:354-360.

McINTOSH, LM.; PERNITSKY, AN.; ANDERSON, JE. **The effects of altered metabolism (hypothyroidism) on muscle repair in the mdx dystrophic mouse.** Muscle Nerve 1994, 17(4):444-453.

McNEIL, AD. **Long-term follow-up of surgically treated thyrotoxic patients.** Brit Med J 1968, 14:643-647.

MENDONÇA, SCI.; JORGE, PT. **Estudo da função tireoidiana em uma população com mais de 50 anos.** Arq Bras Endocrinol Metab 2002, 46(5):557-565.

MOLTKE, E. **Wound healing influenced by thyroxine and thyrotrophic hormone: a tensiometric study.** Proc Soc Exp Biol Med 1955, 88:596-599.

MORAES, NP.; MATHEUS, G. **Estudo histológico do tecido de granulação de feridas cutâneas de ratos hipotireoideos e parotidectomizados.** Rev. Bras de Pesqui Med e Biol 1980, 13(4-6):173-182.

MURKIN, JM. **Anesthesia and hypothyroidism: a review of thyroxine physiology, pharmacology, and anesthetic implications.** Anesth Analg 1982, 61(4):371-383.

NATORI, J.; SCHIMIZU, K.; NAGAHAMA, M.; TANAKA, J. **The influence of hypothyroidism on wound healing: an experimental study.** J Nippon Med Sch 1999, 66(3)20-24.

NELSEN, TS.; ANDERS, CJ. **Dynamic aspects of small intestinal rupture with special consideration of anastomotic strength.** Arch Surg 1966, 93:309-314.

NETTERVILLE, JL.; ALY, A.; OSSOF, RH. **Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery.** Otolaryngol Clin North Am 1990, 23(3):529-533.

PARLE, JV.; FRANKLYN, JA.; CROSS, KW.; JONES, SC.; SHEPPARD, MC. **Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom.** Clin Endocrinol (Oxf) 1991, 34:77-83.

PEACOCK, EE. **Dynamic aspects of collagen biology (part II):** degradation and metabolism. J Surg Res 1967, 7(10):481-497.

PROCKOP, DJ.; KIVIRIKKO, KI.; TUDERMAN, L.; GUZMAN, NA. **The biosynthesis of collagen and its disorders:** first of two parts. N Engl J Med 1979, 301(1):13-23.

\_\_\_\_\_. **The biosynthesis of collagen and its disorders:** second of two parts. N Engl J Med 1979, 301(2):77-85.

PROVONOST, PH.; PARRIS, KH. **Perioperative management of thyroid disease.** Postgrad Med 1995, 98(2):83-98.

REINISCH, JF.; PUCKETT, CL. **Management of radiation wounds.** Surg Clin North Am 1984, 64(4):795-802.

ROUSSELOT, LM.; SLATTERY, JR. **Immediate complications of the large intestine.** Surg Clin North Am 1964, 44(2):397-411.

ROY, AD.; ALLAN, J.; HARDEN, RM. **A follow-up of thyrotoxic patients treated by partial thyroidectomy.** Lancet 1967, 2:684-688.

RUBERG, RL. **Role of nutrition in wound healing.** Surg Clin North Am 1984, 64(4):705-714.

SAITO, I.; ITO, K.; SARUTA, T. **Hypothyroidism as a cause of hypertension.** Hypertension 1983, 5:112-115.

SAVUNEN, TJA.; VILJANTO, JA. **Prediction of wound tensile strength:** an experimental study. Br J Surg 1992, 79:401-403.

SAWIN, CT.; CASTELLI, WP.; HERSHMANN, JM.; McNAMARA, P.; BACHARACH, P. **Thyroid deficiency in the Framingham study.** Arch Intern Med 1985, 145(8):1386-1388.

SCHAFER, RB.; NUTTALL, FQ.; POLLAK, K.; KUIISK, H. **Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer.** Arch Intern Med 1975, 135:843-846.

SHARMA, S.; LONGO, WE.; BANIADAM, B.; VERNAVA, AM. **Colorectal manifestations of endocrine disease.** Dis Colon rectum 1995, 38(3):318-323.

SCHILLING, JA. **Wound healing.** Surg Clin North Am 1976; 56(4):859-874.

SCHROCK, TR.; DEVENNEY, CW.; DUNPHY, JE. **Factors contributing to leakage of colonic anastomoses.** Ann Surg 1973, 177(5):513-518.

SCHWARTZ, SI.; KAPLAN, EL. Tireóide e paratireóide. In: SCHWARTZ, SI.; SHIRES, GT.; SPENCER, FC.; STORER, EH. **Princípios de Cirurgia** 3. ed. (2). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1981, p.1644-1734.

SENDA, Y.; NISHIBU, M.; KAWAI, K.; MIZUKAMI, Y.; HASHIMOTO, T. **Evaluation of type IV collagen with various thyroid disease**. Rinsho Byori 1993, 41:1338-1342.

SHIMIZU, K.; KITAMURA, Y.; NAGAHAMA, M.; CHIN, K.; NATORI, J.; WATANABE, H.; SHOJI, T. **An experimental study on wound healing in hypothyroidism**. J Nippon Med Sch 1993, 60(5):84-85.

SINGER, PA.; COOPER, DS.; LEVY, EG.; LADENSON, PW.; BRAVERMAN, LE.; DANIELS, G.; GREENSPAN, FS.; McDOUGALL, IR.; NIKOLAI, TF. **Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism**. JAMA 1995, 273(10):808-812.

SMITH, TJ.; BAHN, RS.; GORMAN, LA. **Connective tissue, glycoaminoglycans, and diseases of the thyroid**. Endocr Rev 1989, 10(3):366-391.

STERLING, K. **Thyroid hormone actions at the cell level: part 1**. N Engl J Med 1979, 300(3):117-123.

\_\_\_\_\_. **Thyroid hormone action at the cell level: part 2**. N Engl J Med 1979, 300(4):173-177.

STETTEN, MR. **Some aspects of the metabolism of hydroxyproline, studied with the aid of isotopic nitrogen**. J Biol Chem 1949, 181:31-37.

STEVENS, A.; LOWE, J. Respostas teciduais ao dano. In: \_\_\_\_\_. **Patologia**. 1.ed. São Paulo: Manole, 2002, p.35-59.

STEWART, RM.; PAGE, CP. Wounds, bites, and stings. In: FELICIANO, DV.; MOORE, EE.; MATTOX, KL. **Trauma**. 3. ed. Applenton & Lange. Stamford, Connecticut, 1996, p. 917-920.

STROMBERG, BV.; KLEIN, L. **Collagen formation during the healing of colonic anastomosis**. Dis Colon Rectum 1982, 25(4):301-304.

SURKS, MI.; CHOPRA, IJ.; MARIASH, CN.; NICOLOFF, JT.; SOLOMON, DH. **American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders**. JAMA 1990, 263(11):1529-1532.

SWEAT, F.; PUCHTLER, H.; ROSENTHAL, SI.; AUGUSTA, GA. **Sirius Red F3BA as stain for connective tissue**. Arch Pathol 1964, 78:69-72.

TAGART, REB. **Colorectal anastomosis: factors influencing success**. J R Soc Med 1981, 74:111-118.

TALMI, YP.; FINKELSTEIN, Y.; ZOHAR, Y. **Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients.** Ann Otol Rhinol Laryngol 1989, 98:267-268.

TAUBENHAUS, M.; AMROMIN, GD. **The effects of the hypophysis, thyroid, sex steroids, and adrenal cortex upon granulation tissue.** J Lab Clin Med 1950, 36:7-19.

THORNTON, FJ.; BARBUL, A. **Cicatrização no trato gastrintestinal.** Clin Cir Am Norte 1997, 3: 547-570.

TRIMPI, HD.; KHUBCHANDANI, IT.; SHEETS, JA.; STASIK, JJ. **Advances in intestinal anastomosis:** experimental study and an analysis of 984 patients. Dis Colon Rectum 1977, 20(2):107-117.

TUNBRIDGE, WMG.; EVERED, DC.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, PA. **The spectrum of thyroid disease in a community:** the Wickham survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1977, 7:481-493.

VANDERPUMP, MPJ.; TUNBRIDGE, WMG.; FRENCH, JM.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; HASAN, DM.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F.; YOUNG, ET. **The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whyckham survey.** Clin Endocrinol 1995, 43:55-68.

VANDERPUMP, MPJ.; AHLQUIST, JAO.; FRANKLYN, JA.; CLAYTON, RN. **Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism.** Br Med J 1996, 313(7056):539-544.

VRABEC, DP.; HEFFRON, TJ. **Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer.** Ann Otol Laryngol 1981, 90:449-453.

WALKER, WF.; HOMBERGER, DG. **Anatomy and Dissection of Rat.** 3. ed. New York; W.H.Freeman and Company, 1997, p.15-17p.

WAYNFORTH, HB; FLECKNELL, PA. **Experimental and surgical technique in the rat.** 2 ed. New York: Academic Press; 1992, p.311-312.

WEINBERG, AD.; BRENNAN, MD.; GORMAN, CA.; MARSH, HM.; O'FALLON, WM. **Outcome of anesthesia and surgery in hypothyroid patients.** Arch Intern Med 1983; 143(5):893-897.

WHITE, VA.; KUMAGAI, LF. **Perioperative endocrine metabolic considerations.** Med Clin North Am 1979, 63(6):1321-1335.

WIIG, H.; REED, RK.; TENSTAD, O. **Interstitial fluid pressure, composition of interstitium, and interstitial exclusion of albumin in hypothyroid rats.** Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000, 278(5):1627-1639.

WISE, L.; McALISTER, W.; STEIN, T.; SCHUCK, P. **Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines.** Surg Gynecol Obstet 1975, 141:190-194.

WITTE, MB.; BARBUL, A. **Princípios gerais da cicatrização das feridas.** Clin Cir Am Norte 1997, 3:509-527.

ZWILLICH, CW.; PIERSON, DJ.; HOFELDT, FD.; LUFKIN, EG; WEIL, JV. **Ventilatory control in myxedema e hypothyroidism.** N Engl J Med 1975, 292:662-665.

## **REFERÊNCIAS - CONSULTA**

**DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS.** 31. ed. Rio de Janeiro: publicações científicas, 2003/2004, 1234p.

FERREIRA, ABH. **Novo dicionário da língua portuguesa.** Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1975, 1499 p.

GARNIER, M.; DELAMARE, J.; DELAMARE, V.; DELAMARE, T. **Dicionário Andrei de termos de medicina.** 2. ed. São Paulo: Organização Andrei, 2002, 1458 p.

HOUAISS, A.; CARDIM, I. **Webster's. Dicionário inglês-português.** 14. ed. Rio de Janeiro: Record, 2003, 925 p.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1

Resultados dos testes bioquímicos TSH ultra-sensível (micro UI/ml) e Tiroxina total (microgramas/ dL) (método Eletroquimioluminescência autoanalisador/ Elecsys/ Roche); Cálcio ionizado (mmol/L) (método Eletrodo íon seletivo). Os resultados do grupo controle foram adotados como valores de referência.

| GRUPO    | ANIMAL | TSH   | T4   | CÁLCIO IÔNICO |
|----------|--------|-------|------|---------------|
| Controle | 1      | 2,03  | 2,9  | 1,09          |
| Controle | 2      | 1,69  | 3,7  | 1,17          |
| Controle | 3      | 1,31  | 3,5  | 0,96          |
| Controle | 4      | 1,19  | 2,8  | 1,05          |
| Controle | 5      | 2,07  | 2,7  | 1,09          |
| Controle | 6      | 1,82  | 3,4  | 0,93          |
| Controle | 7      | 0,86  | 2,7  | 1,14          |
| Controle | 8      | 2,22  | 3,1  | 1,09          |
| Controle | 9      | 1,9   | 3,3  | 1,06          |
| Controle | 10     | 1,24  | 2,9  | 1,01          |
| Estudo   | 1      | 48,71 | 0,23 | 0,83          |
| Estudo   | 2      | 41,29 | 0,3  | 1,06          |
| Estudo   | 3      | 46,15 | 0,6  | 0,82          |
| Estudo   | 4      | 51,23 | 0,2  | 0,93          |
| Estudo   | 5      | 41,71 | 0,31 | 1,12          |
| Estudo   | 6      | 30,58 | 0,35 | 1,14          |
| Estudo   | 7      | 53,25 | 0,2  | 0,84          |
| Estudo   | 8      | 30,49 | 0,38 | 1,09          |
| Estudo   | 9      | 32,59 | 0,32 | 0,98          |
| Estudo   | 10     | 30,98 | 0,3  | 1,09          |

## ANEXO 2

### Resultados das análises macroscópicas da avaliação da parede e da cavidade abdominal

| GRUPO    | ANIMAL | ABSCESSO PAREDE | LÍQUIDO CAVIDADE | ABSCESSO ABDOMINAL | FERIDA CÓLON | BLOQUEIO SUTURA |
|----------|--------|-----------------|------------------|--------------------|--------------|-----------------|
| Controle | 1      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Controle | 2      | Ausente         | Pequena          | Presente           | Duvidosa     | Grande          |
| Controle | 3      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Controle | 4      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Controle | 5      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Controle | 6      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Duvidosa     | Grande          |
| Controle | 7      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Controle | 8      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Controle | 9      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Controle | 10     | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Estudo   | 1      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Estudo   | 2      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Estudo   | 3      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Estudo   | 4      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Estudo   | 5      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Estudo   | 6      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Estudo   | 7      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Médio           |
| Estudo   | 8      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Estudo   | 9      | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |
| Estudo   | 10     | Ausente         | Pequena          | Ausente            | Boa          | Grande          |

## ANEXO 3

### Resultados dos testes de pressão de ruptura (mm de Hg)

| GRUPO    | ANIMAL | PRESSÃO RUPTURA |
|----------|--------|-----------------|
| Controle | 1      | 150             |
| Controle | 2      | 0               |
| Controle | 3      | 200             |
| Controle | 4      | 180             |
| Controle | 5      | 200             |
| Controle | 6      | 0               |
| Controle | 7      | 140             |
| Controle | 8      | 145             |
| Controle | 9      | 190             |
| Controle | 10     | 145             |
| Estudo   | 1      | 120             |
| Estudo   | 2      | 0               |
| Estudo   | 3      | 60              |
| Estudo   | 4      | 95              |
| Estudo   | 5      | 0               |
| Estudo   | 6      | 140             |
| Estudo   | 7      | 0               |
| Estudo   | 8      | 140             |
| Estudo   | 9      | 60              |
| Estudo   | 10     | 140             |

## ANEXO 4

### Resultados das análises microscópicas com coloração de Hematoxilina-eosina (HE)

| GRUPO    | ANIMAL | crosta | prol ang fib | reepitelização | r corpo est | microabscesso |
|----------|--------|--------|--------------|----------------|-------------|---------------|
| Controle | 1      | 2      | 2            | 2              | 1           | 1             |
| Controle | 2      | 2      | 1            | 1              | 2           | 1             |
| Controle | 3      | 2      | 1            | 1              | 1           | 2             |
| Controle | 4      | 2      | 1            | 1              | 2           | 2             |
| Controle | 5      | 2      | 1            | 1              | 2           | 1             |
| Controle | 6      | 2      | 2            | 2              | 1           | 1             |
| Controle | 7      | 2      | 2            | 2              | 1           | 1             |
| Controle | 8      | 1      | 2            | 1              | 1           | 0             |
| Controle | 9      | 2      | 2            | 1              | 1           | 1             |
| Controle | 10     | 1      | 2            | 2              | 2           | 1             |
| Estudo   | 1      | 0      | 2            | 1              | 2           | 1             |
| Estudo   | 2      | 1      | 2            | 1              | 2           | 2             |
| Estudo   | 3      | 1      | 2            | 1              | 2           | 1             |
| Estudo   | 4      | 2      | 1            | 1              | 1           | 1             |
| Estudo   | 5      | 1      | 2            | 1              | 2           | 1             |
| Estudo   | 6      | 2      | 2            | 1              | 2           | 2             |
| Estudo   | 7      | 0      | 2            | 0              | 2           | 2             |
| Estudo   | 8      | 2      | 2            | 1              | 2           | 2             |
| Estudo   | 9      | 1      | 2            | 1              | 1           | 0             |
| Estudo   | 10     | 2      | 2            | 2              | 1           | 0             |

## ANEXO 5

### Resultados das análises microscópicas com coloração de *Sirius-red*: Área (micra)

| GRUPO    | ANIMAL | área-mean-BS | BI       | BC       | area-sum-BS | BI       | BC       |
|----------|--------|--------------|----------|----------|-------------|----------|----------|
| Controle | 1      | 22080891     | 29539915 | 15383976 | 15453980    | 14710878 | 32921709 |
| Controle | 2      | 18631468     | 32128071 | 33883045 | 98933096    | 81284023 | 21481850 |
| Controle | 3      | 44282448     | 40074093 | 30973801 | 32636162    | 15468160 | 12761206 |
| Controle | 4      | 35845829     | 38585789 | 25078217 | 32010326    | 28090453 | 90030791 |
| Controle | 5      | 22844757     | 20581104 | 20339725 | 30383528    | 71828052 | 78714736 |
| Controle | 6      | 36427437     | 22960459 | 27386005 | 14825967    | 14442129 | 11392578 |
| Controle | 7      | 19982433     | 18063498 | 18082186 | 94317090    | 84898438 | 79199976 |
| Controle | 8      | 21121613     | 18591478 | 28054586 | 15820088    | 13887835 | 16888861 |
| Controle | 9      | 30394739     | 21225445 | 15148834 | 49239478    | 73227783 | 22874739 |
| Controle | 10     | 15960814     | 17532612 | 24808399 | 12720769    | 32610657 | 57059316 |
| Estudo   | 1      | 19511951     | 15941058 | 13304124 | 20877788    | 73010049 | 55877319 |
| Estudo   | 2      | 38859715     | 25613760 | 22443047 | 27240660    | 22821861 | 20355844 |
| Estudo   | 3      | 16282705     | 19509909 | 17107841 | 74086284    | 11666926 | 53376465 |
| Estudo   | 4      | 21599934     | 16359495 | 18380779 | 42551870    | 39099194 | 45768140 |
| Estudo   | 5      | 18876671     | 20345234 | 18572411 | 13251423    | 12369902 | 72618120 |
| Estudo   | 6      | 14073915     | 18231607 | 22779110 | 28007092    | 54147876 | 39180068 |
| Estudo   | 7      | 32905842     | 26328413 | 29204296 | 14346947    | 52393545 | 63081279 |
| Estudo   | 8      | 18758320     | 15009657 | 27883780 | 55149458    | 24765933 | 14081309 |
| Estudo   | 9      | 31616802     | 36541531 | 36111814 | 16914990    | 17759184 | 15290212 |
| Estudo   | 10     | 29148943     | 28817091 | 25882702 | 14924259    | 13601667 | 12061340 |

## ANEXO 6

### Resultados das análises microscópicas com coloração *Sirius-red*: Densidade

| GRUPO    | ANIMAL | dens-mean-BS | BI         | BC         | dens-sum-BS | BI       | BC       |
|----------|--------|--------------|------------|------------|-------------|----------|----------|
| Controle | 1      | 0,3123647    | 0,19567642 | 0,322875   | 77154076    | 97446854 | 69095261 |
| Controle | 2      | 0,16567531   | 0,19589327 | 0,19698703 | 87973595    | 49560997 | 12488978 |
| Controle | 3      | 0,24964637   | 0,23737852 | 0,33509749 | 18398936    | 91628113 | 13806017 |
| Controle | 4      | 0,200871     | 0,13689089 | 0,209171   | 17937688    | 99656563 | 75091965 |
| Controle | 5      | 0,30075705   | 0,220777   | 0,23422417 | 40000687    | 77051010 | 90644760 |
| Controle | 6      | 0,264417     | 0,26241273 | 0,33076265 | 10761765    | 16505760 | 13759726 |
| Controle | 7      | 0,2860755    | 0,32375813 | 0,33428192 | 13502763    | 15216632 | 14641548 |
| Controle | 8      | 0,27993637   | 0,298962   | 0,22995821 | 20967233    | 22332480 | 13843484 |
| Controle | 9      | 0,33625484   | 0,22187091 | 0,33678222 | 54473282    | 76545464 | 50854115 |
| Controle | 10     | 0,40966594   | 0,344365   | 0,36240622 | 32650375    | 64051979 | 83353432 |
| Estudo   | 1      | 0,23541926   | 0,2684072  | 0,25488153 | 25189861    | 12293049 | 10705024 |
| Estudo   | 2      | 0,162649     | 0,181158   | 0,117451   | 11401717    | 16141170 | 10652765 |
| Estudo   | 3      | 0,11477832   | 0,15363662 | 0,24306056 | 52224133    | 91874702 | 75834892 |
| Estudo   | 4      | 0,23666653   | 0,26291394 | 0,21988297 | 46623306    | 62836433 | 54750858 |
| Estudo   | 5      | 0,17755082   | 0,15513137 | 0,14851557 | 12464068    | 94319870 | 58069584 |
| Estudo   | 6      | 0,2618739    | 0,22205679 | 0,11794779 | 52112904    | 65950867 | 20287022 |
| Estudo   | 7      | 0,166344     | 0,21005949 | 0,1608192  | 72526108    | 41801834 | 34736950 |
| Estudo   | 8      | 0,19792584   | 0,2373431  | 0,14689919 | 58190197    | 39161610 | 74184090 |
| Estudo   | 9      | 0,191817     | 0,26636273 | 0,2580885  | 10262189    | 12945229 | 10980640 |
| Estudo   | 10     | 0,26201463   | 0,286412   | 0,217916   | 13415149    | 13518536 | 10154894 |

## ANEXO 7

### Resultados das análises microscópicas com coloração de *Sirius-red*: quantificação de colágeno do tipo I e do tipo III (%) e área de colágeno tipo I e III (micra)

| Variável                | Grupo    | n  | Mínimo  | Máximo   | Média   | Desvio padrão | Valor de p |
|-------------------------|----------|----|---------|----------|---------|---------------|------------|
| % Colágeno I BS         | Controle | 10 | 35,62   | 64,69    | 49,15   | 9,41          | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 1,08    | 15,74    | 8,52    | 5,53          |            |
| % Colágeno I BC         | Controle | 10 | 23,59   | 60,55    | 41,19   | 12,52         | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 2,19    | 16,07    | 7,92    | 3,84          |            |
| % Colágeno I BI         | Controle | 10 | 23,51   | 61,93    | 42,31   | 13,80         | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 3,16    | 16,48    | 9,18    | 4,78          |            |
| % Colágeno I médio      | Controle | 10 | 31,36   | 60,75    | 44,22   | 9,68          | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 4,22    | 12,79    | 8,54    | 2,77          |            |
| % Colágeno III BS       | Controle | 10 | 35,31   | 64,38    | 50,85   | 9,41          | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 84,26   | 98,92    | 91,48   | 5,53          |            |
| % Colágeno III BC       | Controle | 10 | 39,45   | 76,41    | 58,81   | 12,52         | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 83,93   | 97,81    | 92,08   | 3,84          |            |
| % Colágeno III BI       | Controle | 10 | 38,07   | 76,49    | 57,69   | 13,80         | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 83,52   | 96,84    | 90,82   | 4,78          |            |
| % Colágeno III médio    | Controle | 10 | 39,25   | 68,64    | 55,78   | 9,68          | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 87,21   | 95,78    | 91,46   | 2,77          |            |
| Área Colágeno I BS      | Controle | 10 | 4984,29 | 10467,51 | 7377,40 | 1717,56       | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 26,56   | 1957,76  | 560,76  | 599,47        |            |
| Área Colágeno I BC      | Controle | 10 | 3555,32 | 7369,44  | 5637,00 | 1402,76       | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 5,58    | 1878,75  | 577,00  | 550,35        |            |
| Área Colágeno I BI      | Controle | 10 | 3354,38 | 11253,29 | 6273,23 | 2317,14       | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 94,56   | 1808,45  | 620,11  | 475,95        |            |
| Área Colágeno I médio   | Controle | 10 | 4708,91 | 8982,78  | 6429,21 | 1260,92       | <0,0001    |
|                         | Estudo   | 10 | 182,69  | 872,40   | 585,96  | 230,10        |            |
| Área Colágeno III BS    | Controle | 10 | 3735,73 | 12121,68 | 7918,32 | 2815,04       | 0,1903     |
|                         | Estudo   | 10 | 926,69  | 12725,75 | 5731,39 | 3815,92       |            |
| Área Colágeno III BC    | Controle | 10 | 4727,99 | 12804,13 | 8365,05 | 2612,23       | 0,0753     |
|                         | Estudo   | 10 | 86,28   | 15975,61 | 6165,90 | 4252,15       |            |
| Área Colágeno III BI    | Controle | 10 | 4648,36 | 19180,07 | 9198,79 | 4573,12       | 0,1051     |
|                         | Estudo   | 10 | 2897,14 | 9360,79  | 5879,31 | 2420,60       |            |
| Área Colágeno III médio | Controle | 10 | 4465,67 | 12838,97 | 0,0630  | 2861,66       | 0,0630     |
|                         | Estudo   | 10 | 2842,10 | 9618,13  | 5925,53 | 2299,91       |            |

Observação: os valores de p dos testes correspondentes ao % Colágeno III é o mesmo que para o % Colágeno I, pois são valores complementares (a soma é igual a 100%).

# Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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