

TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE TIREOIDE EM TECIDO ADIPOSOS BRANCO. ESTUDO EXPERIMENTAL

AUTOLOGOUS THYROID TRANSPLANTATION IN WHITE ADIPOSE TISSUE. EXPERIMENTAL STUDY

Marcel Vasconcellos, Daniela Gomes de Araujo, Gabriela Cascardo Cernadela Azeredo, Gabrielly Teixeira da Silva de Moraes, Izabella Rebelo Vieira, Juliana Machareth da Silva Pimentel Barbosa, Rafael Diniz Stein, Yuri de Moura Brandão, Yan Cesar Moreira, Gabriel do Couto Tavares, Geovana Mangia Pacheco

RESUMO

O estudo objetivou avaliar a viabilidade e funcionalidade do autotransplante tireoidiano em tecido adiposo branco subcutâneo. O pesquisa foi aprovada pela CEUA/UNIFESO sob o n.º 509/19 para uso de 10 ratos (*Rattus norvegicus*), Wistar, machos, com idade de três meses e peso de 300 ± 22 g. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em Grupo Controle (GC, n = 5), sem procedimento cirúrgico e colheita de sangue para determinação das concentrações séricas de T3 total, T4 livre e TSH aos 120 dias, e Grupo Transplantado (GT, n = 5), tireoidectomia total, seguida do implante autólogo imediato e avaliação hormonal similar ao GC. Após 120 dias, procedeu-se aos exames histológicos. Embora aos 40 dias tenha sido observada neovascularização no sítio do implante, ao final do período experimental, a histologia revelou esteatite linfoplasmocitária, fibrose e ausência do tecido implantado. Os valores hormonais no GT, demonstraram redução significativa das concentrações de T4L, T3 total e aumento do hormônio hipofisário TSH, quando comparados ao GC ($p < 0,05$). O resultado evidenciou falha terapêutica e hipotireoidismo nos animais do GT. Embora o tecido adiposo branco esteja associado a produção de fatores pró-angiogênicos, este sítio não sugeriu ser suficiente em manter o controle homeostático do implante.

Palavras-chave: Tireoidectomia total; Transplante autólogo; Ratos Wistar.

ABSTRACT

The study aimed to evaluate the feasibility and functionality of thyroid autotransplantation in subcutaneous white adipose tissue. The research was approved by CEUA/UNIFESO under No. 509/19 for the use of 10 male rats (*Rattus norvegicus*), Wistar, aged three months and weighing 300 ± 22 g. The animals were randomly distributed into a Control Group (CG, n = 5), without surgical procedure and blood collection for determination of serum concentrations of total T3, free T4 and TSH at 120 days, and Transplanted Group (TG, n = 5), total thyroidectomy, followed by immediate autologous implant and hormonal evaluation similar to GC. After 120 days, histological examinations were performed. Although at 40 days neovascularization was observed at the implant site, at the end of the experimental period, histology revealed lymphoplasmacytic steatitis, fibrosis and absence of implanted tissue. Hormonal values in the TG showed a significant reduction in the concentrations of T4L, total T3 and an increase in the pituitary hormone TSH, when compared to the CG ($p < 0.05$). The result showed therapeutic failure and hypothyroidism in TG animals. Although white adipose tissue is associated with the production of pro-angiogenic factors, this site was not suggested to be sufficient to maintain homeostatic control of the implant.

Keywords: Total thyroidectomy; Autologous transplantation; Wistar rats.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo pós-operatório pode resultar do tratamento da doença de Basedow-Graves, dos bócios multinodulares tóxico e atóxico, ou mesmo por iatrogenias.

O tratamento padrão com levotiroxina sódica (L-T4), geralmente está associado a perda da qualidade de vida do paciente à exemplo da insônia, cefaleia, hiperatividade, tremores, emagrecimento, distúrbios cardiovasculares, entre outros.³⁹

O autotransplante da tireoide tem o potencial de agregar potencial terapêutico as opções que os cirurgiões já dispõem para prevenir ou tratar tal condição, e desse modo, a busca por sítios de implante pouco invasivos, viáveis e de baixo risco, justificam sua investigação.²⁶

No que tange o tecido adiposo, este localiza-se em dois compartimentos principais: subcutâneo e visceral, além de depósitos adiposos especializados como linfonodos, adipócitos mamários e células progenitoras da medula óssea. Considerando que a especialização fisiológica e heterogeneidade de células adiposas varia com sua localização, o tecido adiposo pode ser classificado em tecido adiposo marrom (TAM) e tecido adiposo branco (TAB). O TAB possui distribuição generalizada pelo organismo, envolvendo, ou mesmo se infiltrando, por quase toda a região subcutânea, além de órgãos e vísceras ocas da cavidade abdominal ou do mediastino e por diversos grupamentos musculares para os quais oferece proteção mecânica, amenizando o impacto de choques e permitindo um adequado deslizamento de feixes musculares, sem comprometer a sua integridade funcional.⁶ O TAB é capaz de secretar proteínas bioativas, denominadas adipocinas. A estrutura proteica, assim como a função fisiológica das adipocinas é altamente variável e abrange proteínas envolvidas na angiogênese, à exemplo do fator de crescimento endotelial vascular, VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).¹²

Entre as principais adipocinas, destaca-se a leptina que apresenta efeito angiogênico, constatado pela formação de tubos capilares *in vitro*, a partir da estimulação de células endoteliais, aumentando a proliferação celular.^{1,6}

Quanto ao implante autólogo de tecido tireoidiano, ensaios clínico-cirúrgicos e estudos experimentais realizaram o procedimento em sítios como a musculatura esquelética da região cervical, do antebraço, da coxa e da bainha do reto; espaço pré-peritoneal, regiões intra-abdominal (subserosa do estômago, omento maior, capsular ou subcapsular renal) e extracavitária (testículos); córtex cerebral e medula óssea; olho; mucosa jugal e lúmen vascular.^{7,9,11,13,22,27,31,35,36,39}

Embora em sua maioria os resultados se mostrem favoráveis, o critério de escolha da topografia para o implante autólogo, deve atender ao requisito de ser um procedimento operatório pouco invasivo e de baixo risco.

REVISÃO DE LITERATURA

Em estudo anterior³⁴, foi realizada uma pesquisa sobre o tema, com revisão de dados da literatura em artigos indexados.

Utilizou-se as bases de dados do MEDLINE/PubMed®, do Instituto Nacional de Saúde Americano (*National Institutes of Health*); Cochrane/Revisão Sistemática (*Cochrane Library*); SciELO (*Scientific Electronic Library Online*)- Lilacs; Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior); Google Acadêmico; Embase e Science Direct.

Foram escolhidos os seguintes descritores médicos da língua inglesa associados aos operadores booleanos (AND, OR): “*autotransplantation*”, “*thyroid*”, “*total thyroidectomy*”, “*thyroid autograft*”.

A busca resultou em 33 publicações, e destas, 20 estudos experimentais e 13 ensaios clínicos-cirúrgicos (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Estudos experimentais (n = 20)

Autor(es); ano	Espécie e tamanho da amostra (n)	Tipo e local de implante	Técnica operatória, momento do implante	Descrição de resultados
Hesselberg (1915)	Cobaias (n = 75)	Autólogo / Homólogo, tecido subcutâneo abdominal	Tireoidectomia total, implante imediato ou preservado em sol. de Zenker	Caracterização de três estágios histológicos. Melhor vascularização nos autólogos
Hesselberg & Loeb (1929)	Cobaias (n = 15)	Autólogo, sem descrição	Tireoidectomia total e subtotal, sem descrição	Presença de mitoses em até 16 dias após a enxertia
Brawnvald & Hufnagel, 1958	Coelhos, sem descrição	Autólogo, cápsula renal, subserosa do estômago e bainha do reto	Sem descrição	Sem descrição
Shorter, 1963	Cães (n = 8)	Autólogo, córtex cerebral	Tireoidectomia total, criopreservação por 14 dias	16% viabilidade histológica aos 45 dias, e 34% aos 60 dias
Chernozemski & Christov, 1967	Cobaias, sem descrição	Autólogo/Homólogo, mucosa jugal, olhos, cérebro e testículos	Sem descrição	100% funcional no autólogo; No homólogo: necessário uso de corticosteroides
Nagamine, 1968	Cães (n = 100)	Autólogo, anastomose microvascular; região da virilha e pescoço	Tireoidectomia total, implante imediato	58% funcionais. Os implantes foram avaliados por meio da administração exógena de TSH
Yamane & Kamba, 1970	Sem descrição	Autólogo, medula ósea, lúmen vascular	Sem descrição	Sem descrição
Raaf e cols. 1976	Ratos (n = 35)	Isoenxerto / Homólogo, cultura <i>in vitro</i> ou imediato; cápsula renal, músc. isquiotibial	Tireoidectomia total, implante imediato ou preservado por 14 dias	Funcional por 30 dias seguido de rejeição (mais rápida nos imediatamente transplantados)
Yoskizaki, 1984	Ratos, sem descrição	Homólogo, cultura <i>in vitro</i> , abaixo da cápsula renal	Tireoidectomia total, implante imediato ou preservado por 8, 16, 24h	Rejeição aos 35 dias em 65% dos enxertos homólogos
Shimizu e cols. 1996	Ratos, sem descrição	Autólogo, espaço subcapsular renal, musculatura	Tireoidectomia subtotal, implante imediato	Funcional entre 45 – 60 dias
Mota e cols. 1999	Ratos (n = 52)	Autólogo, mesentério, ovários, músculo esternocleidomastoideo	Tireoidectomia subtotal com implante imediato e após 30 dias, tireoidectomia total	Arquitetura folicular preservada
Pasteur e cols. 1999	Suínos, sem descrição	Sem descrição, cultura <i>in vitro</i>	Sem descrição, preservado (cultura, 30 dias)	Funcional entre 5 - 10 dias
Papaziogas e cols. 2002	Coelhos (n = 38)	Autólogo, músculo quadríceps femoral, reto abdominal e sacrodorsal	Tireoidectomia total; implante imediato	100% viabilidade funcional e histológica aos 60 dias
Mota e cols. 2004	Ratos (n = 42)	Autólogo, mesentério	Tireoidectomia subtotal com implante imediato e após 10 dias, tireoidectomia total	As arquiteturas morfológica e ultraestrutura foram preservadas
Charous e cols. 2004	Camundongos, sem descrição	Autólogo, músculo esternocleidomastoideo e tecido subcutâneo	Tireoidectomia total, implante imediato	Viabilidade funcional e histológica entre 21 - 30 dias
Gál e cols. 2005	Cães (n = 12)	Autólogo, omento maior e músculo esternocleidomastoideo	Tireoidectomia total, criopreservação e implante	Viabilidade histológica e funcional aos 30 dias
Dobrinja e cols. 2008	Ratos (n = 60)	Autólogo, cultura <i>in vitro</i> , músculo reto abdominal	Tireoidectomia total, implante imediato ou preservado por 1, 7, 14 dias	70% funcionais
Karaman e cols. 2011	Cobaias (n = 24)	Autólogo / Homólogo, mucosa jugal	Tireoidectomia total, implante imediato	100% viabilidade histológica e funcional aos 60 dias (autólogo e heterólogo)
Yüce e cols. 2014	Coelhos (n = 12)	Autólogo, músculo quadríceps femoral	Tireoidectomia total, implante imediato ou criopreservado após 60 dias	Funcional para o implante imediato. Hipotireoidismo para o criopreservado
Vasconcellos e cols. 2021	Ratos (n = 32)	Autólogo, músculo bíceps femoral	Tireoidectomia total, implante criopreservado após 7 dias	Viabilidade e funcionalidade em 100% dos animais na 14ª semana

 Fonte: Vasconcellos M, et al., 2021.³⁴

Tabela 2. Ensaios clínico-cirúrgicos em *anima nobile* (n = 13)

Autor(es); ano	Tipo, local do implante e tamanho da amostra (n)	Técnica operatória, momento do implante	Tempo de avaliação pós-operatória	Doença prévia	Descrição de resultados
Swan e cols. 1952	Autólogo, músculo reto abdominal (n = 1)	Tireoidectomia total, implante imediato	Sem descrição	Tireoide lingual	Falha terapêutica
Swan e cols. 1967	Autólogo, músculo reto abdominal (n = 1)	Tireoidectomia total, implante imediato	12 anos	Tireoide lingual	Falha terapêutica
Pushkar ¹ e cols. 1984	Autólogo, sem descrição	Sem descrição, criopreservação por 4 a 12 meses	18 meses	Sem descrição	Eficaz; Sem descrição
Okamoto e cols. 1990	Autólogo, músculo esternocleidomastoideo (n = 5)	Tireoidectomia subtotal, implante imediato	2 - 7 anos	Graves	80% funcionais
Shimizu e cols. 1991	Autólogo, sem descrição (n = 1)	Tireoidectomia total, implante criopreservado sem descrição	Sem descrição	Graves	Sem descrição
Sheverdin, 1992	Autólogo (n = 246)	Tireoidectomia total, sem descrição	6 meses	Tireotoxicose; descrição incompleta	97% funcionais
Minuto e cols. 1995	Autólogo, músculo reto abdominal e espaço pré-peritoneal (n = 1)	Tireoidectomia subtotal, implante imediato	37 anos	Tireoide lingual	100% funcionais; Falha terapêutica no espaço pré-peritoneal
Shimizu e cols. 2002	Autólogo, músculo do antebraço (n = 4)	Tireoidectomia subtotal, criopreservação por 1,9; 2,6; 2,8; 3,5 anos	2 a 7 anos	Graves	75% funcionais
Roy e cols. 2003	Autólogo, músculo esternocleidomastoideo (n = 15)	Tireoidectomia subtotal, implante imediato	6 meses	7 Graves, 6 bóciós multinodulares atóxicos, 2 bóciós multinodulares tóxicos	45% funcionais à captação isotópica
Saleh, 2016	Autólogo, músculo reto da coxa (emulsão), (n = 20)	Tireoidectomia total, implante-imediato	2, 4, 6, 8, 10, e 12 meses	13 bóciós multinodulares atóxicos, 4 Graves, 3 bóciós multinodulares tóxicos	Graus variáveis de função aos 12 meses
Sakr e cols. 2018	Autólogo, intramuscular (n = 20)	Tireoidectomia total, implante imediato	12 meses	Sem descrição	33% funcionais
Mohsen e cols. 2017	Autólogo, músculo reto da coxa (emulsão), (5 g, n = 12; 10 g, n = 28)	Tireoidectomia total, implante imediato	2, 6, 12 meses	Bócio multinodular atóxico	T3 = 91 - 100%, T4 = 85%, TSH elevado aos 12 meses
Gamal e cols. 2019	Autólogo, músculo esternocleidomastoideo (n = 30)	Tireoidectomia total, implante imediato	1, 3, 6, 9 e 12 meses	16 bóciós nodulares simples, 8 bóciós nodulares tóxicos, 4 Graves, 2 Tireoidites de Hashimoto	86% funcionais em 15 pacientes avaliados

 Fonte: Vasconcellos M, et al., 2021.³⁴

OBJETIVOS

Objetivo geral

O estudo objetivou avaliar a viabilidade e funcionalidade do autotransplante tireoideano em tecido adiposo branco subcutâneo.

Objetivos específicos

Capacitar o corpo discente na busca em bases de dados;

Promover o desenvolvimento cognitivo e motor dos alunos em técnicas operatórias;

Desenvolver a metodologia e pensamento científico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Caracterização da amostra e desenho do estudo experimental

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIFESO),

em 9 de agosto de 2019, sob o n.º de referência 509/19, e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, bem como em conformidade com os princípios adotados internacionalmente, sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

Caracterização da amostra

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados dez ratos (*Rattus norvegicus*, *Rodentia mammalia* – Berkenhaout, 1769), da linhagem Wistar, machos, com idade de 3 meses e peso médio de 300 ± 22 g, mantidos sob ciclo circadiano, controle de temperatura (22 ± 2 °C), umidade relativa do ar ($55 \pm 5\%$), além de cuidados padronizados de alimentação e higiene na Instalação de Ciência Animal do UNIFESO.

Desenho do estudo experimental

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, em dois grupos: I) Grupo Controle (GC, n = 5), sem procedimento cirúrgico e colheita de sangue por punção jugular para determinação da concentração sérica de T3 total, T4 livre e TSH aos 120 dias. II) Grupo Transplantado (GT, n = 5), tireoidectomia total, seguida de implante em tecido adiposo subcutâneo na região inguinal esquerda, e colheita de sangue por punção jugular para determinação da concentração sérica de T3 total, T4 livre e TSH, aos 120 dias.

Técnica operatória de tireoidectomia total seguida do enxerto subcutâneo

O procedimento de tireoidectomia total foi realizado na Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, localizada no Campus Quinta do Paraíso, Teresópolis, RJ.

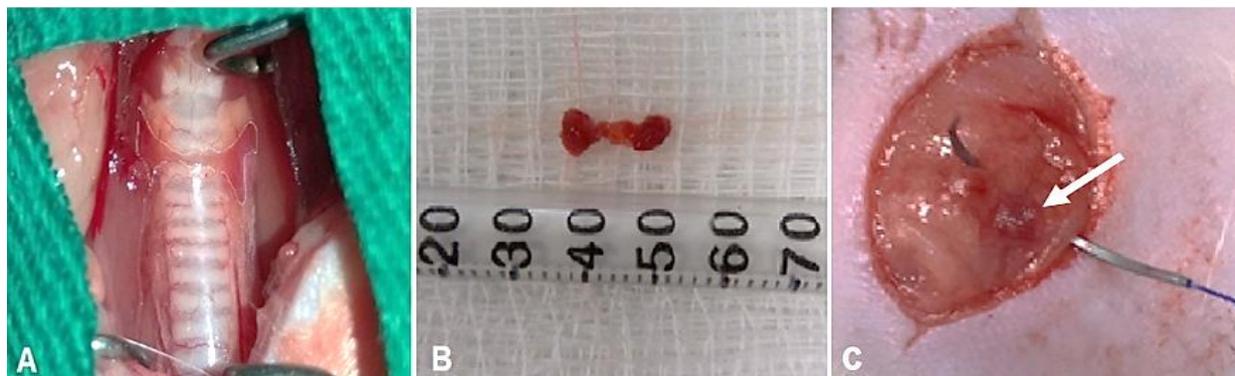
Os animais do GT foram submetidos a procedimento anestésico com solução composta por 100 mg/kg de cloridrato de cetamina a 10% (Vetaset®) e 10 mg/kg de cloridrato de xilazina a 2% (Virbaxyl®), aplicada por via intraperitoneal, no quadrante abdominal inferior direito.

Em seguida, realizou-se a tricotomia da região infrahióidea, e após cuidados de assepsia e antisepsia com solução degermante de digluconato de clorexidina a 2% (Riohex®), foi infiltrada na pele e no tecido subcutâneo da área a ser incisada, 5 mg/kg de cloridrato de lidocaína a 2% (Lidovet®).

Após uma incisão cutânea longitudinal de cerca de 3 cm na região cervical ventral, com divulsão do tecido subcutâneo, e exposição dos músculos esternomastóideo e esternohióideo, o tecido muscular ao longo da linha mediana foi seccionado, e visibilizadas e individualizadas a traqueia, glândula tireoide, vasos e nervos recorrentes (Figura 1A).

Procedeu-se à dissecação meticulosa da glândula tireoide, e após sua exérese (Figura 1B), foi procedida a sutura do plano muscular em padrão simples contínuo com fio absorvível de Vicryl™ 4-0 (Ethicon®), e sutura em plano único da fáscia e da pele, em pontos simples interrompidos com mononáilon 3-0 (Technofio®).

Após a exérese da glândula, o lobo esquerdo foi seccionado, imerso em solução de cloreto de sódio a 0,9% e implantado no tecido adiposo subcutâneo localizado na região inguinal esquerda, por meio de uma incisão longitudinal de cerca de 1 cm (Figura 1C). Uma sutura com Vicryl™ 4-0 (Ethicon®) marcou o local do implante, seguido da síntese cirúrgica.

Figura 1. Tireoidectomia total e implante

A) Topografia da tireoide entre o 2º e 3º anéis traqueais. B) Comprimento da glândula tireoide de *Rattus norvegicus* (± 10 mm). C) Lobo tireoidiano (seta branca) em tecido adiposo na região inguinal. Fonte: Autores.

Após o procedimento, os animais foram alojados em sala silenciosa, com baixa luminosidade e permaneceram aquecidos por lâmpada infravermelha e colchão térmico a 37 °C, até a completa recuperação anestésica. A analgesia pós-operatória consistiu na administração de 1 mg/kg de cloridrato de tramadol a 2% (Cronidor®) por via intraperitoneal e de 30 mg/kg de ibuprofeno oral (Alivium®), durante cinco dias, diluído na água do bebedouro. Efetuaram-se, diariamente, a inspeção e a limpeza da ferida cirúrgica.

Determinação das concentrações séricas de T3 total (triiodotironina), T4L (tiroxina livre), TSH (Hormônio tireotrófico)

Aos 120 dias, os animais foram pesados (Tabela 1) e anestesiados. Procedeu-se a tricotomia e antisepsia com solução degermante de digluconato de clorexidina (Riohex a 2%®), seguida de punção cardíaca, com uso de seringa de 3 ml e agulha descartável 24G BD®.

As amostras foram colhidas pela manhã, no mesmo horário, contendo 2 ml de sangue em tubos a vácuo (tubos Vacuette®, Greiner Bio-One). Os tubos contendo soro, uma vez identificados, foram enviados sob refrigeração (5 ± 3 °C) para análise laboratorial.

Foram determinadas as concentrações séricas de T3 total (nmol/L), T4 livre (pmol/L)

e TSH (mUI/L) pelo método de quimioluminescência, e os valores expressos segundo o Sistema Internacional de Unidades.

Exames histológicos

Após a indução do óbito aos 120 dias, foi realizada a colheita do lobo tireoidiano implantado e sua fixação em formaldeído a 10% por 48 horas. Procedimento similar foi realizado nos animais do Grupo Controle. As amostras obtidas foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E), e analisadas sob microscopia óptica com magnificação de 400x. A preparação e análise do material foi realizada por laboratório particular (TECSA®, MG, BR).

Análise estatística dos dados

A análise estatística foi realizada por meio do programa estatístico SPSS versão 22.0® (Belmont, CA, EUA). Para comparar as médias entre os grupos estudados, utilizou-se a análise de variância (ANOVA). No teste foi estabelecido um intervalo de confiança de 95% (IC = 95%) e grau de significância estatística de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Aos 120 dias do experimento, os animais de ambos os grupos foram pesados (Tabela 1).

Tabela 1. Peso corporal (g)

	GC média ± DP	GT média ± DP
t = 0	300 ± 22	300 ± 22
D120	570 ± 15	620 ± 20

DP = Desvio-padrão da média. Fonte: Autores.

Não se observou diferença significativa no peso dos animais do GT, quando comparados ao GC ($p > 0,05$).

No GT, os animais se tornaram letárgicos e com pelos eriçados. Em um animal, foi observada redução de peso corporal e óbito sem causa definida, aos 40 dias do experimento.

As concentrações hormonais ao final do período experimental, encontram-se expressas na tabela 2.

Tabela 2. Concentrações séricas hormonais

	GC média ± DP	GT média ± DP
T3 total (nmol/L)	0,95 ± 0,02	0,66 ± 0,08*
T4 livre (pmol/L)	29,42 ± 3,17	11,04 ± 2,35*
TSH (mUI/L)	18,64 ± 1,99	37,76 ± 4,08*

DP = Desvio-padrão da média. * $p < 0,05$. Fonte: Autores.

Na análise de variância ANOVA foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias das variáveis do GC *versus* as do GT (* $p < 0,05$).

Quando comparado aos valores séricos obtidos no Grupo Controle, o GT demonstrou redução significativa das concentrações de T4L e T3 total e elevação do hormônio hipofisário TSH, evidenciando falha terapêutica e hipotireoidismo nos animais.

A figura 2 ilustra o exame macroscópico do implante em D40, de animal do GT que veio à óbito, evidenciando neovascularização.

Figura 2. Exérese do implante aos 40 dias

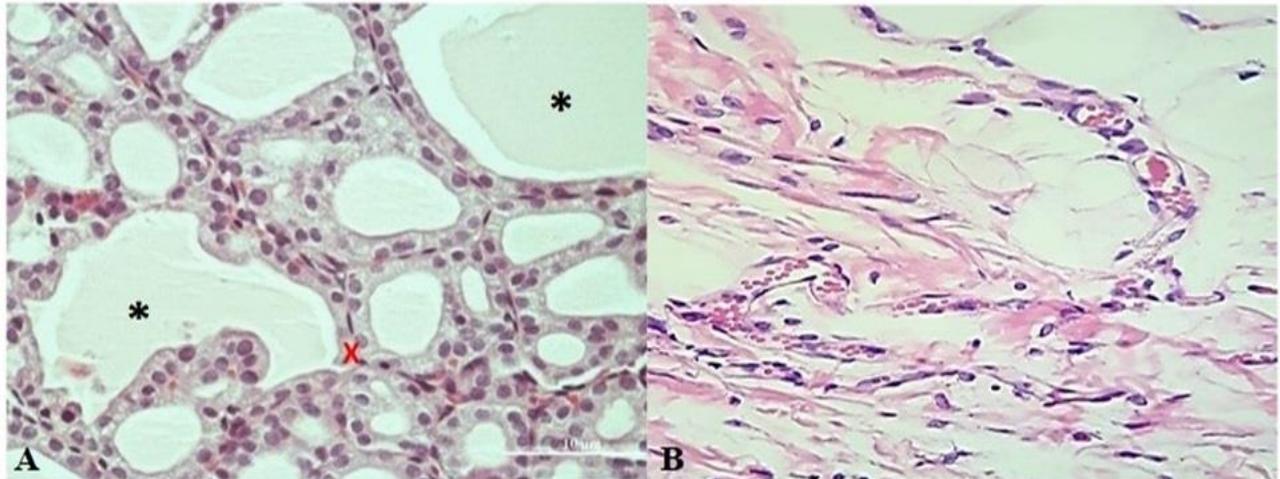


Observa-se uma fina cápsula de tecido conjuntivo (X). O lobo tireoidiano (+) mostrou neovascularização (seta) no tecido adiposo (*). Fonte: Autores.

O exame histológico da glândula tireoide dos animais do GC evidenciou padrão compatível com a normalidade (Figura 3A).

Em relação ao GT, os achados histopatológicos foram de esteatite linfoplasmocitária discreta, fibrose e ausência do tecido tireoidiano no sítio do implante (Figura 3B).

Figura 3. Exame histológico do GC e do GT aos 120 dias



A) No GC foi possível observar folículos tireoidianos íntegros, constituídos por uma camada epitelial simples (X), cujo conteúdo se encontrava preenchido por coloide (*). B) No GT, os cortes histológicos revelam tecido adiposo com proliferação fibrocolagenosa multifocal moderada associada a neovascularização. Nota-se ainda infiltrado inflamatório multifocal discreto composto por linfócitos típicos, plasmócitos e ocasionais macrófagos. Há congestão vascular. Tecido muscular com morfologia típica e sem alterações. Tecido tireoidiano ausente. Os achados histopatológicos são compatíveis com esteatite linfoplasmocitária discreta e fibrose. H&E, magnificações de 400x. Barra de escala = 10 µm. Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

Entre os estudos experimentais que utilizaram a tireoidectomia total seguida do implante imediato em tecido subcutâneo, apenas os trabalhos de Hesselberg, 1915⁹ e Nagamine, 1968¹⁷, foram encontrados.

O estudo de Hesselberg⁹ caracterizou três estágios histológicos, após implantes de tecido tireoidiano em cobaias (*Cavia porcellus*). Os implantes foram analisados diariamente por 52 dias. A autora descreveu que no segundo estágio (por volta do 30º dia), os implantes encontravam-se envoltos por uma fina camada de tecido conjuntivo, corroborando com o descrito na figura 2.

Em 1968, Nagamine¹⁷, num estudo com 100 cães (*Canis lupus familiaris*), obteve 58% de funcionalidade dos enxertos aos 60 dias, com uso de anastomoses microvasculares. No entanto, o autor utilizou técnica operatória diferente do presente trabalho.

No que se refere aos ensaios clínico-cirúrgicos, Minuto et al. (1995)¹³, relataram falha terapêutica do implante tireoidiano em topografia pré-peritoneal de uma paciente, embora quatro fragmentos implantados no músculos abdominais tenham permanecido viáveis.

Vale lembrar, que a metodologia utilizada nos diversos estudos experimentais e ensaios clínico-cirúrgicos pesquisados, foi diversa, o que impediu uma análise comparativa no que tange a eficácia do procedimento.

No que tange à técnica operatória asséptica de tireoidectomia total utilizada, esta logrou sucesso, haja vista a ausência de seroma, hematoma ou deiscência de sutura no pós-operatório, além da ausência de evidências clínicas de hipocalcemia, tais como convulsões, tetania, tremores etc., atestando normocalcemia e integridade estrutural das glândulas paratireóides.

Embora aos 40 dias do período experimental, tenha ocorrido um óbito sem

causa conhecida, o implante após sua exérese, mostrou intensa neovascularização (Figura 2).

Conjectura-se que o efeito pró-angiogênico da leptina observado *in vitro*, e consequente formação de capilares citada por Braga, 2014¹, não sugeriu ser suficiente no estudo *in vivo*. Fonseca-Alaniz et al. (2007)⁶ aventaram que os hormônios tireoidianos, entre outros, podem reduzir as concentrações teciduais dessa proteína.

Ao final do período experimental os animais do GT, contavam com sete meses de idade e obesos devido, em parte, à idade, ao consumo alimentar *ad libitum* e ao estado de hipotireoidismo, o que nos pareceu sugerir um número maior de adipócitos e atividade de proteínas envolvidas com a angiogênese e proliferação celular.

No entanto, aos 120 dias observou-se no exame histológico, esteatite linfoplasmocitária, ausência do tecido tireoidiano implantado e infiltrado linfoplasmocitário, característicos de um processo inflamatório crônico.

Ao final do experimento, os valores séricos hormonais do GT, quando comparados ao GC, demonstraram redução estatisticamente significativa da concentração de T4L e T3 total, assim como houve aumento do hormônio hipofisário TSH ($p < 0,05$), evidenciando falha terapêutica e hipotireoidismo nos animais transplantados.

Em estudo anterior³⁵, verificou-se não haver diferenças estatisticamente significantes entre as concentrações séricas hormonais dos animais do GC em $t = 0$ e ao final do período experimental. Desse modo, optou-se por realizar apenas uma única colheita de sangue aos 120 dias, reduzindo o estresse da contenção.

Podemos atribuir algumas limitações ao estudo, tal como o tamanho amostral reduzido, o que fez com que os resultados não refletissem necessariamente o total da população estudada. Não obstante, o estudo sugere uma investigação adicional acerca do

papel das adiponectinas no tecido subcutâneo, sua atividade pró-angiogênica e ação antagônica com hormônios tireoidianos.

Por sua vez, a divulgação de resultados negativos, reduz o viés de publicação, além de promover uma formação ética e científica dos acadêmicos.

Quanto à formação científica discente, as experiências desenvolvidas e adquiridas na Instalação de Ciência Animal do UNIFESO, proporcionaram a possibilidade de vivenciar em sua plenitude, os três pilares da universidade (ensino, pesquisa e extensão)³⁷, por meio da participação em encontros presenciais, eventos acadêmico-científicos e debates online.

Enfatiza-se que o treinamento de procedimentos operatórios e técnicas de sutura em roedores, bem como, a compreensão e aplicação do método científico, se tornaram ferramentas úteis e motivadoras do desenvolvimento cognitivo e motor dos futuros médicos.

CONCLUSÕES

Embora o tecido adiposo branco esteja associado a produção de fatores pró-angiogênicos, este sítio não sugeriu ser suficiente em manter o controle homeostático do implante.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DGA, GCT, GCCA, GTSM, IRV, JMSPB, RDS, YMB, YC-M: Procedimentos técnicos, aquisição, análise e interpretação de dados. GMP: Procedimentos técnicos. DGA, GCT, GCCA, GTSM, IRV, JMSPB, RDS, YMB, YC-M: Revisão crítica. MV: Concepção intelectual, desenho do estudo, análise, interpretação dos dados e revisão crítica.

APOIO FINANCEIRO

O projeto obteve apoio financeiro do Plano de Iniciação Científica e Pesquisa (PICPq) da Diretoria de Pós-Graduação,

Pesquisa e Extensão (DPPE) do UNIFESO e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ, por meio do “Programa Jovens Talentos para a Ciência, 2020”.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que a pesquisa foi realizada na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que pudessem ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da UFRJ, cuja linha de pesquisa, desenvolvida no Centro de Cirurgia Experimental embasou o escopo do presente estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braga CS. Hormônios do tecido adiposo. Seminário ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, UFRGS, 2014. 11 p. https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2014/08/horm_tec_adiposo.pdf.
2. Braunwald NS, Hufnagel CA. The effect of the site of transplantation and presence of glandular deficiency on the success of thyroid autografts. *Surgery* 1958;43(3):428–34.
3. Charous DP, Heffelfinger R, Ambro BT, Pribitkin EA, Keane WM, Rothstein JL. Thyroid autotransplantation following total thyroidectomy restores function in mice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(2):183.
4. Chernozemski I, Christov K. Autotransplantation and homotransplantation of thyroid gland in the hamster cheek pouch. *Nature* 1967;215:70.
5. Dobrinja C, Trevisan R, Trevisan G, Liguori G. Autotransplantation of thyroid tissue in rats. An experimental study. *Ann Ital Chir* 2008;79(5):389-95.

6. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2007; 83(5 suppl).
7. Gál I, Mikó I, Furka I, Nagy D. Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue in dogs. *Magy Seb* 2005;58(2):93-9.
8. Gamal AM, Elnaga NEA, Ayoub MT, Farghally ARAS. Thyroid autotransplantation following total thyroidectomy in benign thyroid disorders: a new technique to avoid postoperative hypothyroidism. *Int Surg J* 2019;6(7):2267-71.
9. Hesselberg C. A comparison of autoplasmic and homeoplastic transplantation of thyroid tissue in the guinea pig. *J Exp Med* 1915;21(2):164-78.
10. Hesselberg C, Loeb L. Studies on Compensatory Hypertrophy of the Thyroid Gland: VII. A comparison between the effect of administration of thyroxin, thyroid, and anterior pituitary substance on the compensatory hypertrophy of the thyroid gland in the guinea pig. *Am J Pathol* 1929;5(1):71-8.
11. Karaman M, Tuncel A, Sheidaei S, Karabulut MH, Tatlipnar A. Functional capacity of the autograft and heterograft: an experimental study. *Head Neck* 2012;34(5):702-8.
12. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets* 2004;5:1-10.
13. Minuto FM, Fazzuoli L, Rollandi GA, Derchi LE, Biassoni P. Successful autotransplantation of lingual thyroid: 37-year follow-up. *Lancet* 1995;30;346(8979):910.
14. Mota JCN, Silva AL, Barbosa Junior AA, Nascimento M. Aspectos funcionais e imunológicos do transplante autólogo da tireoide em ratos. *Acta Cir Bras* 2004;19(6): 630-6.
15. Mota JCN, Silva AL, Andrade ZA, Barbosa Junior AA. Aspectos morfológicos dos autotransplantes de tireoide da rata. *Rev Col Bras Cir* 1999;(26)3:135-39.
16. Mohsen AA, Nada AA, Ibrahim MY, Ghaleb AH, Abou-Gabal Ma, Mohsen AA, Wassef AT. Technique and outcome of autotransplanting thyroid tissue after total thyroidectomy for simple multinodular goiters. *Asian J of Surg* 2017;40(1):17-22.
17. Nagamine S. Experimental studies on the autotransplantation of thyroid gland using microvascular anastomoses. *Nihon Geka Hokan* 1968;37(1):32-57.
18. Okamoto T, Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Kusakabe K. Trial of thyroid autotransplantation in patients with Graves' disease whose remnant thyroid has unintentionally been made too small at subtotal thyroidectomy. *Endocrinol Jpn* 1990;37(1):95-101.
19. Pasteur IP, Tronko N, Drozdovich I, Turchin I, Balla I. Thyroid Transplantation: Possibility of Application for the Treatment of Persistent Hypothyroidis and Study of Mechanisms of Interaction between Graft and Hypothalamic-Pituitary Axis of Recipient. In: Kitagawa Y., Matsuda T., Iijima S. (eds) *Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*. Springer, Dordrecht. 1999;289-93.
20. Papaziogas B, Antoniadis Um, Lazaridis Ch, Makris J, Kotakidou R, Paraskevas G, Papaziogas T. Functional capacity of the thyroid autograft: an experimental study. *J Surg Res* 2002;103(2):223-7.
21. Pushkar' NS, Makedonskaia VA, Utevskii AM, Chuiko VA, Karpenko LG. Autoimplantation of cryopreserved (- 196 degrees C) thyroid gland parenchyma as a treatment method in postoperative hypothyroidism. *Probl Endokrinol. (Mosk)* 1984;30(5):42-6.
22. Raaf JH, Pilsum JFV, Good RA. Fresh and cultured thyroid gland: survival and function after implantation. *Ann Surg* 1976;183(2):146-56.

23. Roy PG, Saund MS, Thusoo TK, Roy D, Sankar R. Fate of human thyroid tissue autotransplants. *Surg Today* 2003;33(8):571-6.
24. Saleh AM. Survival and functional capacity of heterotopic thyroid autograft after total thyroidectomy for benign goiters [dissertation]. Alexandria, Egypt: Faculty of Medicine, Alexandria University 2016.
25. Sakr M, El-kerm Y, Abo-Elwafa W, Mahmoud A, Fathi I. Heterotopic thyroid autotransplantation: A preliminary clinical study. *Head Neck* 2018;40(1):34-45.
26. Schanaider A. Complicações da Tireoidectomia. In: *Clínica Cirúrgica: teoria e prática*. vol 1. Ed: Schanaider A e cols. Atheneu 2019:411-22.
27. Shimizu K, Nagahama M, Kitamura Y, Igarashi T, Aida N, Tanaka S. Improvement of thyroid function after autotransplantation of cryopreserved thyroid tissues in rats: clinical application of the procedure to patients with persistent hypothyroid Graves' disease after thyroidectomy. *Thyroidol Clin Exp* 1996;8:55-62.
28. Shimizu K, Kitamura Y, Nagahama M, Shoji T. A fundamental study of the thyroid transplantation for the patient with irreversible hypothyroidism (the first report: an autotransplantation of cryopreserved thyroid): preliminary report. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1991;92(12):1728.
29. Shimizu K, Kumita S, Kitamura Y, Nagahama M, Kitagawa W, Akasu H, Oshina T, Kumasaki T, Tanaka S. Trial of autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue for postoperative hypothyroidism in patients with Graves' disease. *J Am Coll Surg* 2002;194(1):14-22.
30. Sheverdin IuP. The results of a 15-year observation of patients with an autotransplant of thyroid gland fragments performed to prevent postoperative hypothyroidism. *Vestn Khir Im I I Grek* 1992;148(2):152-6.
31. Shorter RG, Titus JL, Kerr FWL, Campbell JC. Effects of freezing and storage on survival of thyroid autografts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;113: 73-5.
32. Swan H, Harper F, Christensen SP. Autoimplantation of thyroid tissue in the treatment of lingual thyroid. *Surgery* 1952;32:293-8.
33. Swan H, Jenkins D, Schemel J. Thyroid autograft. A 12-year follow-up. *Arch Surg* 1967; 94:817-20.
34. Vasconcellos M. Autotransplante de tecido tireoidiano após criopreservação no tratamento do hipotireoidismo pós-operatório. Estudo experimental. [Tese de Doutorado] Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Medicina, 2021. 62f.
35. Vasconcellos M, Carra AM, Franco OB, Baetas-da-Cruz W, Ferreira ML, Silva PC, Souza SAL, Miranda-Alves L, Pires Carvalho D, Schanaider A. Cryopreserved Thyroid autotransplantation in the treatment of postoperative hypothyroidism. *Frontiers of Endocrinology* 2021;12:625173.
36. Yamane I, Kamba S. Autotransplantation of the thyroid in the bone marrow and the vascular lumen. *Yonago Acta Med* 1970;14(3):131-45.
37. Yamaki VN, Teixeira RKC, Feijo DH, Cordeiro da Silva JÁ, Botelho NM, Henriques MV. The experimental surgery and your relation with the university: an experience report. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2014; 41(5): 378-80.
38. Yoshizaki T, Furukawa M, Sato H. Thyroid allograft after total thyroidectomy in a rat model. *Auris Nasus Larynx* 1994;21(4):237-42.
39. Yüce İ, Okuducu H, Çağlı S, Vural A, Gundoğdu R, Abdulrezzak U, Arlı T, Aydın M, Guney E. Experimental autotransplantation and cryopreservation of the thyroid gland. *Head Neck* 2015;37(7):940-5.