

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 17/06/2022.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MICROINJEÇÕES INTRAMURAIS DE CLORETO DE
BENZALCÔNIO NA SÍNDROME DO INTESTINO CURTO EM
RATOS *WISTAR* APÓS ENTERECTOMIA EXTENSA**

**Juliana de Oliveira Ribeiro
Médica Veterinária**

2021

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MICROINJEÇÕES INTRAMURAIS DE CLORETO DE BENZALCÔNIO
NA SÍNDROME DO INTESTINO CURTO EM RATOS *WISTAR* APÓS
ENTERECTOMIA EXTENSA**

Juliana de Oliveira Ribeiro

Orientadora: Profa. Dra. Paola Castro Moraes

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Britto Garcia

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
a obtenção do título de Doutora em Cirurgia
Veterinária.**

R484m Ribeiro, Juliana de Oliveira
Microinjeções intramurais de cloreto de benzalcônio na síndrome do intestino curto em ratos wistar após enterectomia extensa / Juliana de Oliveira Ribeiro. -- Jaboticabal, 2021
34 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientadora: Paola Castro Moraes
Coorientador: Sérgio Britto Garcia

1. células caliciformes. 2. células serotoninérgicas. 3. desnervação mientérica. 4. intestino delgado. 5. serotonina. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: MICROINJEÇÕES INTRAMURAIS DE CLORETO DE BENZALCÔNIO NA SÍNDROME DO INTESTINO CURTO EM RATOS Wistar APÓS ENTERECTOMIA EXTENSA.

AUTORA: JULIANA DE OLIVEIRA RIBEIRO
ORIENTADORA: PAOLA CASTRO MORAES
COORIENTADOR: SÉRGIO BRITTO GARCIA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNESP / FCAV - Jaboticabal



Profa. Dra. ANNEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Dr. OSCAR RODRIGO SIERRA MATIZ (Participação Virtual)
Universidad de La Salle / Bogotá/Colombia



Profa. Dra. MARÍLIA GABRIELE PRADO ALBUQUERQUE FERREIRA (Participação Virtual)
Universidade Federal do Vale do São Francisco / Petrolina/PE



Jaboticabal, 17 de junho de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Juliana de Oliveira Ribeiro, nasceu em São Paulo-SP, aos 28 de agosto de 1989. cursou graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Campus Araçatuba, de março de 2009 a fevereiro de 2013. Realizou Residência em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP- Câmpus de Jaboticabal de maio de 2014 a maio de 2016. Realizou o Mestrado em Cirurgia Veterinária, sendo bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, sob orientação da Professora Doutora Paola Castro Moraes, no período de março de 2016 a julho de 2017. Em agosto de 2017, ingressou no programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de doutorado, sendo bolsista da CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, sob orientação da Professora Doutora Paola Castro Moraes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Carlos e Sandra pelo amor incondicional, compreensão. Agradeço pelo incentivo profissional e apoio incansável, sempre dispostos a auxiliar no que for possível. Sem vocês nada disso seria possível.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Paola Castro Moraes por acreditar em mim desde o começo, ensinando, incentivando e me encorajando desde a residência. Me inspira de todas as formas. Agradeço pelo carinho, amizade e pela infinita compreensão. Tenho uma admiração imensa pela forma como você influencia a vida dos seus alunos e serei eternamente grata por tudo.

Ao Prof. Dr. Sérgio Britto Garcia por ter proporcionado oportunidade única, de estudar este assunto de imensa importância, podendo ser alternativa para salvar vidas. Agradeço por ter aberto as portas do Departamento de Patologia da FMRP – USP para contribuir ainda mais com meu conhecimento além da medicina veterinária.

Ao Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi pela confiança, ensinamentos e oportunidade de participar do Serviço de Oncologia Veterinária da FCAV, contribuindo cada vez mais para o meu crescimento profissional e pessoal.

A Marília G. P. Albuquerque Ferreira pela ajuda incansável, paciência e ensinamentos, os quais fizeram esse trabalho acontecer. E aos amigos Gabriel Luiz Montanhim, Laise Yamashiro e Andréia Coutinho por me auxiliarem tanto na execução do experimento.

A Lívia Mello pelo companheirismo, compreensão e paciência nesses momentos. Por acreditar em mim e sempre me incentivar.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, aos Professores e ao Hospital Veterinário pela oportunidade de realização do curso e por terem participado ativamente na minha formação profissional e pessoal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

Página

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	v
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Síndrome Do Intestino Curto.....	2
2.2 Sistema Nervoso do Trato Gastrointestinal	3
2.3 Células Neuroendócrinas	5
2.3.1 Células Caliciformes	5
2.3.2 Células Serotoninérgicas	6
2.4 Desnervação Mientérica com Cloreto de Benzalcônio (CB).....	7
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	10
3.1 Aspectos Éticos	10
3.2 Animais.....	10
3.3 Procedimento Anestésico.....	10
3.4 Procedimento Cirúrgico	11
3.4.1 Grupo Controle (GC) - Animais submetidos à microinjeções intramurais de solução salina estéril 0,9%.....	11
3.4.2 Grupo Enterectomia e enteroanastomose (GE) - Animais submetidos a enterectomia extensa e enteroanastomose.	12
3.4.3 Grupo Enterectomia e enteroanastomose com cloreto de benzalcônio 0,3% (GECB) - Animais submetidos a enterectomia extensa e enteroanastomose e microinjeções intramurais de CB.	14

3.5 Avaliação indireta do estado nutricional.....	15
3.6 Pós-operatório e Eutanásia	15
3.7 Coleta e processamento do material para análise microscópica.....	15
3.7.1 Avaliação Histopatológica	16
3.7.2 Avaliação Histoquímica	16
3.7.3 Avaliação Imunoistoquímica.....	16
3.7.4 Reações Imunoistoquímicas	16
3.8 Análise Estatística	17
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 Contagem de células caliciformes entre os diferentes grupos no jejuno e íleo.....	19
4.2 Contagem de células serotoninérgicas entre os diferentes grupos no jejuno e íleo.	23
5 CONCLUSÃO	26
6 REFERÊNCIAS	26

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

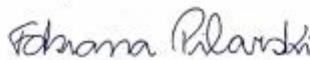


CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "Efeito adaptativo da porção ileal de ratos submetidos ao tratamento com microinjeções intramurais de cloreto de benzalcônio após enterectomia extensa na síndrome do intestino curto", protocolo nº 016529/17, sob a responsabilidade da Prof.^a Dr.^a Paola Castro Moraes, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 07 de dezembro de 2017.

Vigência do Projeto	02/11/2017 a 01/03/2018
Espécie / Linhagem	Rato heterogênico / Wistar
Nº de animais	72
Peso / Idade	250g
Sexo	Fêmea
Origem	Biotério Central da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Jaboticabal, 07 de dezembro de 2017.


Prof^a Dr^a Fabiana Pilarski
 Coordenadora – CEUA

MICROINJEÇÕES INTRAMURAIS DE CLORETO DE BENZALCÔNIO NA SÍNDROME DO INTESTINO CURTO EM RATOS WISTAR APÓS ENTERECTOMIA EXTENSA

RESUMO – A síndrome do intestino curto (SIC) representa uma condição clínica grave, caracterizada pela deficiente absorção intestinal de nutrientes, causada pela perda extensa do intestino delgado, culminando em altas taxas de mortalidade tanto em pacientes humanos quanto veterinários. Os tratamentos disponíveis não possuem, até então, resultados satisfatórios para resolução desta importante afecção e consistem em terapias paliativas. Diversos estudos demonstraram que o método de desnervação intestinal intrínseca, com utilização do Cloreto de Benzalcônio (CB), consiste em promissora esperança na busca de terapias menos invasivas e eficazes no tratamento da SIC, permitindo melhora nas condições pós-cirúrgicas e prognóstico dos pacientes, por aumentar a área absorptiva do intestino. Objetivou-se, com esse trabalho, avaliar a população de células neuroendócrinas, calciformes e serotoninérgicas na Síndrome do Intestino Curto, a fim de compreender de que maneira a desnervação mientérica com Cloreto de Benzalcônio 0,3% no íleo poderia influenciar no tratamento de pacientes portadores de SIC. Foram utilizados 18 ratos, distribuídos em três grupos (GC - Grupo Controle; GE – Grupo Enterectomia-enteroanastomose e GECB - Grupo enterectomia/enteroanastomose com uso do CB) contendo seis animais cada. Os animais do GC receberam microinjeções intramurais de solução salina estéril 0,9%, os animais do GE foram submetidos à ressecção intestinal extensa e os animais do GECB foram submetidos também à ressecção intestinal extensa, porém, receberam microinjeções intramurais de CB. Posteriormente, foi realizada a análise histopatológica, histoquímica e imunoistoquímica, para avaliação da população de células neuroendócrinas no jejuno e íleo. Houve aumento significativo ($p < 0,05$) na contagem de células serotoninérgicas no GECB nos dois segmentos intestinais estudados e não houve alteração significativa na população de células calciformes nos diferentes grupos. Os resultados obtidos foram possíveis por meio da avaliação da marcação específica positiva para PAS na histoquímica para as células calciformes e Anticorpo anti-serotoninérgico na imunoistoquímica para as células serotoninérgicas. Nas condições em que este trabalho fora conduzido é possível concluir que o tratamento com microinjeções intramurais de CB 0,3% no íleo de ratos Wistar não foi suficiente para alterar a população de células calciformes nos segmentos jejunais e ileais. Conclui-se também que o CB foi capaz de promover aumento da população de células serotoninérgicas, o que por sua vez, pode auxiliar no aumento das funções promovidas pela serotonina no intestino, auxiliando no trânsito intestinal de pacientes com SIC.

Palavras-chave: células calciformes, células serotoninérgicas, desnervação mientérica, intestino delgado, serotonina.

INTRAMURAL MICROINJECTIONS OF BENZALCONIUM CHLORIDE IN SHORT BOWEL SYNDROME IN WISTAR RATS AFTER EXTENDED ENTERECTOMY

ABSTRACT – Short bowel syndrome (SBS) represents a serious clinical condition in medicine, characterized by deficient intestinal absorption of nutrients, caused by extensive loss of the small intestine, culminating in high mortality rates in both human and veterinary patients. The available treatments do not have, until then, satisfactory results for the resolution of this important condition and consist of palliative therapies. Several studies have shown that the intrinsic intestinal denervation method, with the use of Benzalconium Chloride (BC), consists of promising hope in the search for less invasive and effective therapies in the treatment of SBS, allowing improvement in the post-surgical conditions and prognosis of patients, by increasing the absorptive area of the intestine. The objective of this work was to evaluate the population of neuroendocrine, callic and serotonergic cells in SBS, in order to understand how myenteric denervation with 0.3% BC in the ileum may influence the treatment of patients with SBS. 18 rats were divided into three groups (CG - Control Group; EG–Enterectomy-enteroanastomosis group and GEBC - Enterectomy/enteroanastomosis group using BC) containing six animals each. The animals of the CG received intramural microinjections of 0.9% sterile saline solution, the eg animals were submitted to extensive intestinal resection and the GEBC animals were also submitted to extensive intestinal resection, but received intramural microinjections of BC. Subsequently, histopathological, histochemistry and immunohistochemical analysis was performed to evaluate the population of neuroendocrine cells in the jejunum and ileus. There was a significant increase ($p < 0.05$) in the count of serotonergic cells in the GEBC in the two intestinal segments studied and there was no significant change in the population of goblet cells in the different groups. The results obtained were possible by evaluating the specific positive marking for SBP in histochemistry for the goblet cells and anti-serotonergic antibody in immunohistochemistry for serotonin cells. Under the conditions in which this study was conducted, it is possible to conclude that treatment with intramural microinjections of 0.3% BC in the ileum of Wistar rats was not sufficient to alter the population of goblet cells in the jejunal and ileal segments. It is also concluded that it was able to promote an increase in the population of serotonergic cells, which in turn can help in increasing the functions promoted by serotonin in the intestine, assisting in the intestinal transit of patients with SBS.

Keywords: goblet cells, myenteric denervation, serotonergic cells, serotonin, small intestine.

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
μ	Micrômetro
CB	Cloreto de Benzalcônio
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Enterectomia/enteroanastomose
GECEB	Grupo enterectomia/enteroanastomose com uso do CB
IM	Intramuscular
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
mg/ mL	Miligramas por mililitro
PAS	Periodic Acidific Schiff
PBS	Phosphate Buffered Saline – Tampão Salina Fosfato
pH	Potencial Hidrogeniônico
SIC	Síndrome do Intestino Curto
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNE	Sistema Nervoso Entérico
SP	São Paulo
TGI	Trato Gastrointestinal
UNESP	Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Peso corporal e ganho ponderal dos animais durante o período experimental. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2020.</i>	18
Tabela 2. Marcação da positividade do marcador PAS para células calciformes nos segmentos jejunais e ileais de ratos Wistar nos diferentes grupos estudados. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2020.</i>	19
Tabela 3. Marcação da positividade do imunomarcador anticorpo anti-serotoninérgico para células serotoninérgicas nos segmentos jejunais e ileais de ratos Wistar nos diferentes grupos estudados. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2020.</i>	22

LISTA DE FIGURAS

	Páginas
<p>Figura 1. Imagens de procedimento cirúrgico para realização de microinjeções intramurais de solução salina estéril 0,9% em ratos Wistar. Em A, exposição e exteriorização do segmento ileal (seta). Em B, microinjeções na camada muscular nos 5 cm aborais do segmento íleal (seta). <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2018.</i></p>	12
<p>Figura 2. Desenho esquemático das microinjeções intramurais aplicadas no segmento ileal de ratos no aspecto dorso-ventral. Realizadas dez microinjeções em formato de espinha de peixe, sendo estas distribuídas em cinco microinjeções na lateral direita e cinco na lateral esquerda do íleo, na borda antimesentérica em direção à borda mesentérica. Fonte: RIBEIRO et al. (2019).</p>	12
<p>Figura 3. Imagens de procedimento cirúrgico para realização de enterectomia de 80% do intestino delgado e enteroanastomose termino-terminal em ratos Wistar. Em A, exposição e exteriorização de todo o intestino delgado. Em B, ligadura da artéria mesentérica (seta). Em C, ressecção de 80% do segmento jejunal (seta). Em D, anastomose termino-terminal do jejuno remanescente com o íleo (seta). <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2018.</i></p>	14
<p>Figura 4. Imagens de procedimento cirúrgico de enterectomia de 80% do intestino delgado e enteroanastomose termino-terminal em ratos Wistar. Em A, anastomose termino-terminal do jejuno remanescente com o íleo (seta). Em B, microinjeções de CB 0,3% intramural no íleo. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2018.</i></p>	15

	Páginas
<p>Figura 5. Comparação da contagem calciformes nos diferentes segmentos intestinais entre os diferentes grupos. Em A, comparação entre os grupos GC, GE e GECB no jejuno. Em B, comparação entre os grupos GC, GE e GECB no íleo. GC – Grupo Controle; GE – Grupo Enterectomia/Enteroanastomose; GECB - Grupo Enterectomia/Enteroanastomose com CB. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2018.</i></p>	19
<p>Figura 6. Fotomicrografias histoquímica da porção intestinal estudada, aumento de 200x. Em A, C e E estudo dos segmentos jejunais e B, D e F estudo dos segmentos ileais. Em A (GC jejunal) observa-se moderada marcação de PAS nas células calciformes (setas). Em B (GC ileal), em C (GE jejunal), em D (GE ileal), em E (GECB jejunal) e F (GECB ileal) observa-se padrões de marcação de PAS nas células calciformes semelhantes entre si (setas). <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2020.....</i></p>	21
<p>Figura 7. Comparação da contagem de células serotoninérgicas nos diferentes segmentos intestinais entre os diferentes grupos. Em A, comparação entre os grupos GC, GE e GECB no jejuno. Em B, comparação entre os grupos GC, GE e GECB no íleo. GC – Grupo Controle; GE – Grupo Enterectomia/Enteroanastomose; GECB - Grupo Enterectomia/Enteroanastomose com CB. <i>Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2018.</i></p>	23
<p>Figura 8. Fotomicrografias imuno-histoquímica da porção intestinal estudada, aumento de 200x. Em A, C e E estudo dos segmentos jejunais e B, D e F estudo dos segmentos ileais. Em A (GC jejunal) e B (GC ileal), observa-se discreta imunomarcção citoplasmática de anticorpo anti-serotoninérgico nas células serotoninérgicas (setas). Em C (GE jejunal) e D (GE ileal) observa-se discreta a moderada</p>	

Imunomarcção citoplasmática de anticorpo anti-serotoninérgico nas células serotoninérgicas (setas). Em E (GEBC jejunal) e F (GECB ileal) observa-se intensa imunomarcção citoplasmática de anticorpo anti-serotoninérgico nas células serotoninérgicas (setas). *Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP – FMRP, 2020.*

Páginas

24

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome do Intestino Curto (SIC) é uma condição grave que ocorre em pacientes humanos e veterinários, em consequência às ressecções extensas de intestino delgado, provocando diminuição da absorção de nutrientes, incapacidade de manter o equilíbrio proteína-energia, fluidos, eletrólitos ou micronutrientes, resultando na necessidade de suplementação parenteral para prevenir déficits nutricionais ou de hidratação, podendo levar o paciente ao óbito em pouco tempo. Na pediatria humana, esta condição pode estar associada a alterações congênitas ou adquiridas, já em pacientes veterinários a maior incidência ocorre ao longo da vida, principalmente devido à processos traumáticos ou obstrutivos, que podem ter como causa corpos estranhos, neoplasias, vólvulos ou intussuscepção.

Nesse contexto, são inúmeras as pesquisas que visam a minimizar ou extinguir esses efeitos, no intuito de instituir tratamentos não apenas paliativos, como é comumente realizado (Vernon e Gergeson, 2001), mas que possam curar esses pacientes. Há décadas, diversos pesquisadores buscam terapia cirúrgica eficaz, contudo, pôde-se observar alta taxa de insucesso e inúmeras complicações pós-operatórias decorrentes dos procedimentos realizados, impactando diretamente na sobrevida desses pacientes.

O cloreto de benzalcônio (CB), por provocar desnervação química intrínseca do intestino e, como consequência, aumentar a área absorptiva intestinal, surge como possibilidade de tratamento. Alguns estudos iniciais já mostram efeitos benéficos em ratos (Garcia et al., 1999; Carvalho et al., 2006; Ribeiro et al., 2019), porém, ainda há necessidade de novos estudos a fim de compreender totalmente o mecanismo envolvido nesse processo.

Diante disso, torna-se de suma importância o investimento em pesquisas que busquem possibilidades terapêuticas eficazes, devido à alta morbimortalidade que a SIC provoca na medicina veterinária e podendo chegar a taxas superiores a 80% na pediatria humana se não adequadamente tratada (Marchini, et al., 1994). Até o

presente momento, não existem terapias satisfatórias capazes de minimizar as complicações decorrentes da falha de absorção intestinal.

Os resultados obtidos nesse estudo apontam nova possibilidade na abordagem terapêutica de pacientes com SIC (na medicina humana e na veterinária). Portanto, objetiva-se com esse trabalho avaliar a população de células calciformes e serotoninérgicas na Síndrome do Intestino Curto, a fim de compreender de que maneira a desnevação mientérica com Cloreto de Benzalcônio 0,3% no íleo poderá influenciar no tratamento de pacientes portadores de SIC.

5 CONCLUSÃO

Nas condições em que este trabalho fora conduzido é possível concluir que o tratamento com microinjeções intramurais de CB 0,3% no íleo de ratos Wistar acarreta manutenção do peso dos animais submetidos a ressecção intestinal extensa. Concluiu-se também que a desnervação não é suficiente para alterar a população de células calciformes nos segmentos jejunais e ileais. Entretanto, foi capaz de promover aumento da população de células serotoninérgicas, o que por sua vez, pode auxiliar no aumento das funções promovidas pela serotonina no intestino, auxiliando no trânsito intestinal de pacientes com SIC.

6 REFERÊNCIAS

ACCILLI, D.; MENGHI, G.; BONACUCINA, G.; DI MARTINO, P.; PALMIERI, G.F. Mucoadhesion dependence of pharmaceutical polymers on mucosa characteristics. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.22, p.225-234, 2004.

ALLEN, A.; FLEMSTROM, G. Barreira de bicarbonato de muco gastroduodenal: proteção contra ácido e pepsina. **Sou. J. Physiol Cell Physiol.** V. 288, p.1-19 2005.

ALVES, E. P. B. Immunohistochemical study of vasoactive intestinal peptide (VIP) enteric neurons in diabetic rats supplemented with L-glutamine. **Nutritional Neuroscience**, London, v. 13, n. 1, p. 43-51, 2010.

AMA: American Medical Association. Drug Evaluations Annual: **American Medical Association**, Chicago, p. 1440, 1991.

ATUMA, C.; STRUGALA, V.; ALLEN, A.; HOLM, L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v.280, p.922-929, 2001.

BEVINS, C.L.; SALZMAN. Células NH Paneth, peptídeos antimicrobianos e manutenção da homeostase intestinal. **Nat. Rev. Microbiol.** V.9, p.356-368, 2011.

BIANCHI, A. Intestinal loop lengthening: a technique for increasing small intestinal length. **Journal of Pediatric Surgery**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 145-151, 1980.

BIANCHI, A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. **Journal of the Royal Society of Medicine**, London, v. 90, n. 8, p. 429-432, 1997.

BORGES, L. F.; CALDINI, E. G.; BATTLHENER, C. N.; GARCIA, S. B.; ZUCOLOTO, S.; MONTES, G. S.; TABOGA, S. R. Differential distribution of some extracellular matrix fibers in an experimentally denervated rat megacolon. **Micron**, Amsterdam, v. 39, n. 4, p. 397-404, 2008.

BUTTOW, N. C.; ZUCOLOTO, S.; ESPREAFICO, E. M.; GAMA, P.; ALVARES, E. P. Substance P enhances neuronal area and epithelial cell proliferation after colon denervation in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, Dordrecht, v. 49, n. 10, p. 2069-2076, 2003.

CAO, Y.; PRESCOTT, S. M. Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer. **Journal of Cell Physiology**, v.190, n.3, p.279-286, 2002.

CARVALHO, C. E. V.; BASILE, F. V. A.; VESPÚCIO, M. V. O.; IGLESIAS, A. C. G.; GAVA, N. F.; GARCIA, S. B. Efeitos da deservação intrínseca do jejuno após enterectomia extensa na síndrome do intestino curto em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 1, 2006.

CHEN, J. J.; LI Z.; PAN, H.; MURPHY, D.L.; TAMIR, H.; KOEPESELL, H.; GERSHON, M.D. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter (SERT): Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. **J. Neurosci.** v. 21, p. 6348-6361, 2001.

CISTERNAS, J. R. Fisiologia do estômago. In: DOUGLAS, C. R. **Tratado de Fisiologia Aplicada à Ciência da Saúde**. 4. ed. São Paulo: 1999.

COATES, M. D.; JOHNSON, B.; GREENWOOD-VAN MEERVELD.; MAWE, G.M. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. **Neurogastroenterol. Motil.** v. 18, p. 464- 471, 2006.

CORFIELD, A.P. MYERSCOUGH, N. LONGMAN, R. SYLVESTER, P. ARUL, S. PIGNATELLI, M. Mucins mucosal protection in the gastrointestinal tract: **new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease**. V.47(4), p.589-94., 2000.

COSTA, M.; FURNESS J. B.; BUFFA, R.; SAID, S. I. Distribution of enteric nerve cell bodies and axons showing immunoreactivity for vasoactive intestinal polypeptide in the guinea-pig intestine. **Neuroscience**, Oxford, v .05, n. 3, p. 587-596, 1980.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasília, v. 45, n. 3, p. 286 - 296, 2012.

CRACCO, C.; FILOGAMO, G. Neuronal and non-neuronal plasticity in the rat following myenteric denervation. **Advances in experimental medicine and biology**, New York, v. 429, p. 159-169, 1997.

EDSMAN, K.; HÄGERSTRÖM, H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.57, p.3-22, 2005.

EDWARDS, C. Physiology of the colorectal barrier. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.28, n.2, p.173-190, 1997.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of histological grade. **Systemic Pathology—the Breast**. 3rd. ed. London: Churchill and Livingstone, p. 365– 384, 1998.

FIGUEROA, C. R.; HARRIS, P. R.; BIRDSONG, E.; FRANKLIN, F. A.; GEORGESON, K. E. Impact of the intestinal lengthening on the nutritional outcome for children with the short bowel syndrome. **Journal of pediatric surgery**, Philadelphia, v. 31, n. 7, p. 912-916, 1996.

FILIPE, M.I. Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum. *Gut.*, v.10(7), p.577-86. 1969.

FINNIE, I.A. DWARAKANATH, A.D. TAYLOR, B.A. RHODES, J.M. Colonic mucins synthesis is increased by sodium butyrate. **Gut.**, v.36(1), p.93-9, 1995.

FOX, D. A.; BASS, P. Selective myenteric neuronal denervation of the jejunum – Differential Control of the propagation of migrating myoelectric complex and basic electric rhythm. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 572-577, 1984.

FOX, D. A.; EPSTEIN, M. L.; BASS, P. A. U.L. Surfactants selectively ablate enteric neurons of the rat jejunum. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 227, n. 2, p. 538 – 544, 1983.

FURNESS, J. B.; HIND, A. J.; NGUI, K.; ROBBINS, H. L.; CLERC, N.; MERROT, T.; POOLE, D. P. The distribution of PKC isoforms in enteric neurons, muscle and interstitial cells of the human intestine. **Histochemistry and cell biology**, Berlin, v. 126, n. 5, p. 537-548, 2006.

FURNESS, J.; RIVERA, L.; THACKER, M.; PONTELL, L.; FRUGIER, T. Effects of ischemia/reperfusion on the enteric nervous system and intestine. **Neurogastroenterology & Motility**, U.S.A., v. 24, p. 8, 2012.

GABELLA G. Fall in the number of myenteric neurons in aging guinea pigs. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 96, n. 6, p. 1487-1493, 1989.

GABELLA, G. The number of neurons in the small intestine of mice, guinea-pigs and sheep. **Neuroscience**, Washington, v. 22, n. 2, p. 737-752, 1987.

GARCIA, S. B.; KAWASAKY, M. C.; SILVA, J. C. F.; GARCIA, R. A. C.; BOVO, T. J.; IGLESIAS, A. C.; ZUCOLOTO, S. Intrinsic myenteric denervation: a new model to increase the intestinal absorptive surface in short-bowel syndrome. **Journal of Surgical Research**, New York, v. 85, n. 2, p. 200-203, 1999.

GAUDIER, E. RIVAL, M. BUISINE, M.P. ROBINEAU, I. HOEBLER, C. Butyrate enemas upregulate Muc genes expression but decrease adherent mucus thickness in mice colon. **Physiol Res**. V. 58(1), p.111-9, 2009.

GERARDI-FILHO, V. A. **Estudo comparativo do efeito do cloreto de benzalcônio, em diferentes solventes, aplicados sobre o cólon de ratos**. 2003. Dissertação (Doutorado em Medicina) - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2003.

GERSHON, M. D. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. **Curr. Opin. Gastroenterol**. v. 16, p. 113-120, 2000.

GERSHON, M. D. Review article: serotonin receptors and transporters – roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, n. 7, p. 3-14, 2004.

GERSHON, M. D.; TACK, J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. **Gastroenterology**, v. 132, p. 397-414, 2007.

GLOTZER, D.J.; GLICK, M.E.; GOLDMAN, H. Proctitis and colitis following diversion of fecal stream. **Gastroenterology**. v. 80, n.3, p. 438-41, 1981.

GOSSELIN, R. E.; SMITH, R. P.; HODGE, H. C. **Clinical toxicology of commercial products**. Williams and Wilkins, 1984.

GRONSTARD, K. O. , DEMAGISTRIS, L.; DAHLSTRÖM, A., NILSSON, O., PRICE, B.; ZINNER, M.J.; JAFFE, B.M.; AHLMAN , H. The effects of vagal nerve stimulation on endoluminal release of serotonin and substance P into the feline small intestine. *Scand. J. Gastroenterol*. v. 20, p. 163-169, 1985.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Metabolismo dos Lipídios. **Tratado de Fisiologia Médica: Elsevier**. 11. ed. Rio de Janeiro: Tempo, 2006. cap 68, p. 861-74.

HERMAN, J. R.; BASS P. Altered carbachol-induced contractile responses of rat jejunal smooth muscle following local myenteric plexus ablation. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 35, n. 9, p. 1146-1152, 1990.

HAYMOND, H.E. Massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstetr.* 61:693-705, 1935.

HOEBLER, C. GAUDIER, E. DE COPPET, P. RIVAL, M. CHERBUT, C. MUC genes are differently expressed during onset, maintenance of inflammation in dextran sodium sulfate-treated mice. **Dig Dis Sci.** v.51(2), p.381-9, 2006.

HOLLE, G. E. Changes in the structure and regeneration mode of the rat small intestinal mucosa following benzalkonium chloride treatment. **Gastroenterology**; Philadelphia, v. 101, n. 5, p. 1264-1273, 1991.

JAIN, R.; EIKENBURG, E.; JOHNSON, L.R. Stimulation of ornithine decarboxylase activity in digestive tract mucosa. **American Journal of physiology - gastrointestinal and liver physiology**, New York, v. 253, n.3, 1987.

KELI, E.; BOUCHOUCHA, M.; DEVROEDE, G.; CARNOT, F.; OHRANT, T.; CUGNENC, P.H. Diversion-related experimental colitis in rats. **Dis Colon Rectum.** v. 40, n.2, p.222-28, 1997.

KHEN, N.; JAUBERT, F.; SAUVAT, F.; FOURCADE, L.; JAN, D.; MARTINOVIC, J.; VEKEMANS, M.; LANDAIS, P.; BROUSSE, N.; LEBORGNE, M.; NIHOUL-FÉKÉTÉ, C.; CERF-BENSUSSAN, N.; SARNACKI, S. Group for the study of intestinal atresia. Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. **Pediatric Research**, Hagerstown, v. 56, n. 6, p. 975-980, 2004.

KIM, D. Y.; CAMILLERI, M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am. J. Gastroenterol.* v. 95, p. 2698- 2709, 2000.

KIM, H. B.; FAUZA, D.; GARZA, J.; OH, J.; NURKO, S.; JAKSIC, T. Serial transverse enteroplasty (STEP): A novel bowel lengthening procedure. **Journal pediatric surgery**, Philadelphia, v. 38, n. 3, p. 425-9, 2003.

MAEGAWA, F. A. B.; SOUZA, J.; ARAÚJO E. J.; KOH I.; D'ACAMPORA, A. J.; FARIAS, D. C.; MENGARDA, J.; VOLPATO, D.; SILVA, L. G. F.; CÓRDOVA, C. S. Reconstituição da válvula ileocecal em cães. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 55-63, 2005.

MARCHINI, J. S.; UNAMUNO, M. R. D. L.; LEMOS NETO, P. A.; CARNEIRO, J. J.; OLIVEIRA, J. E.; DUTRA DE; IGLESIAS, A. C.; VANNUCCHI, H. Síndrome do

intestino curto: aspectos fisiopatológicos, clínicos e suporte nutricional de longa duração. **Medicina (Ribeirão Preto)**, Ribeirão Preto, p. 310-9, 1994.

MARKS, J.G.; DELEO V. A. Contact and Occupational Dermatology, **Mosby Year Book**, Sant Louis, p. 30-49, 1992.

MELLO, R.O.; SILVA, C.M.; FONTE, F.P.; SILVA, D.L.F.; PEREIRA, J.A.; MARGARIDO, N.F.; MARTINEZ, C.A.R.; Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgia**. p.39, v. 2, 2012.

MIRANDA-NETO, M. H.; MOLINARI, S. L.; NATALI, M. R. M.; SANT'ANA, D. M. G. Regional differences in the number and type of myenteric neurons of the ileum of rats. **Arquivos Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 59, n.1, p. 54-59, 2001.

MOLINARI, S. L.; FERNANDES, C. A.; OLIVEIRA, L. R.; SANT'ANA, D. M. G.; MIRANDA-NETO, M. H. NADH-diaphorase positive myenteric neurons of the aglandular region of stomach of rats (*Rattus norvergicus*) subjected to desnutrition. **Revista Chilena de Anatomia**, Temuco, v. 20, n. 1, p. 19-23, 2002.

MORRISSEY, J. J.; WALKER, M. N.; LOVENBERG, W. The absence of tryptophan hydroxylase activity in blood platelets. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.** v. 154, p. 496-499, 1977.

OLIVEIRA, J. S. M.; LLORACH – VELLUDO, M. A. S.; SALE-NETO, V. N.; Megacolon in rats. **Digestion**, Basel, v. 45, n. 3, p. 166 – 171, 1990.

PANT, C.; SFERRA, T.; FISCHER, R.; OLYAEE, M.; GILROY, R. Epidemiology and Healthcare Resource Utilization Associated With Children With Short Bowel Syndrome in the United States - **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Baltimore, v. 20, n. 10, 2015.

PEPPAS, N.A.; SALLIN, J.J. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials. **A review. Biomaterials**, v.17, p.1553-1561, 1996.

RAMALHO, F. S.; SANTOS, G. C.; RAMALHO, L. N. Z.; KAJIWARA, J. K.; ZUCOLOTO, S. Desnervação mioentérica jejunal induzida pelo cloreto de benzalcônio. **Arquivos de gastroenterologia**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 24-29, 1994.

RAMALHO, F. S.; SANTOS, G. C.; RAMLHO, L. N. Z.; ZUCOLOTO, S.; KAJIWARA, J. K. Myenteric neuron number after acute and chronic denervation of the proximal jejunum induced by Benzalkonium chloride. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 163, n. 1, p. 74– 76, 1993.

RAMALHO, F. S.; SANTOS, G. C.; RAMLHO, L. N. Z.; ZUCOLOTO, S.; KAJIWARA, J. K. Myenteric neuron number after acute and chronic denervation of the proximal jejunum induced by Benzalkonium chloride. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 163, n. 1, p. 74– 76, 1993.

RIBEIRO, J.O.; FERREIRA, M.G.P.A.; MARQUES, I.C.S.; ALVARENGA, C. DE NARDI, A.B.; GARCIA, S.B.; MONTANHIM, G.L.; MORAES, P.C. A new experimental model of intrinsic denervation in ileum from wistar rats through intramural microinjections of benzalkonium chloride. **Brazilian Journal of Veterinary Research**. V.39(4), p.263-270, 2019.

ROWE, R.C., SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients** 6th ed. Pharmaceutical Press, London, p. 285, 2009.

RÜHL, A.; NASSER, Y.; SHARKEY, K. A. Enteric glia. **Journal of Neurigastroenterology and Motility**, Seoul, n. 16. p.44-49, 2004.

SAKATA, K.; KUNIEDA, T.; FURUTA, T.; SATO, A. Selective destruction of intestinal nervous elements by local application of benzalkonium chloride solution in the rat. **Experientia**, Basel, v. 35, p. 1611, 1979.

SAKATA, K.; KUNIEDA, T.; FURUTA, T.; SATO, A. Selective destruction of intestinal nervous elements by local application of benzalkonium chloride solution in the rat. **Experientia**, Basel, v. 35, p. 1611, 1979.

SANDERS K. M.; SMITH T. K. Motoneurons of the submucous plexus regulate electrical activity of the circular muscle of canine proximal colon. **Journal of physiology**, Paris, v. 380, p. 293- 310, 1986.

SANTER, R. M.; BAKER, D. M. Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats. **Journal of the autonomic nervous system**, Amsterdam, v. 25, n. 1, p. 59-67, 1988.

SATO, A.; YAMAMOTO, M.; IAMAMURA, K.; KASHIKI, Y.; KUNIEDA, T.; SAKATA, K. 70 Pathophysiology of aganglionic colon anal anorectum: na experimental study of aganglionosis produced by a new method in the rat. **Journal of pediatric surgery**, New York, v. 13, n. 4, p. 399-405, 1978.

SCHNEIDER, H., PELASEYED, T., SVENSSON, F. ET AL. Estudo da renovação da mucina no intestino delgado por marcação in vivo. **Sci Rep**. v. 8, p. 5760, 2018.

SEE, N. A.; SINGARAM, C.; EPSTEIN, M. L.; DALH, J. L.; BASS, P. Reinnervation of villi of rat jejun following severe mucosal damage. **Digestive diseases and sciences**, New York, v. 37, n. 3, p. 438-448, 1992.

SEYFERT, C. E. Densidade e área do perfil celular dos neurônios mioentéricos reativos a acetilcolinesterase, NADH e NADPH-diaforase positivos do ceco de ratos (*Rattus norvegicus*) adultos. 2003. 69 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – **Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2003.

SIKANDER, A.; RANA, S. V.; PRASAD, K. K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin. Chim. Acta*, v. 403, 2009.

SMART, J.D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.57, p.1556-1568, 2005.

SPECIAN, R. D.; OLIVER, M.G. Functional biology of intestinal goblet cells. Department of Cellular Biology and Anatomy, Louisiana State University Medical Center, Shreveport, Louisiana 71130, 1991.

SQUIRES, R. H.; DUGGAN, C.; TEITELBAUM, D. H.; WALES, P. W.; BALINT, J.; VENICK, R.; RHEE, S.; SUDAN, D.; MERCER, D.; MARTINEZ, J. A.; CARTER, B. A.; SODEN, J.; HORSLEN, S.; RUDOLPH, J. A.; KOCOSHIS, S.; SUPERINA, R.; LAWLOR, S.; HALLER, T.; KURS-LASKY, M.; BELLE, S. H. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. **The Journal of pediatrics**, New York, v. 161, n. 4, p. 723-728, e2, 2012.

TAMIR, H. PAYETTE, R.F.; HUANG, Y.L.; LIU, K.P.; GERSHON, M.D. Human serotonectin: a blood glycoprotein that binds serotonin and is associated with platelets and white blood cells. **J. Cell Sci.** v. 73, p. 187-206, 1985.

TANNURI U. Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP e na clínica particular do autor, São Paulo, SP. síndrome do intestino curto na criança - tratamento com nutrição parenteral domiciliar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 3, p. 330-7, 2004.

THOMPSON, J. S.; EDGAR, J. Poth Memorial Lecture. Surgical aspects of short-bowel syndrome. **American journal of surgery**, New York, v. 170, n. 6, p. 532-6, 1995.

VEDOVATO, K.; TREVIZAN, A. R.; ZUCOLOTO, C. N.; BERNARDI, M. D. L.; ZANONI, J. N.; MARTINS, J. V. C. P. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 18 n. 1, p. 33-42, jan./abr. 2014.

VERNON, A. H.; GEORGESON, K. E. Surgical options for short bowel syndrome. In: **Seminars in pediatric surgery. WB Saunders.** p. 91-98, 2001.

WALES, P. W.; SILVA, N.; KIM, J.; LECCE, L.; TO, T.; MOORE, A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. **Journal pediatric surgery**, Philadelphia, v. 39, n. 5, p. 690-695, 2004.

WANG, W.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase 2 derived prostaglandin E2 regulates the angiogenic switch. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United State of America**, v.101, n. 2, p. 415-416, 2004.

WERF, C. S. V. D.; HALIM, D.; JOKE, B. G. M.; VERHEI, J.; ALVES, M. M.; HOFSTRA, R. M. W. Congenital Short Bowel Syndrome: from clinical and genetic diagnosis to the molecular mechanisms involved in intestinal elongation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, Amsterdam, v. 1852, n. 11, p. 2352 – 2361, 2015.

WESER, E. The management of patients after small bowel resection. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 71, n. 1, p. 146-150, 1976.

WINGREN, U. et al. Endoluminal secretin of serotonin and histamine into the small intestine of normal and nematodeinfected rats. **Biogenic Amines**, v. 5, p. 297-306, 1988.

ZANONI, J. N.; MIRANDA-NETO, M. H. D.; BAZOTTE, R. B.; SOUZA, R. R. D. Morphological and quantitative analysis of the neurons of the myenteric plexus of the cecum of streptozotocin-induced diabetic rats. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 696-702, 1997.

ZANONI, J. N.; MIRANDA-NETO, M.H.D.; ROMANO, E. B. Estudo morfológico da parede do ceco de ratos wistar. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 2, n. 1, 1998.

ZUCOLOTO, S.; SILVA, J. C.; OLIVEIRA, J. S. M.; MUCCILLO, G. The chronological relationship between the thickening of smooth muscle, epithelial cell proliferation and myenteric neural denervation in the rat jejunum. **Cell Proliferation**, Oxford, v. 24, n. 1, p. 15-20, 1991.