



Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ
Centro Biomédico – Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia
e Ciências Cirúrgicas – PG-FISIOCIRURGIA

CICATRIZAÇÃO RENAL APÓS NEFRECTOMIA PARCIAL LAPAROSCÓPICA SEM FECHAMENTO DO SISTEMA COLETOR EM PORCOS

Diogo Benchimol de Souza

Tese de Doutorado submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas,
PG-Fisiocirurgia, UERJ, como parte dos requisitos para
obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Sampaio

**Rio de Janeiro, RJ - Brasil
2010**



Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ
Centro Biomédico – Faculdade de Ciências Médicas
Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia
e Ciências Cirúrgicas – PG-FISIOCIRURGIA

Diogo Benchimol de Souza

**CICATRIZAÇÃO RENAL APÓS NEFRECTOMIA
PARCIAL LAPAROSCÓPICA SEM FECHAMENTO
DO SISTEMA COLETOR EM PORCOS**

**Rio de Janeiro
2010**

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

F000 de Souza, Diogo Benchimol.

Cicatrização renal após nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor em porcos / Diogo Benchimol de Souza.- 20010.

viii, 58f. : il.

Orientador : Francisco José Barcellos Sampaio.

Co-orientador : Marco Aurélio Pereira Sampaio.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

Bibliografia: f. 40-53.

1. Porcos - Teses. 2. Modelos animais - Teses. 3. Cirurgia Laparoscópica - Teses. 4. Rim - Teses. 5. Cálices Renais - Teses. 6. Urinomas - Teses. I. Sampaio, Francisco José Barcellos. II. Pereira-Sampaio, Marco Aurélio.. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 000.00

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura

Data

ÍNDICE

	Página
RESUMO	
ABSTRACT	
1- INTRODUÇÃO	01
2 - OBJETIVO	06
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	08
Local do Estudo	09
Animais	09
Técnica Cirúrgica	10
Manejo Analgésico e Pós-operatório	13
Coleta de Dados	13
4 - RESULTADOS	17
5 - DISCUSSÃO	29
6 - CONCLUSÕES	39
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
8 - AGRADECIMENTOS TÉCNICOS	55
9 - CONFLITO DE INTERESSES	57
10 - ANEXOS	59

RESUMO

Introdução: Embora alguns estudos tenham descrito as semelhanças e diferenças anatômicas entre o rim humano e o rim suíno, pouco é conhecido sobre a cicatrização renal neste animal. O conhecimento da cicatrização do rim do porco é especialmente importante em procedimentos cirúrgicos que incidem o parênquima renal e o sistema coletor, como é o caso da nefrectomia parcial. O objetivo do presente trabalho é estudar a cicatrização renal em porcos após nefrectomia parcial laparoscópica sem o fechamento do sistema coletor.

Materiais e Métodos: Quatorze porcos machos com peso médio de 30 Kg foram submetidos à nefrectomia parcial laparoscópica, removendo 25 % do comprimento renal no pólo caudal (n = 7) ou no pólo cranial (n = 7). A técnica cirúrgica empregada envolveu acesso laparoscópico transperitoneal, clampeamento dos vasos renais, excisão do tecido renal com tesoura a frio e aplicação de energia monopolar para hemostasia do parênquima, deixando o sistema coletor aberto. Os animais foram avaliados clinicamente por 14 dias e então foram mortos. Níveis séricos de creatinina e uréia foram obtidos antes e em diferentes momentos após a cirurgia. São relatados ainda os achados de necropsia, pielografia retrógrada *ex vivo* e aspectos histológicos dos pólos renais operados.

Resultados: Os níveis séricos de uréia e creatinina tiveram leve aumento inicial retornando aos valores pré-operatórios durante o período avaliado. Durante a necropsia verificou-se que não houve extravasamento de urina a partir do rim operado e que este se cobriu com tecido fibroso, aderindo-se aos tecidos adjacentes. Nas pielografias retrógradas não foi verificado nenhum extravasamento de contraste pelos pólos operados. Os achados histológicos mostraram grande deposição de colágeno tipo I sobre o pólo renal operando, vedando-o completamente.

Conclusão: O rim suíno não é um bom modelo para pesquisas ou treinamento cirúrgico em que a cicatrização do sistema coletor seja um aspecto importante.

Palavras chave: Porcos; Modelos Animais; Cirurgia Laparoscópica; Rim; Cálices Renais; Urinomas.

ABSTRACT

Introduction: Although some studies have described similarities and differences between human and pig kidney anatomy, little is known regarding renal healing in this animal model. The knowledge of pig kidney healing is especially important in surgical procedures which incise the renal parenchyma and collecting system, such as partial nephrectomy. The aim of this study is to assess kidney healing in pigs after laparoscopic partial nephrectomy without closing of the collecting system.

Materials and Methods: Fourteen male pigs with mean weight of 30 kg were submitted to left partial laparoscopic nephrectomy, removing 25% of the kidney length at caudal pole (n = 7) or at cranial pole (n = 7). Briefly, the surgical technique involved a transperitoneal laparoscopic access, *en bloc* vascular clamping of renal artery and vein, tissue excision with cold scissor and monopolar energy parenchyma hemostasis, leaving the collecting system opened. The animals were clinically evaluated during fourteen days, and afterwards were killed. Serum levels of creatinine and urea were assessed prior and at different moments after surgery. Necropsy findings, retrograde *ex vivo* pyelogram and histological aspects of operated renal poles are also described.

Results: Serum creatinine and urea showed a slight initial increase with a gradual return to preoperative levels during the evaluated period. At necropsy, no signs of urine leakage were found and kidneys were covered by a fibrous tissue with adherences to adjacent organs. Also, in the retrograde pyelograms obtained, we did not find contrast medium leakage by operated poles. Histological findings showed great deposition of type I collagen over operated renal pole, sealing it completely.

Conclusion: The pig kidney is not an adequate experimental model for research and training of surgery on which collecting system healing is an important aspect to be considered.

Key words: Pigs; Animal Models; Laparoscopic Surgery; Kidney; Kidney Calices; Urinomas.

1 – INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Os tumores renais abrangem 3,9% dos novos diagnósticos de câncer nos EUA, significando mais de 57.000 novos casos e mais de 12.000 óbitos em 2009, estando entre os dez tumores mais comuns [1]. Segundo Russo [2], os pacientes portadores de tumores renais podem ser divididos em dois grupos. No primeiro grupo estão doentes sintomáticos, portadores de tumores grandes e localmente avançados que mesmo com a excisão radical do rim, adrenal e linfonodos, a progressão de metástases distantes levam 30% dos pacientes ao óbito. O segundo grupo constitui 70% dos diagnósticos que é feito incidentalmente por ocasião de um ultra-som, tomografia computadorizada ou ressonância magnética abdominal realizada por motivos não relacionados com o câncer. Nestes pacientes, frequentemente descobrem-se tumores pequenos em estágio T1a (tumores menores de 4 cm, limitados ao rim), com sobrevida de mais de 90% dos casos.

Atualmente, a cirurgia renal conservadora ou nefrectomia parcial é indicação absoluta para pacientes com tumores renais bilaterais ou ausência de um dos rins. Indicações relativas incluem casos onde a função renal possa ser prejudicada no futuro, como urolitíase, estenose da artéria renal, pielonefrite crônica, diabetes e hipertensão. A nefrectomia parcial ainda é considerada eletiva para pacientes com tumores menores de quatro centímetros e um rim contralateral normal, ainda que a técnica apresente resultados oncológicos semelhantes à nefrectomia radical e melhor função renal [3].

Embora a realização de nefrectomia radical para pacientes com tumores solitários menores de quatro centímetros seja considerada por alguns como um atendimento aquém do ideal, menos de 8% das cirurgias de tumores renais nos EUA entre 1988 e 2002 foram nefrectomias parciais

[4], e apenas 4% das nefrectomias foram parciais na Inglaterra em 2002 [5]. Foi verificado ainda, que pacientes tratados em instituições de ensino de grande porte e em centros urbanos, são mais comumente beneficiados com a cirurgia renal conservadora do que em outras instituições [4].

Dentre os motivos pelos quais a nefrectomia parcial tem sido pouco utilizada na prática clínica citam-se: a diminuição das cirurgias com a abertura do rim em programas de treinamento dado ao advento de técnicas endoscópicas, percutâneas e extracorpóreas para o tratamento de cálculos renais; a popularização e os bons resultados da nefrectomia radical laparoscópica; o pouco número de pacientes portadores de tumores renais menores de quatro centímetros em hospitais de menor porte [2, 4].

O maior treinamento nas técnicas de nefrectomia parcial, tanto por laparotomia como por laparoscopia, bem como o aprimoramento destas técnicas (novas técnicas de hemostasia do parênquima renal, aparelhos de sutura automática para o sistema coletor, desenvolvimento de técnicas de resfriamento renal por laparoscopia) possivelmente ampliaria a utilização destas cirurgias, com potencial benefício para muitos doentes.

Nesse sentido, a utilização de um bom modelo animal é de grande importância, tanto para o desenvolvimento e teste de novas técnicas e equipamentos quanto para o treinamento de cirurgiões.

Atualmente, o porco (*Sus domesticus*) é considerado o melhor modelo animal para procedimentos renais por conta de sua anatomia e fisiologia semelhantes ao rim humano [6].

Ao contrário do cão, do coelho e do rato, o rim suíno é multipapilar, apresenta comprimento, peso e formato semelhantes ao humano [6]. A arquitetura vascular intra-renal do porco também é bastante semelhante à humana, embora haja diferenças anatômicas com relação à artéria dorsal no pólo cranial [7], à área proporcional dos segmentos arteriais [8] e ao arranjo venoso na face dorsal da pelve renal [9].

Por tudo isso, o porco tem sido bastante usado para o desenvolvimento e aprimoramento de métodos cirúrgicos aplicáveis à nefrectomia parcial convencional e laparoscópica. Este modelo já foi usado para testar colas e adesivos cirúrgicos como métodos hemostáticos e vedantes do sistema coletor [10-18], malhas hemostáticas usadas sobre a superfície renal [18-22], aparelhos hemostáticos que empregam diferentes tipos de energia [23-35], métodos de clampeamento renal [36-42], métodos de sutura do sistema coletor [43, 44] e métodos de resfriamento renal [45-48].

No que diz respeito ao treinamento de cirurgiões para a nefrectomia parcial laparoscópica, o porco tem sido bastante útil, reduzindo o tempo para a curva de aprendizado desta técnica [49]. Com o objetivo de simular um tumor renal a ser excisado, foram criados alguns métodos para a colocação de massas no rim suíno [50-54].

Ainda, o porco está sendo utilizado para o desenvolvimento de técnicas de nefrectomia parcial com auxílio robótico [42, 55], por acesso através de orifícios naturais, conhecido como NOTES (“Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery”) [56], com acesso por somente um portal laparoscópico, conhecido como “Single-Port” [57], e ainda, pela combinação de mais de um dos métodos citados [58, 59].

Contudo, Ames e colaboradores [60] afirmaram que o porco não deve ser usado para avaliar o fechamento do sistema coletor renal por não ter a mesma propensão para formação de urinoma visto em pacientes clínicos. Neste estudo, postulou-se que o sistema coletor dos suínos veda-se após abertura cirúrgica impedindo o vazamento de urina, que a ausência da fáscia de Gerota permitiria o escoamento da urina para a cavidade peritoneal onde seria absorvida e que por ser o porco um animal quadrúpede a urina escoaria pelo ureter facilmente, evitando o pólo caudal operado.

Um estudo mais detalhado sobre a cicatrização do sistema coletor do rim suíno após nefrectomia parcial laparoscópica é fundamental para uma melhor avaliação do extravasamento urinário e da formação de urinomas nesta espécie, estabelecendo assim o papel do porco como modelo experimental e de treinamento em nefrectomias parciais laparoscópicas, sobretudo no que tange ao fechamento do sistema coletor.

2 – OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo estudar a cicatrização renal após nefrectomia parcial laparoscópica sem o fechamento do sistema coletor em porcos (*Sus domesticus*).

3 – MATERIAIS E MÉTODOS

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

Local do Estudo

Os procedimentos que envolveram os animais foram realizados nas instalações do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, em Campos dos Goytacazes – RJ.

As análises histológicas foram realizadas nas instalações da Unidade de Pesquisa Urogenital da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, no Rio de Janeiro – RJ.

Animais

Foram utilizados 14 porcos (*Sus domesticus*) com peso médio de 30 Kg, provenientes de criações comerciais de Campos dos Goytacazes - RJ. Os animais foram acondicionados em baias coletivas onde foi realizado jejum pré-operatório de 12 horas de sólidos e 4 horas de líquido.

Os animais foram submetidos à nefrectomia parcial laparoscópica retirando-se 25% do comprimento total do rim no pólo caudal (n=7) ou cranial (n=7), porção suficiente para que se exponha o seio renal [61]. Após a ressecção proposta, foi realizada hemostasia do parênquima renal evitando-se o sistema coletor, com o objetivo de deixá-lo aberto.

Todo o estudo foi conduzido seguindo os princípios éticos de experimentação animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório e foi aprovado pela comissão de ética de uso de animais da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (Anexo I), em acordo com a legislação Brasileira.

Técnica Cirúrgica

Os animais foram pré-medicados com 5 mg de acepromazina por via subcutânea e transferidos da baia para mesa pré-operatória onde foi realizada punção venosa para administração de fluidos e fármacos e epilação da região abdominal. Os animais seguiram então para o centro cirúrgico, onde a anestesia foi induzida pela administração de 400 mg de tiopental sódico por via intravenosa. Procedia-se a entubação oro-traqueal e administração de isoflurano à 2% em oxigênio 100% para manutenção do plano anestésico.

Os suínos foram então posicionados em decúbito lateral direito e preparados para cirurgia sob técnica asséptica. (figura 1) O rim esquerdo foi abordado por laparoscopia transperitoneal com a colocação de quatro trocartes em uma adaptação da técnica realizada em humanos [62]. O peritônio sobre a margem lateral do rim foi incisado com o uso do hook seguindo-se de completa exposição do órgão por dissecação romba com o uso de uma gaze montada em uma pinça.

Um tubo de polipropileno (sonda uretral nº 06) cortado foi inserido na cavidade abdominal e utilizado para a medição do comprimento do rim, do pólo cranial ao pólo caudal (figura 2). A seguir, o tubo já com a medida renal marcada foi retirado da cavidade e cortado em um quarto de seu tamanho. Este fragmento, correspondente a 25% do comprimento renal, foi inserido na cavidade e posicionado no pólo a ser ressecado funcionando como medida para o local da incisão renal que foi marcado pela aplicação de energia monopolar sobre a cápsula renal (figura 3).



Figura 1. Suíno em decúbito lateral direito, sob anestesia geral e técnica asséptica. Abordagem laparoscópica para nefrectomia parcial esquerda.

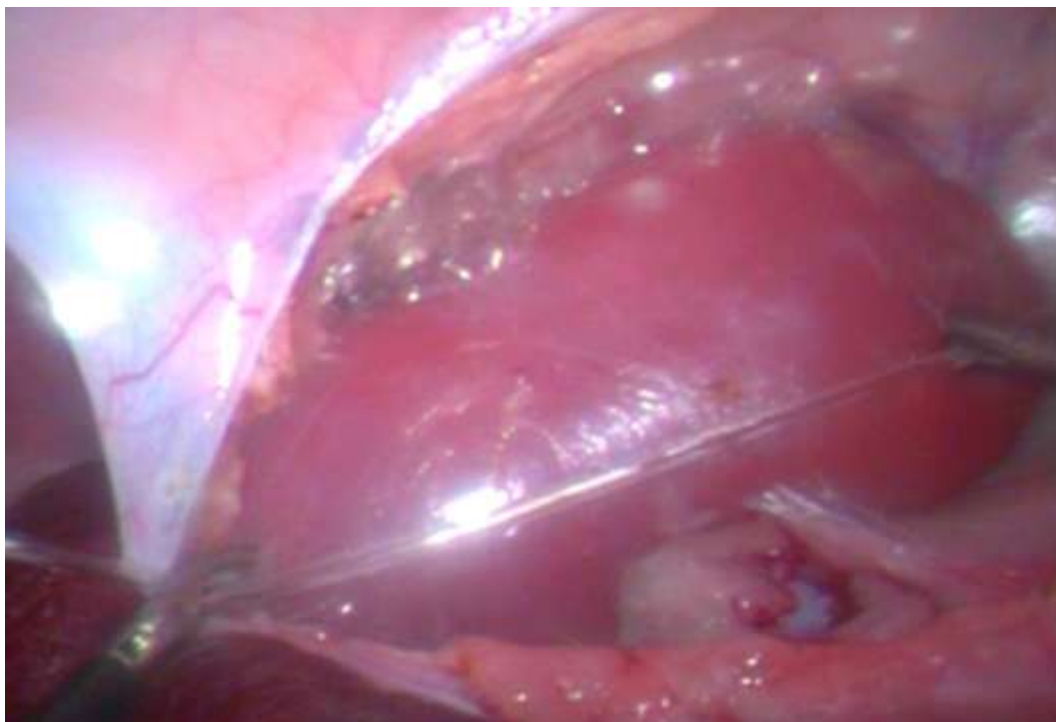


Figura 2. Tubo de polipropileno (sonda uretral nº 06) esticada, usada para medir o comprimento renal durante nefrectomia parcial laparoscópica.

Uma pinça vascular laparoscópica foi então inserida e posicionada envolvendo a artéria e veia renal para a realização de oclusão vascular temporária do órgão. Evitou-se a dissecação minuciosa dos vasos renais, deixando sobre estes alguma gordura com os objetivos de diminuir as lesões ao endotélio vascular provocadas pela pinça, diminuir a possibilidade de vasoespasmos arteriais, reduzir o tempo operatório e diminuir a possibilidade de lesões iatrogênicas vasculares [62, 63].



Figura 3. Pólo caudal marcado pela aplicação de energia monopolar, indicando o local proposto para ressecção de 25% do comprimento do rim esquerdo suíno.

Com o rim sob isquemia quente, o pólo cranial ou caudal foi removido pela aplicação de corte a frio com tesoura sobre a linha demarcada. Em todos os animais foi confirmada a abertura do sistema coletor renal por visualização do seio renal. Ainda, foi possível sentir a consistência mais firme quando o sistema coletor era cortado.

Após a completa ressecção do pólo renal, foi aplicada energia monopolar de coagulação em toda a superfície renal, evitando-se porém

aplicar tal método sobre o sistema coletor. A pinça vascular foi então aberta e a pressão de insuflação da cavidade abdominal reduzida para 5 mmHg para inspeção quanto à hemorragias na superfície renal. Quando focos hemorrágicos foram identificados, estes eram coibidos pela aplicação adicional de energia monopolar.

Mais uma vez verificava-se a abertura provocada no sistema coletor, e o fragmento renal excisado era retirado pela ampliação da incisão de um dos portais de acesso. Os portais abdominais e pele foram suturados de maneira rotineira.

Manejo Analgésico e Pós-operatório

Os animais receberam 50 mg de tramadol pela via subcutânea imediatamente após a cirurgia e 30 mg de flunixin meglumine pela via subcutânea por dois dias.

Após a extubação os animais foram recolocados em suas baias, e após o retorno à ambulação normal, alimento e água eram oferecidos.

Coleta de Dados

Os animais foram observados diariamente em busca de sinais de uremia, hemorragias ou outras complicações. O consumo normal de água e alimentos, micção, defecação, ambulação e comportamento foram também observados.

Os níveis séricos de uréia e creatinina foram dosados imediatamente antes da cirurgia e nos dias 2, 6, 10 e 14 do período pós-operatório com o intuito de avaliar a função renal e qualquer possível reabsorção urinária a partir de vazamentos de urina intracavitários.

Estes dados foram tabulados e comparados pela ANOVA, considerando $p < 0,05$ como significativo. Para tal análise foi utilizado o software GraphPad Prism.

Por ocasião do 13º dia pós-operatório os animais eram transferidos para baia individual onde a única fonte hídrica continha azul de metileno. Tal medida foi utilizada para marcar, com o corante, toda a via urinária e evidenciar possíveis locais por onde pudesse haver extravasamento de urina.

No 14º dia pós-operatório, os animais foram submetidos à eutanásia por sobredose de tiopental sódico (2 g administrado pela via intravenosa) seguido de cloreto de potássio (4 g administrado pela via intravenosa).

Foi então realizada necropsia em busca de evidências de extravasamento urinário a partir do pólo renal operado. Especial atenção foi dada com o objetivo de identificar qualquer urinoma, fístula ou sinus, peritonite ou tecido corado por azul de metileno.

O líquido peritoneal foi coletado e a concentração de uréia e creatinina foram dosadas nesta amostra. O rim operado foi avaliado *in situ* quanto a fibroses, aderências e qualquer exposição do sistema coletor.

Em seguida, este órgão foi coletado junto com o ureter proximal pelo qual foi introduzida uma sonda de polipropileno nº 06 (figura 4) para realização de pielografia retrógrada *ex vivo*, com o intuito de verificar possíveis extravasamentos de contraste a partir do pólo renal operado. Para tal exame, após a sondagem do ureter, uma ligadura com fio de algodão 2-0 foi aplicada para fixação da sonda, impedindo extravasamento do contraste pelo ureter. Aproximadamente 8 ml de contraste iodado iônico foi injetado no interior da pelve renal e o órgão radiografado.

O rim foi seccionado longitudinalmente e fixado por imersão em solução de formol a 10% em tampão fosfato-salino por não menos de dois dias e não mais de 15 dias.

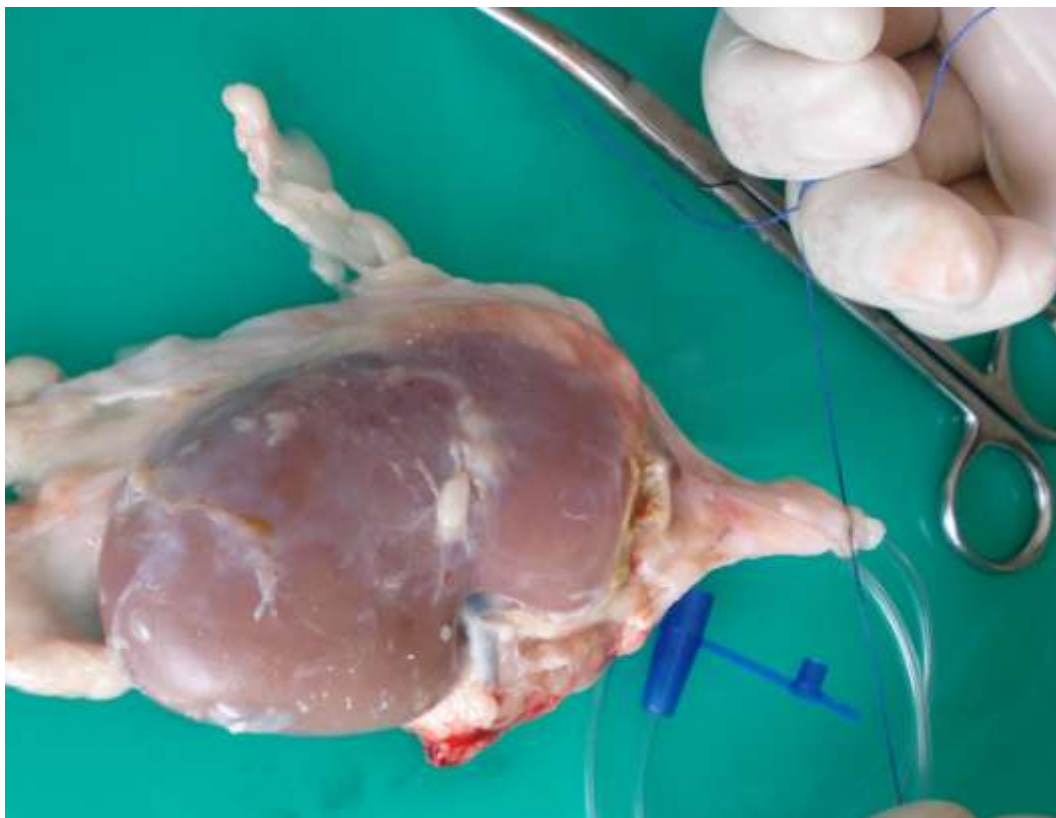


Figura 4. Rim suíno esquerdo coletado após 14 dias de nefrectomia parcial laparoscópica no pólo caudal. O ureter foi cateterizado para realização de pielografia retrógrada *ex vivo*.

Amostras dos pólos renais operados foram processadas pela técnica histológica de rotina, com desidratação por banhos de álcool etílico em concentrações crescentes, seguidas de clarificação em xilol e inclusão em parafina. O bloco foi levado ao micrótomo onde foram obtidos cortes de 5 μm de espessura. Os cortes foram observados em microscopia de luz após coloração histoquímica pelos métodos de hematoxilina e eosina (para verificação das características de celularidade, vascularização, arranjo tecidual, etc), tricrômico de Masson (para verificação do tecido conjuntivo) e vermelho de picro Sirius sob iluminação convencional e polarizada (para verificação das fibras colágenas, bem como a caracterização de diferentes tipos de colágeno).

Foram avaliadas de forma qualitativa as alterações histológicas ocorridas no tecido renal, bem como o processo de cicatrização em torno do tecido renal, formação de tecido de aderência e caracterização do tecido conjuntivo depositado.

4 – RESULTADOS

4 - RESULTADOS

A técnica cirúrgica empregada mostrou-se eficaz para expor o seio renal sem nenhuma complicação grave decorrente. Em todos os animais foi possível visualizar o sistema coletor aberto (figura 5) e ainda, durante a secção do rim, foi possível sentir a tesoura incidindo o sistema coletor como um tecido mais denso. O tempo cirúrgico médio foi de 71 ± 17 minutos e o tempo de isquemia renal foi de 16 ± 5 minutos. Os animais tiveram boa recuperação pós-operatória, retornando às funções fisiológicas (ambulação, ingestão de sólidos e líquidos, micção e defecação) dentro de um dia.



Figura 5. Sistema coletor aberto (seta) após a ressecção do pólo cranial do rim suíno.

Não houve diferença significativa dos níveis séricos de uréia e creatinina nos diferentes momentos de coleta. Um ligeiro aumento nesses

níveis pode ser verificado por ocasião do 2º dia pós-operatório, retornando gradativamente aos valores pré-operatórios. Em nenhum momento os animais apresentaram níveis séricos de uréia ou creatinina acima do valor de referência [64] para a espécie (figura 6).

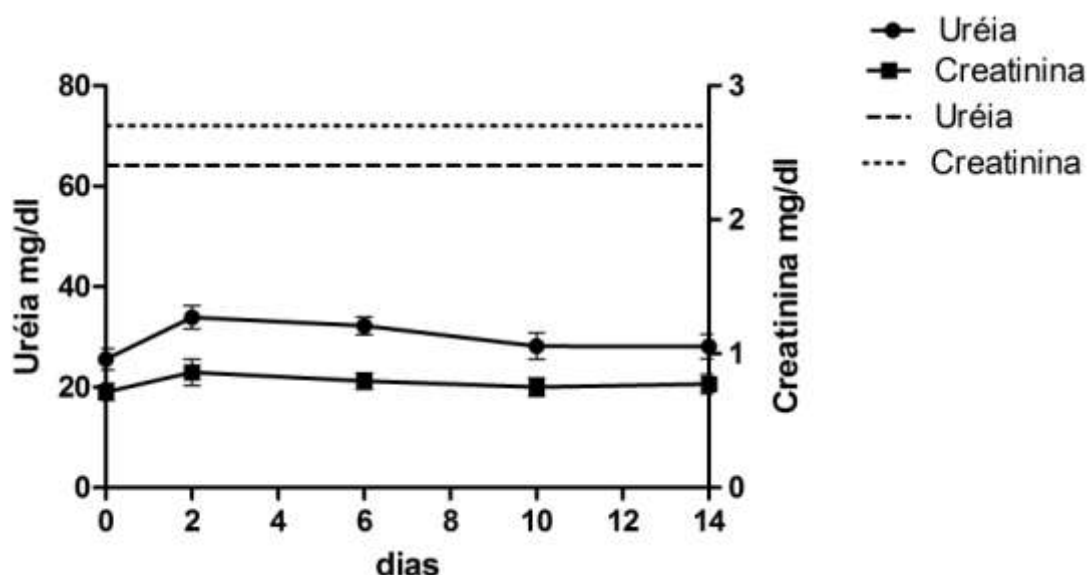


Figura 6. Níveis séricos de uréia e creatinina após nefrectomia parcial laparoscópica sem o fechamento do sistema coletor em porcos. As linhas contínuas representam os valores obtidos. As linhas interrompidas representam o limite superior do valor de referência para a espécie.

Durante a necropsia, não foi verificado qualquer sinal de extravasamento de urina em nenhum dos animais. A cavidade abdominal invariavelmente apresentou condições normais, sem excesso ou alteração do aspecto do líquido peritoneal. Não foi verificada a presença de fístulas, urinomas ou coloração por azul de metileno ao redor do rim operado ou em qualquer outra região da cavidade (figura 7). A bexiga apresentou-se constantemente repleta de urina tingida pelo azul de metileno (figura 8).

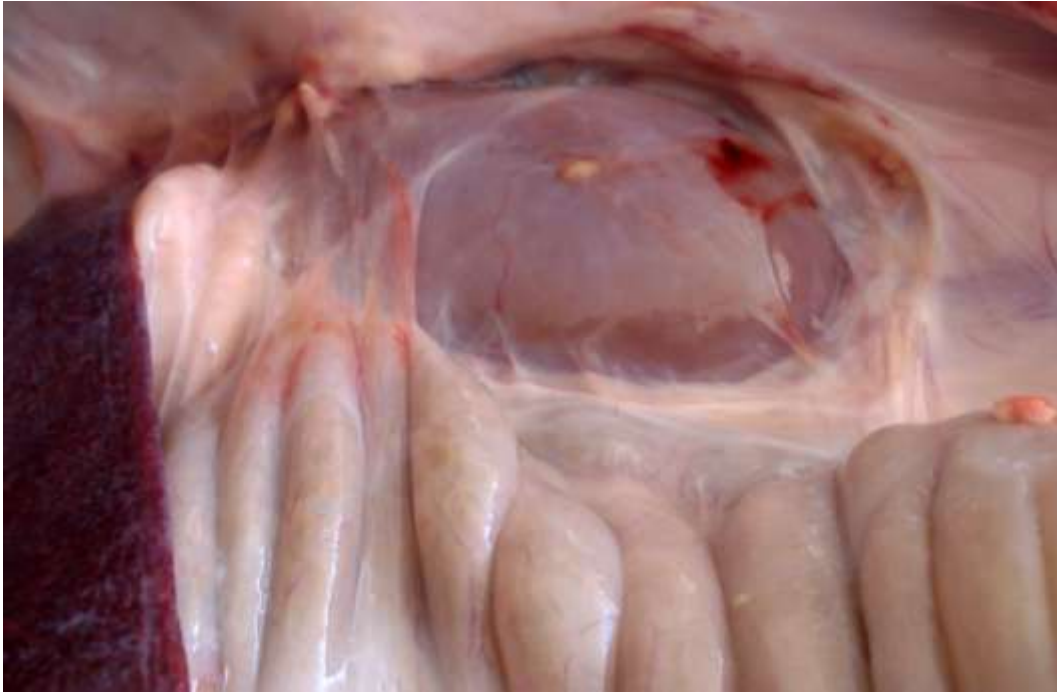


Figura 7. Rim esquerdo suíno *in situ* após 14 dias de nefrectomia parcial laparoscópica de 25% do pólo cranial sem fechamento do sistema coletor. Nota-se que não há presença de fístula, urinoma ou qualquer outro indício de vazamento urinário.



Figura 8. Bexiga de suíno repleta de urina tingida por azul de metileno.

Sobre o pólo renal operado observou-se fibrose em todos os animais que impediu a visualização do sistema coletor. Em todos os casos foi verificada a presença de aderências focais envolvendo o pólo operado e os tecidos adjacentes. No pólo caudal foram encontradas aderências com a cápsula adiposa renal e com o cólon descendente. O pólo cranial, por sua vez, apresentou-se freqüentemente aderido ao baço, lobo esquerdo do pâncreas, cólon descendente e cápsula adiposa renal (tabela 1) (figuras 9 e 10). As dosagens de uréia e creatinina do líquido peritoneal apresentaram valores semelhantes aos verificados no plasma (Uréia $27,91 \pm 2,1$ mg/dl; Creatinina $0,98 \pm 0,08$ mg/dl) (figura 11).

Tabela 1. Percentagem de suínos com aderências aos órgãos perirrenais após nefrectomia parcial laparoscópica no pólo caudal ou cranial sem fechamento do sistema coletor.

	Gordura	Cólon descendente	Pâncreas	Baço
Pólo caudal	85,7%	71,4%	0%	0%
Pólo cranial	71,4%	71,4%	100%	85,7%

A pielografia retrógrada evidenciou a anatomia do sistema coletor isenta de qualquer extravasamento do meio de contraste. Sob pressão, o contraste penetrava o parênquima renal, sem extravasar pelo pólo operado (figura 12). Em um dos animais, sob excessiva pressão, o rim rompeu-se no pólo não operado, extravasando o contraste em um ponto sadio do sistema coletor (figura 13).

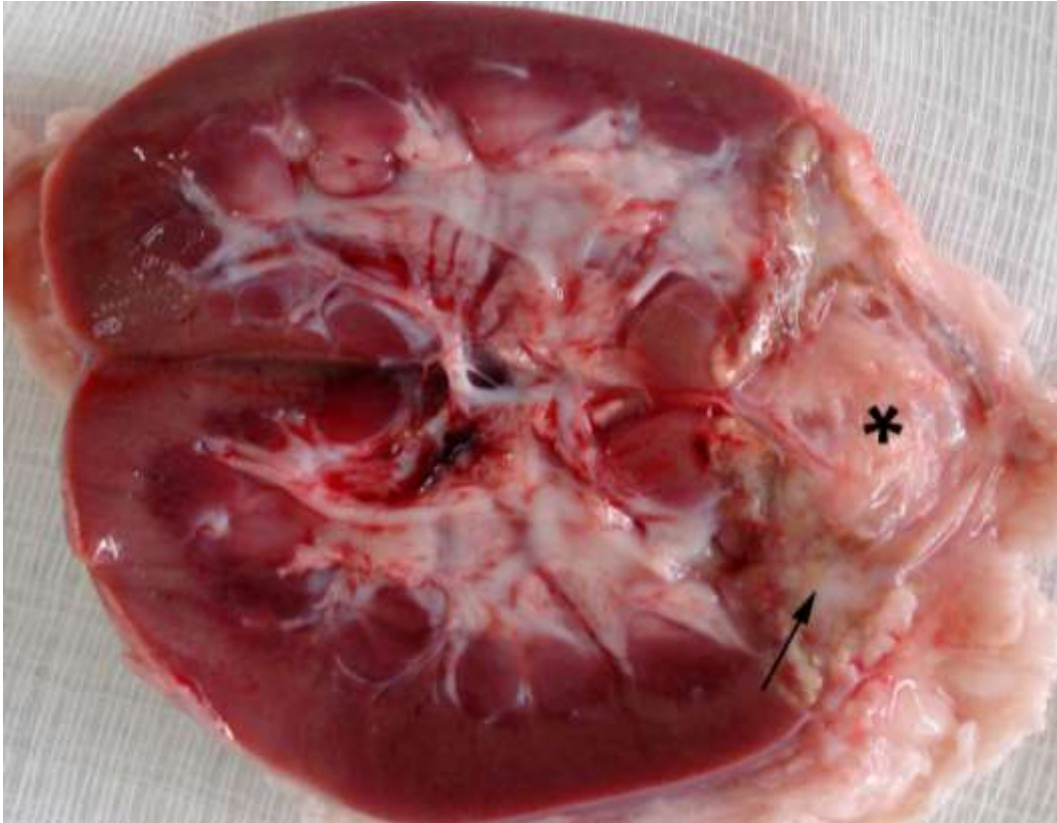


Figura 9. Fibrose sobre o pólo renal caudal ressecado (seta) vedando o sistema coletor após nefrectomia parcial laparoscópica em suíno. Nota-se ainda a presença de tecido adiposo (*) aderido ao órgão.



Figura 10. Aderência do cólon (*) sobre o pólo caudal de rim suíno ressecado. Nota-se que a aderência cobria toda a superfície exposta pela nefrectomia parcial laparoscópica.

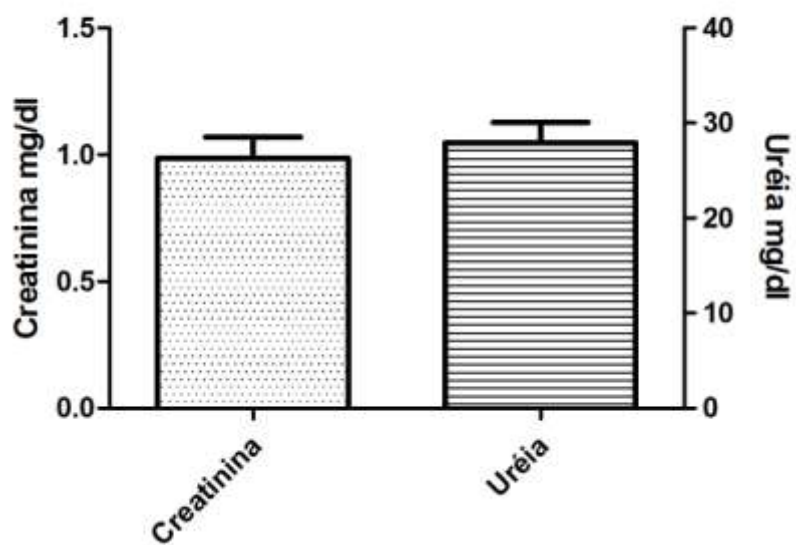


Figura 11. Média dos níveis de creatinina e uréia no líquido peritoneal de suínos 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor.

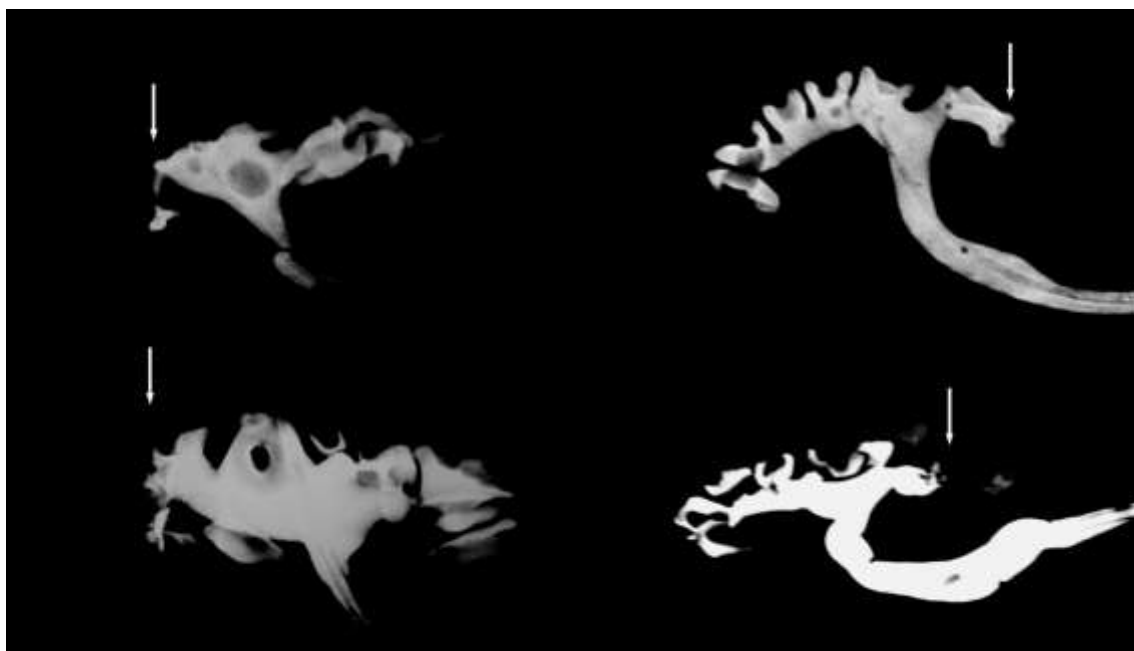


Figura 12. Pielografias retrógradas realizadas 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor, evidenciando a ausência de extravasamento de contraste pelos pólos ressecados (setas).

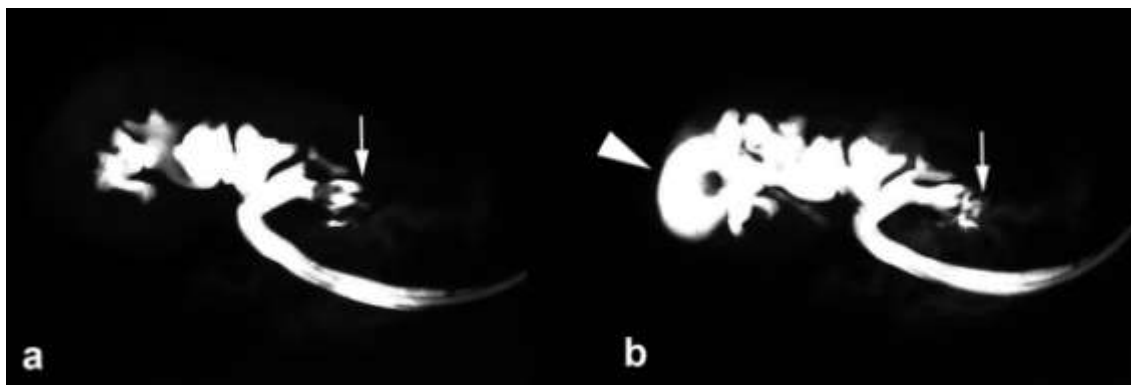


Figura 13. Pielografia retrógrada de suíno realizada 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica do pólo caudal sem fechamento do sistema coletor. Na figura **a** nota-se ausência de extravasamento de contraste pelo pólo ressecado (seta). Na figura **b**, com o meio de contraste injetado sob alta pressão, nota-se a ruptura do pólo renal não operado (cabeça de seta)

O exame histológico do pólo operado demonstrou a presença de tecido conjuntivo unindo o tecido renal e gordura perirrenal, intestino grosso, baço e pâncreas, evidenciando as aderências ocorridas (figuras 14, 15 e 16). Toda a superfície do pólo ressecado apresentou-se coberta por tecido conjuntivo fibroso (figura 17), com grande número de fibroblastos presentes (figura 18). Houve ocorrência variada de neovascularização entre os animais e entre diferentes campos em um mesmo animal. Frequentemente notou-se uma presença maior de fibroblastos próximos a vasos sanguíneos. Em alguns animais áreas de tecido renal degenerado ou em degeneração inseridas no tecido cicatricial foram detectadas (figura 19). O tecido corado pelo vermelho de picro Sirius, quando observado sob luz polarizada, evidenciou grande quantidade de fibras de colágeno densas, visualizadas em vermelho, indicando serem provavelmente fibras colágenas do tipo I [65] (figura 20).

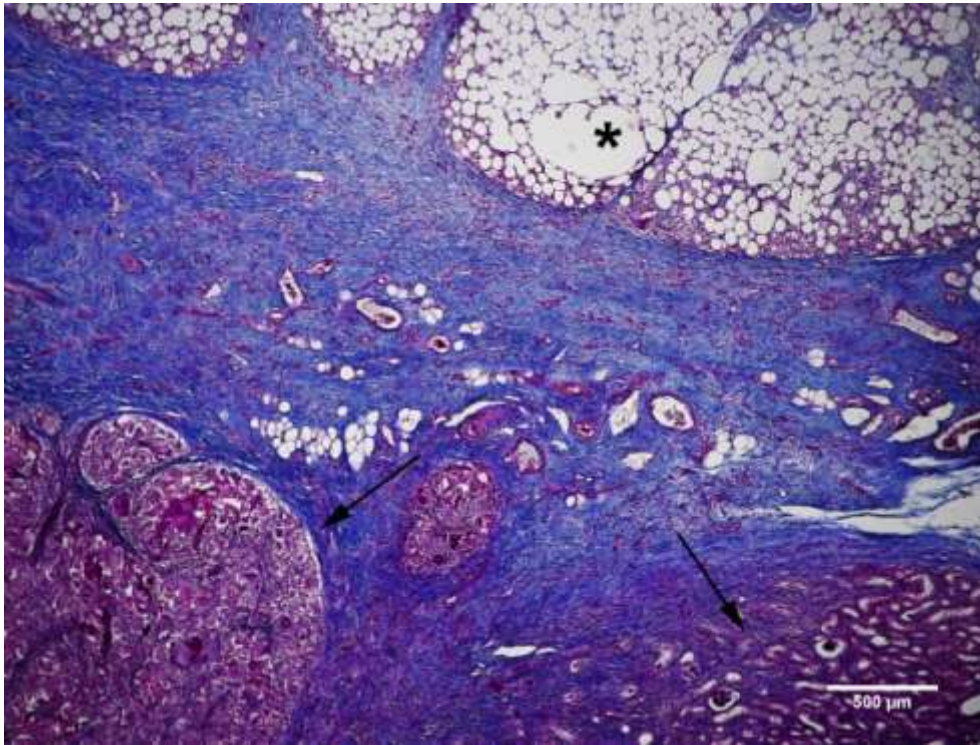


Figura 14. Tecido conjuntivo unindo tecido renal (setas) e gordura perirrenal (*) após 14 dias de nefrectomia parcial laparoscópica em porco. Tricrômico de Masson, 40x.

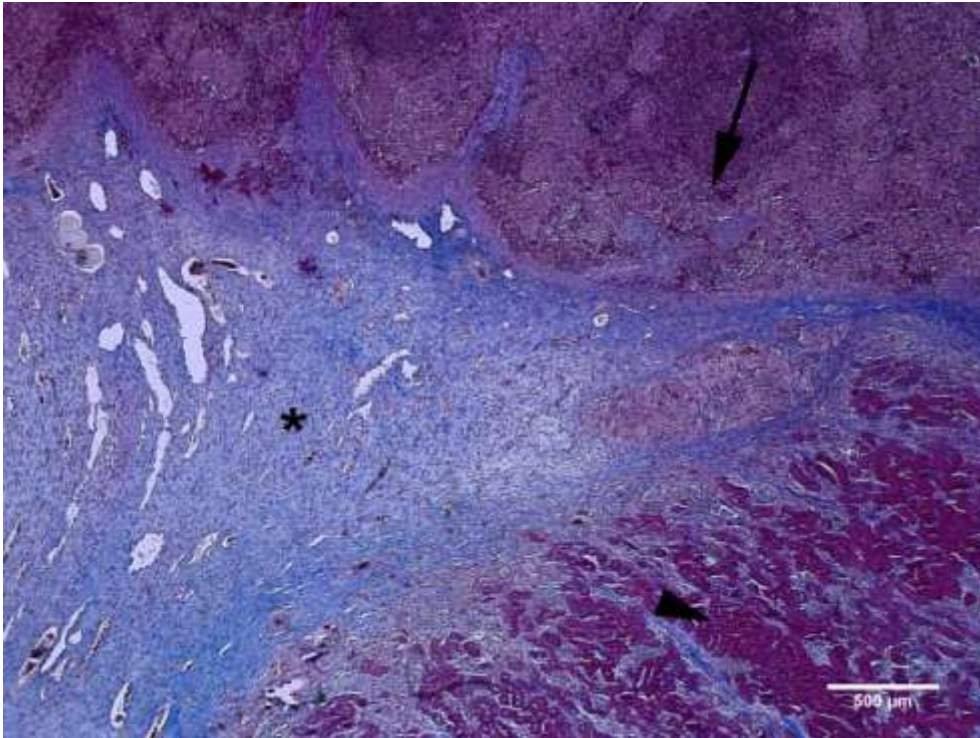


Figura 15. Aderência (*) entre tecido esplênico (seta) e tecido renal (cabeça de seta) após 14 dias de nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor em porco. Tricrômico de Masson, 40x.

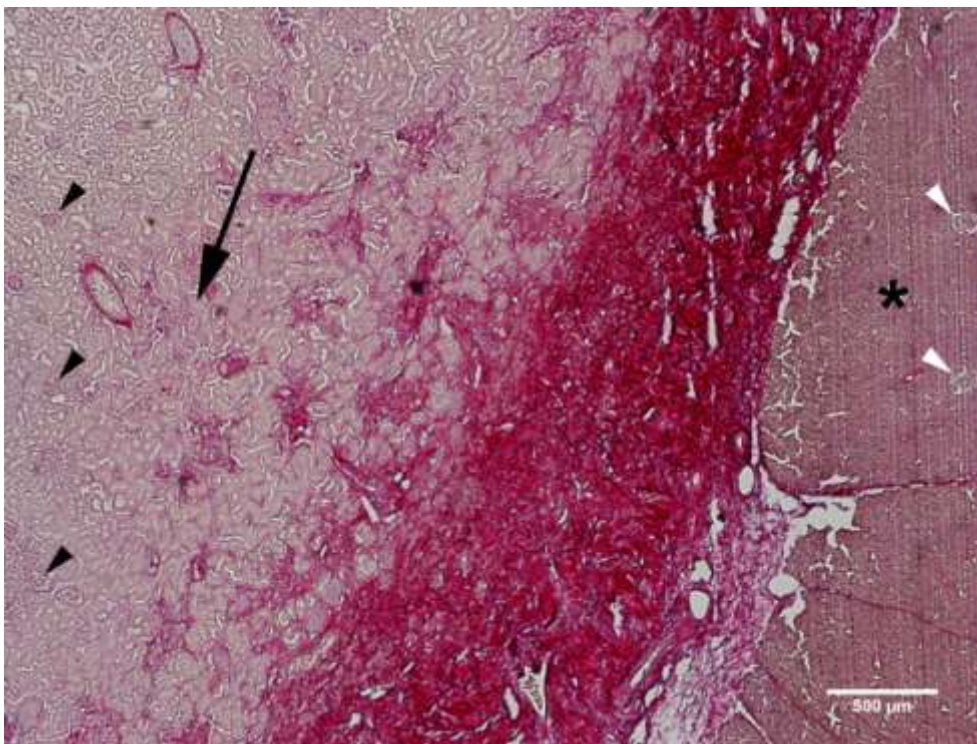


Figura 16. Pâncreas (*) aderido ao tecido renal (seta) suíno após nefrectomia parcial. Percebem-se ilhotas de Langerhans (cabeças de seta brancas) no tecido pancreático e glomérulos (cabeças de seta pretas) no tecido renal. Vermelho de picro Sirius, 40x.

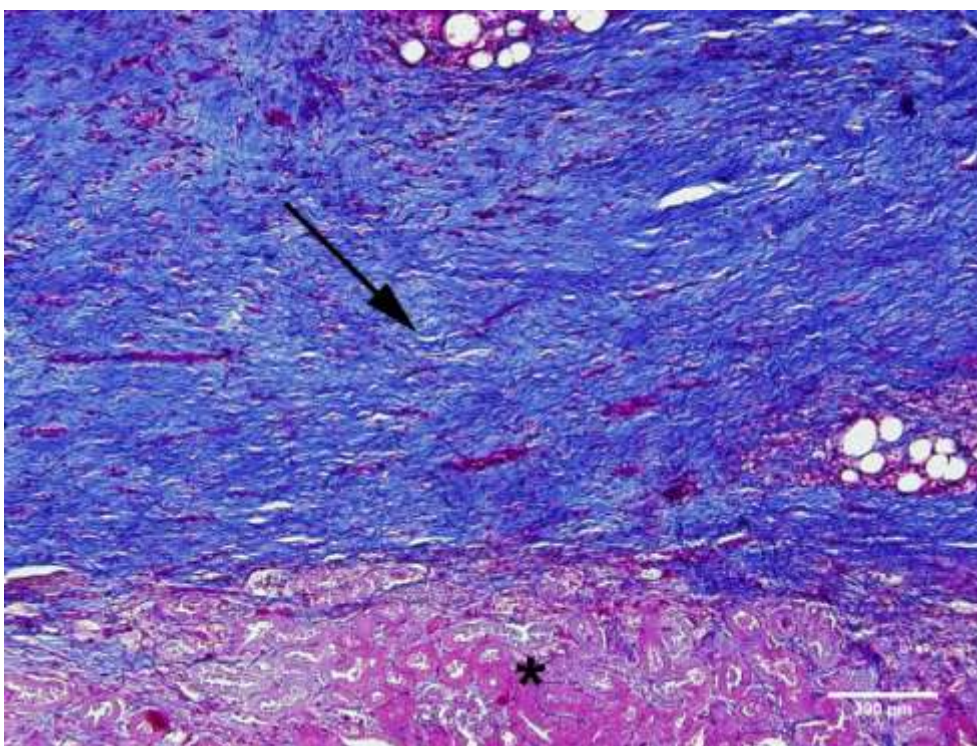


Figura 17. Borda do pólo renal ressecado (*) coberto por tecido conjuntivo (seta) após 14 dias de nefrectomia parcial laparoscópica em porco. Tricrômico de Masson, 100x.

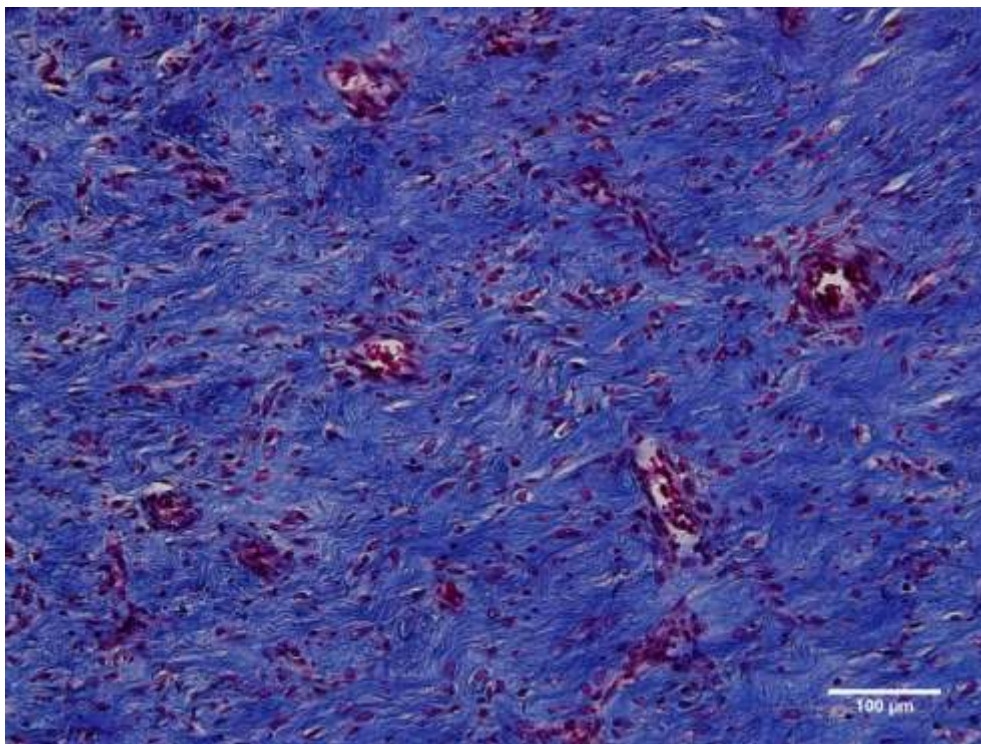


Figura 18. Tecido conjuntivo depositado sobre o pólo renal 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica em suíno. Nota-se uma grande presença de fibroblastos. Tricrômico de Masson, 200x.

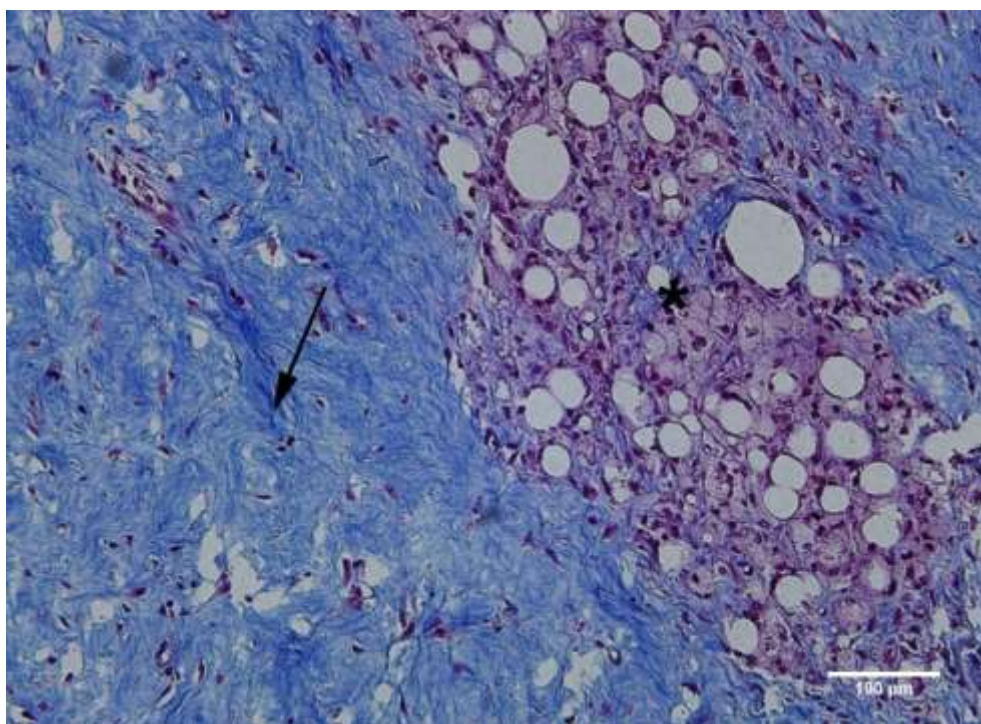


Figura 19. Tecido renal degenerado (*) inserido no tecido conjuntivo (seta) depositado 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica em suíno. Tricrômico de Masson, 200x.

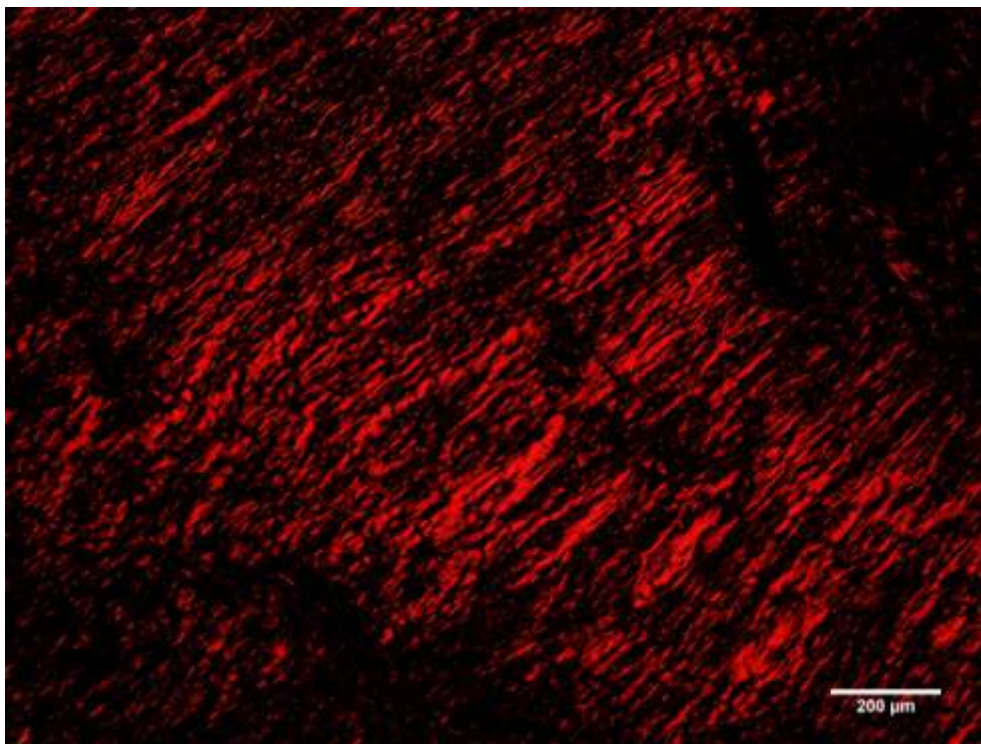


Figura 20. Fibras colágenas tipo I no tecido conjuntivo depositado sobre o pólo renal, 14 dias após nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor em suíno. Visualização sob luz polarizada. Vermelho de picro Sirius, 100x.

5 – DISCUSSÃO

5 - DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novas tecnologias empregadas em cirurgia cria a necessidade de um bom modelo para testá-las. No caso específico da nefrectomia parcial, percebe-se que são muitas as técnicas e aparelhos propostos para torná-la mais fácil, rápida e segura. Nesse sentido, diversos métodos para hemostasia [23-28], fechamento do sistema coletor [10, 12, 14, 43, 44], resfriamento renal [45-48] e clampeamento têm sido aprimorados [36-39].

Embora, para muitos estudos de sistemas vivos, a cultura de células e outros modelos sejam preferidos em detrimento ao uso de animais vivos, em estudos cirúrgicos os modelos animais têm grande importância já que a anatomia e fisiologia são comumente objetos importantes no estudo. Assim, os modelos animais, ao contrário de outros modelos, podem simular as condições encontradas no campo operatório, evitando futuras iatrogenias [66].

Dessa forma, o porco tem sido modelo de grande importância na nefrectomia parcial, já que possui rim com anatomia e fisiologia semelhantes às da espécie humana, embora haja relato de que este animal não seja propenso à formação de urinomas [60].

Na intenção de estudar a cicatrização do rim do porco após nefrectomia parcial sem o fechamento do sistema coletor, no presente estudo empregou-se uma técnica laparoscópica que visava somente a hemostasia do parênquima. Tal método se mostrou efetivo já que não houve grandes sangramentos e pode-se verificar que o seio renal foi exposto e assim permaneceu até o final do ato operatório.

Embora a aplicação de energia monopolar não seja método hemostático habitualmente empregado em nefrectomias parciais na espécie

humana, este foi utilizado pela praticidade, rapidez e efetividade para controle do sangramento renal no porco. Seria ainda de grande valia um estudo semelhante que aplicasse outros métodos hemostáticos para que se pudesse avaliar o efeito destes tratamentos sobre a cicatrização renal nesta espécie. O único estudo semelhante presente na literatura também fez uso de energia monopolar, embora aplicada como um equipamento resfriado por solução salina (TissueLink Floating Ball) [60].

O bom estado clínico pós-operatório dos animais evidenciou que o método cirúrgico e o manejo analgésico empregados foram eficazes em proporcionar hemostasia e conforto para o retorno às funções fisiológicas normais. Pode-se considerar o manejo analgésico de grande contribuição aos estudos de cicatrização já que é conhecido que a dor interfere negativamente na cicatrização [67].

Embora sem diferença estatística, o aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina no segundo dia pós-operatório são condizentes com a isquemia provocada pela oclusão vascular temporária do órgão. Em um estudo envolvendo nefrectomia parcial laparoscópica com isquemia quente, os pacientes avaliados tiveram aumento de 25% nos níveis séricos de creatinina no pós-operatório imediato, com retorno aos níveis basais em até um mês após a cirurgia [68]. No presente estudo, o aumento dos níveis de creatinina sérica correspondeu a 20% em relação aos níveis pré-operatórios, porém nossos animais foram avaliados após dois dias do ato cirúrgico.

Ainda, embora a creatinina e uréia séricas tenham permanecido dentro dos valores normais para a espécie, não pode ser descartada a hipótese de um pequeno vazamento de urina ter ocorrido durante os primeiros dias pós-operatórios e ter sido absorvido pelo peritônio, contribuindo para o aumento dos níveis séricos destes marcadores.

Os achados de necropsia, a pielografia retrógrada e a análise do líquido peritoneal demonstraram claramente que não estava havendo extravasamento urinário por ocasião dos 13º e 14º dia pós-operatório, achado que corrobora com o estudo de Ames et al. [60], porém, mais uma vez não se pode ter certeza se este ocorreu ou não nos primeiros dias após a nefrectomia parcial, ou ainda, quando o sistema coletor foi vedado. Outros estudos em que estas análises possam ser feitas em períodos mais curtos poderiam elucidar tais questões.

L'Esperance et al. observaram, por pielografia retrógrada, vazamento de urina após uma semana de nefrectomias parciais em porcos em quais o sistema coletor foi suturado ou vedado com colas de fibrina [12].

Em outro estudo, vazamento de urina foi detectado por instilação de salina por via retrógrada em 50% de porcos até oito dias após a cirurgia quando o sistema coletor foi suturado ou um hidrogel foi aplicado sobre este. Porém, após seis semanas, nenhum animal apresentou tal achado [13].

Ainda, Bishoff et al. observaram por tomografia computadorizada extravasamento urinário após dois dias em 43% de porcos que sofreram nefrectomia parcial com sutura ou aplicação de fibrina liofilizada para fechamento do sistema coletor, mas tal observação não ocorreu quando estes mesmos animais foram reexaminados após seis semanas [10].

Sabino et al. classificaram o risco de extravasamento em baixo, médio ou alto, em função da pressão máxima suportada de infusão de azul de metileno por via retrógrada após nefrectomia parcial com fechamento sistema coletor com suturas com o sem o uso de “bolster”. Até a primeira semana pós-operatória, 41% dos porcos operados apresentaram alto ou médio risco de extravasamento, enquanto todos os animais avaliados após três semanas encontravam baixo risco [19].

Em um experimento envolvendo 40 porcos que sofreram 80 nefrectomias parciais laparoscópicas por quatro técnicas diferentes,

nenhum animal mostrou extravasamento urinário dez dias após o procedimento cirúrgico. Porém, três dos quatro tratamentos tiveram médias de pressão máxima suportada pelo sistema coletor consideradas de alto risco para extravasamento [15].

Shikanov et al. propôs a utilização de um fio de sutura com farpas para o fechamento do sistema coletor, evitando a aplicação de nós extracorpóreos ou cliques no início e final do fio. Neste estudo, dez nefrectomias foram realizadas com tal método e em outras dez utilizou-se sutura com aplicação do clipe LapraTy nas pontas dos fios. Apesar de não haver extravasamento de urina, após uma semana houve extravasamento de meio de contraste durante a pielografia retrógrada em dois animais de cada grupo [44].

Com base nestes estudos, pode-se imaginar que o sistema coletor suíno ainda permaneça aberto nos primeiros dias pós-operatórios, mas cicatrize sendo completamente vedado a partir do décimo dia após nefrectomia parcial laparoscópica.

A grande deposição de tecido conjuntivo sobre a superfície operada, bem como a aderência com os órgãos próximos ao rim demonstra esforços orgânicos para a cicatrização local. Alguma fibrose depositada sobre a superfície renal ressecada ou aderência com órgãos próximos já foram vistos após nefrectomias parciais por diversos métodos [19, 23-26, 35, 60, 69], quase sempre associados ao uso de lasers ou algum tipo de energia monopolar. É possível, portanto, que o estímulo para a deposição desse tecido seja proveniente da lesão tecidual causada por tais métodos.

Em dois estudos [35, 60] onde foi verificada a presença de fibrose, nenhum método foi aplicado especificamente para o fechamento do sistema coletor e em outros três estudos [23, 25, 69] o fechamento do sistema coletor foi obtido somente pela aplicação de cola de fibrina, sem aplicação de sutura. Com base nestes dados, pode-se levantar a hipótese de que a

fibrose também tenha sido estimulada pelo contato da urina com o tecido renal exposto, uma vez que em alguns desses estudos em que se observa fibrose, é possível que tal contato tenha ocorrido durante algum período após a cirurgia, fato observado no presente estudo.

Chamou a atenção no presente estudo, o fato de o tecido conjuntivo depositado estar firmemente aderido ao tecido renal, evitando o extravasamento não só de urina, mas também de meio de contraste sob pressão. Ao contrário de outros estudos que mediram a pressão máxima antes do extravasamento de líquido pelo sistema coletor [14, 19], neste estudo tal metodologia não foi aplicada, contudo a penetração do contraste no parênquima renal e a ocorrência em um animal de ruptura do sistema coletor no pólo contrário ao operado, só poderiam ocorrer sob alta pressão.

A firmeza deste tecido pôde ser verificada durante o exame histológico, que demonstrou grande quantidade de fibras colágenas do tipo I, cuja principal função é resistir a tensões em diferentes tecidos como pele, tendões e ossos [70]. A grande quantidade de fibroblastos presentes no tecido analisado após 14 dias da cirurgia, sobretudo ao redor dos vasos sanguíneos, indica que provavelmente ainda estava havendo grande migração destas células para o local e que a síntese e degradação de colágeno ainda deveria estar acontecendo.

A cobertura completa da superfície ressecada por tecido conjuntivo vem de encontro aos achados de que não havia extravasamento de urina por ocasião do 14º dia pós-operatório. É possível que os fragmentos de tecido renal degenerado circundado por tecido conjuntivo tenham sido agredidos pela ação do bisturi elétrico, provocando reação suficiente para deposição de tecido conjuntivo sobre toda a superfície ressecada, hipótese que, mais uma vez, condiz com a fibrose observada em estudos que empregaram hemostasia a laser ou energia monopolar [23-26, 35, 60, 69].

Como demonstrado, o rim suíno após nefrectomia parcial laparoscópica com aplicação de energia monopolar sobre o parênquima e sem o uso de nenhum método para o fechamento do sistema coletor, é capaz de cicatrizar, depositando forte tecido conjuntivo sobre toda a superfície ressecada, impedindo qualquer vazamento de urina pelos cálices renais lesados em todos os animais estudados.

É possível que a idade dos animais utilizados para experimentos desse tipo seja um fator importante que interfira na cicatrização renal. Todos os experimentos mencionados utilizaram porcos com peso entre 25 e 50 Kg, o que representa animais de até seis meses de idade. Talvez porcos adultos sejam modelos mais apropriados para se estudar a cicatrização renal, embora o custo e o manejo de animais que pesem mais de 100 Kg sejam condições importantes a serem consideradas.

Foi levantada a hipótese de que a ausência da fásia de Gerota e a diminuída gordura perenal na espécie suína sejam possíveis causas para a não formação de urinoma [60]. Segundo esta teoria, a urina escoaria livre para a cavidade abdominal onde seria absorvida pelo peritônio dificultando a identificação de seu vazamento a partir do sistema coletor aberto. Neste caso, com a absorção da urina os níveis séricos de uréia deveriam aumentar e o contato da urina com o peritônio possivelmente provocaria sinais inflamatórios. Nenhum destes sinais foi observado no presente estudo.

Outra possível explicação para o não vazamento de urina a partir do sistema coletor lesado no porco seria uma forte contração da pelve renal, que nesta espécie parece bastante muscular. Estudos que suportem esta ou outra teoria são importantes para melhor elucidar a cicatrização renal em suínos.

Embora o porco seja considerado o melhor modelo animal para cirurgia renal [6], percebe-se uma grande diferença com relação ao vazamento de urina através do sistema coletor aberto entre porcos e

humanos. Em pacientes humanos, o vazamento de urina, formação de fístulas ou urinomas é considerada uma complicação importante após nefrectomia parcial [71].

Simmons e Gill reportaram vazamento de urina em 2,2 % de 180 pacientes operados com técnica que envolvia sutura do sistema coletor, aplicação de cola de fibrina e fechamento do rim com sutura sobre um “bolster” [72]. O mesmo grupo relata a ocorrência de vazamento urinário em 3,1 % de 771 nefrectomias parciais laparoscópicas e 2,3 % de 1.029 nefrectomias parciais convencionais [73]. Em 800 pacientes operados pelo mesmo cirurgião com a mesma técnica cirúrgica previamente mencionada, a ocorrência de vazamento de urina foi de 2,3 %, independente se houve ou não invasão do sistema coletor durante a cirurgia [74]. Outro grupo relatou fistulas urinárias em 5,5 % de 361 pacientes após nefrectomia parcial aberta [75]. Zorn et al. observaram que 1,9 % dos 52 pacientes que sofreram invasão do sistema coletor tiveram vazamentos de urina pós-operatórios, mesmo suturando-se o sistema coletor lesado e aplicando cola de fibrina com ou sem o uso de “bolster” para a renorragia [76].

Com base nestes relatos, podemos perceber que o vazamento de urina é complicação que ocorre em torno de 2 % dos pacientes humanos após nefrectomia parcial laparoscópica, mesmo com o emprego de métodos notáveis com intuito de evitar tal complicação. Se em porcos, mesmo sem a aplicação de qualquer método para o fechamento do sistema coletor, o vazamento de urina não ocorre, pode-se entender que a vedação dos cálices renais ocorre de forma bastante diferente da espécie humana. Portanto, estudos que utilizem este modelo animal para estudar o fechamento do sistema coletor devem ser reinterpretados.

Ogan et al. realizaram nefrectomia parcial laparoscópica utilizando um laser diodo de 980 nm para ressecção renal com aplicação de cola de fibrina sobre o sistema coletor aberto e não verificaram nenhum

extravasamento de urina na pielografia retrógrada realizada *ex vivo* após duas semanas [25]. Este mesmo grupo realizou estudo bastante semelhante, em que foi aplicado um “laser de solda de tecido” para hemostasia e vedação do sistema coletor. Mais uma vez, após duas semanas nenhum extravasamento de urina foi observado [77].

Em estudo sobre o fechamento do sistema coletor após seis semanas de nefrectomias parciais laparoscópicas, onde os cálices renais foram fechados com sutura intracorpórea ou pela aplicação de fibrina liofilizada, nenhum extravasamento de urina foi visto nos 21 porcos do experimento [10].

Orvieto et al. utilizaram o clipe LapraTy na ponta do fio usado para fechamento do sistema coletor suíno, evitando assim a confecção de nós intracorpóreos. Os autores concluíram que tal método foi efetivo para vedar os cálices renais, evitando qualquer extravasamento urinário após duas, quatro ou oito semanas pós-operatórias [43].

Nestes estudos agora mencionados, pode-se questionar qual foi o papel real dos tratamentos propostos para o fechamento do sistema coletor, uma vez que após duas semanas, o rim suíno encontra-se vedado sem qualquer tratamento.

Considerando que o extravasamento de urina por um cálice mal vedado tenha início tão logo o rim retorne às funções de filtração após um período de isquemia, qualquer método proposto para o fechamento do sistema coletor já deve ser efetivo no momento em que o rim é reperfundido. Deste modo, estudos realizados no modelo suíno em que o fechamento do sistema coletor foi imediatamente testado após o tratamento proposto [14, 18, 58, 59], tiram proveito da semelhança anatômica, sem no entanto sofrerem com a diferença na cicatrização do sistema coletor, entre este animal e o homem.

Por outro lado, para casos em que se deseje estudar a biocompatibilidade do material empregado para a vedação do sistema coletor, análises pós-operatórias são fundamentais. Para tais estudos outros modelos animais devem ser testados. Em estudo prévio envolvendo pequeno número de animais, o cão, pelo mesmo motivo que o porco, não se mostrou adequado para avaliar a cicatrização do sistema coletor após nefrectomia parcial [60]. Embora ratos e coelhos tenham sido bastante utilizados como modelos em todas as áreas biomédicas, o tamanho da cavidade abdominal e do rim desses animais são fatores importantes a serem considerados quando se deseja avaliar métodos de fechamento do sistema coletor por laparoscopia. Experimentos futuros que avaliem ovinos e bovinos como modelos animais para estudos deste tipo talvez indiquem uma espécie mais apropriada para tal. Ovinos são considerados bons modelos em diversas áreas biomédicas devido ao fácil manejo, além de tamanho e fisiologia semelhantes ao homem [78]. Devido ao seu tamanho, bovinos têm sido usados como modelo para nefrectomia parcial onde a hemostasia do parênquima seja objeto de estudo [79, 80].

6 – CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

O rim do porco veda-se dentro de duas semanas após nefrectomia parcial laparoscópica sem fechamento do sistema coletor.

O porco não é um bom modelo animal para pesquisas translacionais ou treinamento de cirurgias em que a cicatrização do sistema coletor seja um aspecto importante a ser considerado.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-49.
2. Russo P, Huang W: The medical and oncological rationale for partial nephrectomy for the treatment of T1 renal cortical tumors. *Urol Clin North Am.* 2008; 35: 635-43.
3. Lane BR, Novick AC: Nephron-sparing surgery. *BJU Int.* 2007; 99: 1245-50.
4. Hollenbeck BK, Taub DA, Miller DC, Dunn RL, Wei JT: National utilization trends of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a case of underutilization? *Urology.* 2006; 67: 254-9.
5. Nuttall M, Cathcart P, van der Meulen J, Gillatt D, McIntosh G, Emberton M: A description of radical nephrectomy practice and outcomes in England: 1995-2002. *BJU Int.* 2005; 96: 58-61.
6. Sampaio FJ, Pereira-Sampaio MA, Favorito LA: The pig kidney as an endourologic model: anatomic contribution. *J Endourol.* 1998; 12: 45-50.
7. Pereira-Sampaio MA, Favorito LA, Sampaio FJ: Pig kidney: anatomical relationships between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. Applied study for urological research and surgical training. *J Urol.* 2004; 172: 2077-81.

8. Pereira-Sampaio M, Favorito LA, Henry R, Sampaio FJ: Proportional analysis of pig kidney arterial segments: differences from the human kidney. *J Endourol.* 2007; 21: 784-8.
9. Bagetti Filho HJ, Pereira-Sampaio MA, Favorito LA, Sampaio FJ: Pig kidney: anatomical relationships between the renal venous arrangement and the kidney collecting system. *J Urol.* 2008; 179: 1627-30.
10. Bishoff JT, Cornum RL, Perahia B, Seay T, Eliason S, Katus M, Morey A, Gresham V, Pusateri A, Murcin LA, Tuthill D, Friedman S: Laparoscopic heminephrectomy using a new fibrin sealant powder. *Urology.* 2003; 62: 1139-43.
11. Murat FJ, Le CQ, Ereth MH, Piedra MP, Dong Y, Gettman MT: Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres for parenchymal hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy in the porcine model. *Jsls.* 2006; 10: 302-6.
12. L'Esperance JO, Sung JC, Marguet CG, Maloney ME, Springhart WP, Preminger GM, Albala DM: Controlled survival study of the effects of Tisseel or a combination of FloSeal and Tisseel on major vascular injury and major collecting-system injury during partial nephrectomy in a porcine model. *J Endourol.* 2005; 19: 1114-21.
13. Bernie JE, Ng J, Bargman V, Gardner T, Cheng L, Sundaram CP: Evaluation of hydrogel tissue sealant in porcine laparoscopic partial-nephrectomy model. *J Endourol.* 2005; 19: 1122-6.

14. Kouba E, Tornehl C, Lavelle J, Wallen E, Pruthi RS: Partial nephrectomy with fibrin glue repair: measurement of vascular and pelvicaliceal hydrodynamic bond integrity in a live and abattoir porcine model. *J Urol.* 2004; 172: 326-30.
15. Rouach Y, Delongchamps NB, Patey N, Fontaine E, Timsit MO, Thiounn N, Mejean A: Suture or hemostatic agent during laparoscopic partial nephrectomy? A randomized study using a hypertensive porcine model. *Urology.* 2009; 73: 172-7.
16. Margulis V, Matsumoto ED, Svatek R, Kabbani W, Cadeddu JA, Lotan Y: Application of novel hemostatic agent during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 2005; 174: 761-4.
17. Murat FJ, Ereth MH, Dong Y, Piedra MP, Gettman MT: Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model. *J Urol.* 2004; 172: 1119-22.
18. Johnston WK, 3rd, Kelel KM, Hollenbeck BK, Daignault S, Wolf JS, Jr.: Acute integrity of closure for partial nephrectomy: comparison of 7 agents in a hypertensive porcine model. *J Urol.* 2006; 175: 2307-11.
19. Sabino L, Andreoni C, Faria EF, Ferreira PS, Paz AR, Kalil W, De Figueiredo LP, Ortiz V: Evaluation of renal defect healing, hemostasis, and urinary fistula after laparoscopic partial nephrectomy with oxidized cellulose. *J Endourol.* 2007; 21: 551-6.

20. Xie H, Khajanchee YS, Teach JS, Shaffer BS: Use of a chitosan-based hemostatic dressing in laparoscopic partial nephrectomy. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008; 85: 267-71.
21. Abou-Elela A, Morsy A, Badawy H, Fathy M: Use of oxidized cellulose hemostats (surgicel) to support parenchymal closure and achieve hemostasis following partial nephrectomy. *Surg Technol Int.* 2009; 18: 75-9.
22. Xie H, Khajanchee YS, Shaffer BS: Chitosan hemostatic dressing for renal parenchymal wound sealing in a porcine model: implications for laparoscopic partial nephrectomy technique. *Jsls.* 2008; 12: 18-24.
23. Anderson JK, Baker MR, Lindberg G, Cadeddu JA: Large-volume laparoscopic partial nephrectomy using the potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser in a survival porcine model. *Eur Urol.* 2007; 51: 749-54.
24. Collyer WC, Landman J, Olweny EO, Andreoni C, Kibel A, Andriole GL, Bostwick DG, Sundaram CP, Clayman RV: Laparoscopic partial nephrectomy with a novel electrosurgical snare in a porcine model. *J Endourol.* 2002; 16: 673-9.
25. Ogan K, Wilhelm D, Lindberg G, Lotan Y, Napper C, Hoopman J, Pearle MS, Cadeddu JA: Laparoscopic partial nephrectomy with a diode laser: porcine results. *J Endourol.* 2002; 16: 749-53.
26. Eret V, Hora M, Sykora R, Hes O, Urge T, Klecka J, Matejovic M: GreenLight (532 nm) laser partial nephrectomy followed by suturing of

collecting system without renal hilar clamping in porcine model. *Urology*. 2009; 73: 1115-8.

27. Zeltser IS, Gupta A, Bensalah K, Kabbani W, Jenkins A, Park S, Pearle MS, Cadeddu J: Focal radiofrequency coagulation-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a novel nonischemic technique. *J Endourol*. 2008; 22: 1269-73.

28. Lucioni A, Orvieto MA, Zorn KC, Lotan T, Gong EM, Steinberg GD, Shalhav AL: Efficacy of the argon beam coagulator alone in obtaining hemostasis after laparoscopic porcine heminephrectomy: a pilot study. *Can J Urol*. 2008; 15: 4091-6.

29. Honeck P, Wendt-Nordahl G, Bolenz C, Peters T, Weiss C, Alken P, Michel MS, Hacker A: Hemostatic properties of four devices for partial nephrectomy: a comparative ex vivo study. *J Endourol*. 2008; 22: 1071-6.

30. Bui MH, Breda A, Gui D, Said J, Schulam P: Less smoke and minimal tissue carbonization using a thulium laser for laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in a porcine model. *J Endourol*. 2007; 21: 1107-11.

31. Lafon C, Bouchoux G, Murat FJ, Birer A, Theillere Y, Chapelon JY, Cathignol D: High intensity ultrasound clamp for bloodless partial nephrectomy: In vitro and in vivo experiments. *Ultrasound Med Biol*. 2007; 33: 105-12.

32. Murat FJ, Lafon C, Cathignol D, Theillere Y, Gelet A, Chapelon JY, Martin X: Bloodless partial nephrectomy with a new high-intensity

collimated ultrasonic coagulating applicator in the porcine model. *Urology*. 2006; 68: 226-30.

33. Murat FJ, Lafon C, Cathignol D, Theillere Y, Gelet A, Chapelon JY, Martin X: Haemostatic efficacy of a high intensity focused ultrasound applicator in lower pole partial nephrectomy in the pig. *Prog Urol*. 2005; 15: 684-8.

34. Hindley RG, Barber NJ, Walsh K, Petersen A, Poulsen J, Muir GH: Laparoscopic partial nephrectomy using the potassium titanyl phosphate laser in a porcine model. *Urology*. 2006; 67: 1079-83.

35. Sprunger J, Herrell SD: Partial laparoscopic nephrectomy using monopolar saline-coupled radiofrequency device: animal model and tissue effect characterization. *J Endourol*. 2005; 19: 513-9.

36. Schuler TD, Perks AE, Fazio LM, Blew BD, Mazer D, Hare G, RJ DAH, Pace KT: Impact of arterial and arteriovenous renal clamping with and without intrarenal cooling on renal oxygenation and temperature in a porcine model. *J Endourol*. 2008; 22: 2367-72.

37. Klopukh BV, Sharma S, Picken M, Turk TM: Comparison of laparoscopy-assisted partial nephrectomy using digital compression versus purely laparoscopic nephrectomy using vascular pedicle clamp in a porcine model. *J Endourol*. 2003; 17: 313-5.

38. Benway BM, Baca G, Bhayani SB, Das NA, Katz MD, Diaz DL, Maxwell KL, Badwan KH, Talcott MR, Liapis H, Cabello JM, Venkatesh R, Figenshau RS: Selective versus nonselective arterial clamping during

laparoscopic partial nephrectomy: impact upon renal function in the setting of a solitary kidney in a porcine model. *J Endourol.* 2009; 23: 1127-33.

39. Gill IS, Munch LC, Clayman RV, McRoberts JW, Nickless B, Roemer FD: A new renal tourniquet for open and laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol.* 1995; 154: 1113-6.

40. Raman JD, Bensalah K, Bagrodia A, Tracy CR, Kabbani W, Sagalowsky AI, Cadeddu JA: Comparison of tissue oxygenation profiles using 3 different methods of vascular control during porcine partial nephrectomy. *Urology.* 2009; 74: 926-31.

41. Cadeddu JA, Corwin TS, Traxer O, Collick C, Saboorian HH, Pearle MS: Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy: cable-tie compression. *Urology.* 2001; 57: 562-6.

42. Moinzadeh A, Flacke S, Libertino JA, Merhige J, Vogel JM, Lyall K, Bakal CW, Madras PN: Temporary segmental renal artery occlusion using reverse phase polymer for bloodless robotic partial nephrectomy. *J Urol.* 2009; 182: 1582-7.

43. Orvieto MA, Lotan T, Lyon MB, Zorn KC, Mikhail AA, Rapp DE, Brendler CB, Shalhav AL: Assessment of the LapraTy clip for facilitating reconstructive laparoscopic surgery in a porcine model. *Urology.* 2007; 69: 582-5.

44. Shikanov S, Wille M, Large M, Lifshitz DA, Zorn KC, Shalhav AL, Eggener SE: Knotless closure of the collecting system and renal

parenchyma with a novel barbed suture during laparoscopic porcine partial nephrectomy. *J Endourol.* 2009; 23: 1157-60.

45. Naya Y, Kawauchi A, Yoneda K, Ushijima S, Naitoh Y, Soh J, Ito Y, Mizutani Y, Miki T: A comparison of cooling methods for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology.* 2008; 72: 687-9.

46. Weld KJ, Koziol S, Montiglio C, Sorenson P, Cespedes RD, Bishoff JT: Feasibility of laparoscopic renal cooling with near-freezing saline irrigation delivered with a standard irrigator aspirator. *Urology.* 2007; 69: 465-8.

47. Webster TM, Moeckel GW, Herrell SD: Second prize: simple method for achieving renal parenchymal hypothermia for pure laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2005; 19: 1075-81.

48. Crain DS, Spencer CR, Favata MA, Amling CL: Transureteral saline perfusion to obtain renal hypothermia: potential application in laparoscopic partial nephrectomy. *Jsls.* 2004; 8: 217-22.

49. Rouach Y, Timsit MO, Delongchamps NB, Fontaine E, Peyromaure M, Thiounn N, Thibault P, Mejean A: Laparoscopic partial nephrectomy: urology resident learning curve on a porcine model. *Prog Urol.* 2008; 18: 344-50.

50. Taylor GD, Cadeddu JA: Training for renal ablative technique using an agarose-based renal tumour-mimic model. *BJU Int.* 2006; 97: 179-81.

51. Taylor GD, Johnson DB, Hogg DC, Cadeddu JA: Development of a renal tumor mimic model for learning minimally invasive nephron sparing surgical techniques. *J Urol*. 2004; 172: 382-5.
52. Eun D, Bhandari A, Boris R, Lyall K, Bhandari M, Menon M, Rogers CG: A novel technique for creating solid renal pseudotumors and renal vein-inferior vena caval pseudothrombus in a porcine and cadaveric model. *J Urol*. 2008; 180: 1510-4.
53. Yang B, Zeng Q, Yinghao S, Wang H, Wang L, Xu C, Xiao L: A novel training model for laparoscopic partial nephrectomy using porcine kidney. *J Endourol*. 2009; 23: 2029-33.
54. Hidalgo J, Belani J, Maxwell K, Lieber D, Talcott M, Baron P, Ames C, Venkatesh R, Landman J: Development of exophytic tumor model for laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial experience. *Urology*. 2005; 65: 872-6.
55. Abaza R, Picard J: A novel technique for laparoscopic or robotic partial nephrectomy: feasibility study. *J Endourol*. 2008; 22: 1715-9.
56. Boylu U, Oommen M, Joshi V, Thomas R, Lee BR: Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) partial nephrectomy in a porcine model. *Surg Endosc*. 2009 Jul 8 [Epub ahead of print].
57. Boylu U, Oommen M, Thomas R, Lee BR: Transumbilical single-port laparoscopic partial nephrectomy in a pig model. *BJU Int*. 2009 Nov 12 [Epub ahead of print].

58. Crouzet S, Haber GP, White WM, Kamoi K, Goel RK, Kaouk JH: Single-port, single-operator-light endoscopic robot-assisted laparoscopic urology: pilot study in a pig model. *BJU Int.* 2009 Oct 26 [Epub ahead of print].
59. Haber GP, Crouzet S, Kamoi K, Berger A, Aron M, Goel R, Canes D, Desai M, Gill IS, Kaouk JH: Robotic NOTES (Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery) in reconstructive urology: initial laboratory experience. *Urology.* 2008; 71: 996-1000.
60. Ames CD, Vanlangendonck R, Morrissey K, Venkatesh R, Landman J: Evaluation of surgical models for renal collecting system closure during laparoscopic partial nephrectomy. *Urology.* 2005; 66: 451-4.
61. Pereira-Sampaio MA, Henry RW, Favorito LA, Sampaio FJ: Proportional analysis of the pig renal parenchyma and sinus structures. *Cells Tissues Organs.* 2008; 187: 316-21.
62. Spaliviero M, Gill IS: Laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2007; 99: 1313-28.
63. Gill IS, Desai MM, Kaouk JH, Meraney AM, Murphy DP, Sung GT, Novick AC: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques. *J Urol.* 2002; 167: 469-7; discussion 75-6.
64. Meyer DJ, Harvey JW: *Veterinary Laboratory Medicine: Interpretation and Diagnosis.* 2. ed. Philadelphia, W.B. Saunders. 1998; 373p.

65. Montes GS: Structural biology of the fibres of the collagenous and elastic systems. *Cell Biol Int.* 1996; 20: 15-27.
66. Schanaider A, Silva PC: Uso de animais em cirurgia experimental. *Acta Cir Bras.* 2004; 19: 441-7.
67. McGuire L, Heffner K, Glaser R, Needleman B, Malarkey W, Dickinson S, Lemeshow S, Cook C, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Kiecolt-Glaser JK: Pain and wound healing in surgical patients. *Ann Behav Med.* 2006; 31: 165-72.
68. Nor Azhari MZ, Tan YH, Sunga PA, Yip SK, Cheng CW: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumours: early experience in Singapore general hospital. *Ann Acad Med Singapore.* 2009; 38: 576-80.
69. Lotan Y, Gettman MT, Lindberg G, Napper CA, Hoopman J, Pearle MS, Cadeddu JA: Laparoscopic partial nephrectomy using holmium laser in a porcine model. *Jsls.* 2004; 8: 51-5.
70. Junqueira LC, Carneiro J: *Histologia Básica.* 10. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 2004; 488p.
71. Breda A, Finelli A, Janetschek G, Porpiglia F, Montorsi F: Complications of laparoscopic surgery for renal masses: prevention, management, and comparison with the open experience. *Eur Urol.* 2009; 55: 836-50.

72. Simmons MN, Gill IS: Decreased complications of contemporary laparoscopic partial nephrectomy: use of a standardized reporting system. *J Urol.* 2007; 177: 2067-73.
73. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, Jr., Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC: Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol.* 2007; 178: 41-6.
74. Gill IS, Kamoi K, Aron M, Desai MM: 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series. *J Urol.* 2010; 183: 34-41.
75. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P: Complications of radical and partial nephrectomy in a large contemporary cohort. *J Urol.* 2004; 171: 130-4.
76. Zorn KC, Gong EM, Orvieto MA, Gofrit ON, Mikhail AA, Shalhav AL: Impact of collecting-system repair during laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2007; 21: 315-20.
77. Ogan K, Jacomides L, Saboorian H, Koeneman K, Li Y, Napper C, Hoopman J, Pearle MS, Cadeddu JA: Sutureless laparoscopic heminephrectomy using laser tissue soldering. *J Endourol.* 2003; 17: 295-300.
78. Scheerlinck JP, Snibson KJ, Bowles VM, Sutton P: Biomedical applications of sheep models: from asthma to vaccines. *Trends Biotechnol.* 2008; 26: 259-66.

79. Moinzadeh A, Gill IS, Rubenstein M, Ukimura O, Aron M, Spaliviero M, Nahen K, Finelli A, Magi-Galluzzi C, Desai M, Kaouk J, Ulchaker JC: Potassium-titanyl-phosphate laser laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the survival calf model. *J Urol.* 2005; 174: 1110-4.

80. Moinzadeh A, Hasan W, Spaliviero M, Finelli A, Kilciler M, Magi-Galluzzi C, El Gabry E, Desai M, Kaouk J, Gill IS: Water jet assisted laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the calf model. *J Urol.* 2005; 174: 317-21.

8 – AGRADECIMENTOS TÉCNICOS

8 – AGRADECIMENTOS TÉCNICOS

Ao Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio e ao Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Sampaio, pela orientação deste trabalho.

Aos Médicos Veterinários Prof. Dr. Edmundo Jorge Abílio, Prof^a. Msc. Letícia Leal de Oliveira e MsC. Márcia Cristina da Cruz, pelo auxílio prestado durante as cirurgias e coleta de dados deste estudo.

À Unidade de Pesquisa Urogenital e ao programa de pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), pela oportunidade concedida para cursar o doutorado.

Ao Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), pelo espaço e equipamentos cedidos para a realização deste estudo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), pelo auxílio concedido para a realização deste projeto (APQ1 E-26/110.143/2008).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida durante o doutorado.

9 – CONFLITO DE INTERESSES

9 – CONFLITO DE INTERESSES

“Nada a declarar.”

10 – ANEXOS



Reitoria
Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo nº 035, intitulado “**Estudo sobre a cicatrização do rim suíno submetido à nefrectomia parcial laparoscópica com diferentes técnicas de fechamento do sistema coletor.**” sob a responsabilidade do Dr. EDMUNDO JORGE ABÍLIO, do Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual Norte Fluminense, está de acordo com os princípios éticos na Experimentação Animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (SBCAL/COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA DE USO DE ANIMAIS (CEUA-UENF). Este programa está licenciado na presente formatação e tem validade até 12/01/2014.

Campos dos Goytacazes, 12 de Janeiro de 2010.

Atenciosamente,
Clóvis de Paula Santos
Presidente da CEUA