



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**HENRIQUE RIBEIRO ISAACSSON**

**NEFRECTOMIA PARCIAL COM EMPREGO DE COLA DE  
CIANOACRILATO: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATAS**

**CURITIBA**  
**2009**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA**

**HENRIQUE RIBEIRO ISAACSSON**

**NEFRECTOMIA PARCIAL COM EMPREGO DE COLA DE  
CIANOACRILATO: ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

**Orientador: Prof. Dr. Zacarias Alves de Souza Filho**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida**

**Coordenador: Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten**

**CURITIBA**  
**2009**

Ao Prof. Dr. Jorge Isaacsson competente urologista e professor, exemplo profissional no cuidado com os pacientes. Meu pai e grande amigo, com quem eu sempre pude contar.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof.Dr. Zacarias Alves de Souza Filho, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, por ter-me aceito como seu aluno, conduzir-me nos caminhos da pesquisa científica, além do incentivo e paciência durante todo o trabalho.

Ao Prof.Dr. Vinicius Duval da Silva, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela ajuda na orientação dos estudos histológicos.

Ao Prof.Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida, da Universidade Estadual de Londrina, por ter me ajudado participando deste trabalho com sua experiência.

Ao Prof. Giancarlo Bacchieri, da Universidade Federal de Pelotas, pela orientação e auxílio na condução dos cálculos estatísticos.

À Prof.<sup>a</sup> Livia Mendes, da Universidade Estadual de Londrina, por sua ajuda na correção ortográfica.

À equipe de funcionários do biotério da Pós-Graduação da Universidade estadual de Londrina, em especial ao Sr. Izaltino Silva pela ajuda no cuidado pós-operatório dos animais deste estudo.

À Sra Fabíola dos Santos funcionária da Pós-Graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 OBJETIVO.....</b>	<b>4</b>
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	4
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
<b>2 LITERATURA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 COLAS DE CIANOACRILATO.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 NEFRECTOMIA PARCIAL.....</b>	<b>9</b>
<b>3 MÉTODO.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 AMBIENTE DE EXPERIMENTAÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>3.3 ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4 OCTIL-2-CIANOACRILATO.....</b>	<b>16</b>
<b>3.5 FIOS DE SUTURA.....</b>	<b>17</b>
<b>3.6 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO.....</b>	<b>17</b>
<b>3.7 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO.....</b>	<b>17</b>
3.7.1 AFERIÇÃO DO PESO E IDENTIFICAÇÃO.....	17
3.7.2 POSICIONAMENTO DO ANIMAL E PREPARO DA PELE.....	18
3.7.3 VIA DE ACESSO CIRÚRGICO.....	18
3.7.4 TEMPO CIRÚRGICO PRINCIPAL.....	20
3.7.5 LAPARORRAFIA.....	26
<b>3.8 PÓS-OPERATÓRIO.....</b>	<b>26</b>
<b>3.9 COLETA DO MATERIAL.....</b>	<b>27</b>
<b>3.10 AVALIAÇÃO DAS ADERÊNCIAS INTRAPERITONIAIS.....</b>	<b>27</b>
<b>3.11 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....</b>	<b>28</b>
<b>3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>31</b>

<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1 PESO DOS ANIMAIS.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2 TEMPO DE ISQUEMIA RENAL.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3 HEMOSTASIA INTRA-OPERATÓRIA.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4 ADERÊNCIAS INTRAPERITONEAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....</b>	<b>38</b>
<b>4.6 ÓBITOS.....</b>	<b>39</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>5.2 TEMPO DE ISQUEMIA RENAL.....</b>	<b>42</b>
<b>5.3 ADERÊNCIAS INTRAPERITONIAIS.....</b>	<b>43</b>
<b>5.4 CICATRIZAÇÃO, EUTANÁSIA E QUANTIFICAÇÃO     DO COLÁGENO.....</b>	<b>43</b>
<b>5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>45</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>50</b>
<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>58</b>

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> - Escore de Nair .....	27
<b>Tabela 1</b> – Peso das Ratas.....	33
<b>Tabela 2</b> - Classificação das aderências intraperitoneais de acordo com Escore de Nair.....	37

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Cola Dermabond® .....	16
<b>Figura 2</b> – Fotografia com demonstração do posicionamento da rata durante o procedimento cirúrgico, e a realização de incisão mediana trans-umbilical.....	19
<b>Figura 3</b> – Fotografia com demonstração do afastamento das alças intestinais, e a exposição do rim esquerdo.....	19
<b>Figura 4</b> – Fotografia do rim esquerdo dissecado.....	20
<b>Figura 5</b> – Fotografia do clampeamento do pedículo renal.....	21
<b>Figura 6</b> – Fotografia do rim esquerdo apoiado sobre cabo de bisturi.....	22
<b>Figura 7</b> – Fotografia da secção do pólo inferior do rim esquerdo com lâmina de bisturi.....	22
<b>Figura 8</b> – Fotografia da completa secção do pólo inferior do rim esquerdo.....	23
<b>Figura 9</b> – Fotografia do início da sutura renal com a passagem da agulha pelo parênquima.....	24
<b>Figura 10</b> – Fotografia do aspecto final da sutura, rim esquerdo rebatido com visibilização de sua face posterior.....	24
<b>Figura 11</b> – Fotografia do rim sendo posicionado sobre gaze, e tubo aplicador da cola.....	25
<b>Figura 12</b> – Fotografia do aspecto da superfície renal após secagem da cola.....	26
<b>Figura 13</b> – Fotomicrografia de lâmina de rata do grupo “C7” corada com picro-sírius sob a luz polarizada, aumento 50x. (Visibilizam-se apenas as fibras de colágeno por suas características birrefringentes, restante da lâmina todo em preto).....	29
<b>Figura 14</b> – Fotomicrografia com a mesma imagem da figura anterior, agora já tendo sido convertida para escala de cinza pelo programa Image Pro Plus 6.0® .....	30
<b>Figura 15</b> – Fotomicrografia com a mesma imagem da figura anterior, além de já ter sido convertida em escala de cinza, as áreas claras (fibras de colágeno) foram marcadas pelo programa Image Pro Plus 6.0® .....	30
<b>Figura 16</b> – Demonstração da mediana de perda de peso(g), das ratas submetidas a eutanásia no 7º dia.....	34

<b>Figura 17</b> – Gráfico com demonstração da mediana de perda de peso(g), das ratas submetidas a eutanásia no 21 <sup>o</sup> dia.....	35
<b>Figura 18</b> – Gráfico com demonstração da mediana do tempo de clampeamento do pedículo renal.....	36
<b>Figura 19</b> – Gráfico com a comparação do sucesso na hemostasia após primeira retirada do clampe em ambos os métodos.....	36
<b>Figura 20</b> – Gráfico de distribuição das aderências pós-operatórias conforme o escore de Nair.....	37
<b>Figura 21</b> – Gráfico com demonstração da mediana do colágeno verificado nos animais submetidos a eutanásia no 7 <sup>o</sup> dia.....	38
<b>Figura 22</b> – Gráfico com demonstração da mediana do colágeno verificado nos animais submetidos a eutanásia no 21 <sup>o</sup> dia.....	39
<b>Figura 23</b> – Gráfico da comparação das ratas que morreram em ambos os métodos, cola versus sutura.....	40

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Durante muitos anos, a nefrectomia radical permaneceu como padrão ouro no tratamento dos tumores renais, independente do tamanho ou localização. Recentemente, após maior conhecimento da biologia dos tumores renais e melhores recursos tecnológicos, a nefrectomia parcial passou a ser rotineiramente indicada. **OBJETIVO:** Avaliar o uso de octil-2-cianoacrilato em nefrectomia parcial de ratas, comparando-o com a técnica tradicional que utiliza fios de sutura para hemostasia. **MÉTODOS:** O experimento foi realizado com 40 ratas wistar, que foram submetidas a nefrectomia parcial. Em metade dos animais, para síntese renal, se utilizaram fios de sutura, e na outra metade se empregou a cola octil-2-cianoacrilato. A eutanásia e coleta do material se realizaram no 7º e 21º dias, comparando-se, então, ambas as técnicas através da cronometragem do tempo de isquemia quente, sucesso na hemostasia, aderências intraperitoneais e avaliação histológica (quantificação do colágeno através de luz polarizada e análise no programa Image Pro Plus 6.0<sup>®</sup>). **RESULTADOS:** A média do tempo de clameamento das ratas tratadas com cola foi 276,3s, e das tratadas com sutura, 348,9s, sendo  $p=0,024$  pelo teste de Wilcoxon. Não houve diferença estatística em relação a hemostasia, entre sutura e cola, no momento da retirada do clampe renal. As aderências intraperitoneais apresentaram maior prevalência no grupo tratado com a cola. A média de deposição de colágeno, ao 21º dia, foi de  $16,79 \mu\text{m}^2$  no grupo da cola, e  $19,78 \mu\text{m}^2$  no grupo da sutura. **CONCLUSÕES:** A cola octil-2-cianoacrilato consegue, isoladamente, promover a hemostasia em nefrectomia parcial de ratas, sendo um procedimento factível. O processo de cicatrização do rim verificado através da quantificação do colágeno foi similar em ambos os métodos. A cola apresenta maior incidência de aderências em relação à sutura, e proporciona diminuição no tempo de isquemia quente renal.

**Descritores:** Nefrectomia Parcial, Cianoacrilato, Adesivos Teciduais, Cicatrização de Feridas.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** for many years in the treatment of renal tumors, regardless the size or location, radical nephrectomy used to be the gold standard. Lately, after a greater knowledge of renal tumor biology and better technology, the partial nephrectomy became routine. **OBJECTIVE:** evaluate the utilization of 2-octyl cyanoacrylate in female rats partial nephrectomy, comparing with the traditional technique that uses suture. **METHODS:** the experiment was constituted by 40 wistar rats, all have been subject to partial nephrectomy. Half of these were treated with suture and the others were glued with 2-octyl cyanoacrylate. The euthanasia and material harvest has been at the 7<sup>th</sup> and 21<sup>th</sup> day. Both techniques have been compared evaluating the hot ischemia time, hemostasis, peritoneal adhesions and histological analysis (collagen quantification trough polarized light and analysis with Image Pro Plus 6.0<sup>®</sup> software). **RESULTS:** the mean clamping time was 276,3s for the rats treated with glue, and 348,9s for the sutured group, with a calculated Wilcoxon  $p=0,024$ . Suture and glue achieved similar results in promoting hemostasis, after renal clamping removal. Intraperitoneal adhesions were more prevalent in the glued rats. The mean deposition of collagen was  $16,79 \mu\text{m}^2$  for the glued rats, and  $19,78 \mu\text{m}^2$  for the sutured ones, bought groups with euthanasia on the 21th post-operative day. **Conclusions:** Hemostasis is achieved in rats partial nephrectomy using just 2-octyl cyanoacrylate glue, it is a feasyble procedure. The healing process, verified by collagen measurement was similar in bought methods. An increase in adhesions formation occurs with the glue, as well as a shorter hot ischemia time.

**Key Words:** Partial Nephrectomy, Cyanoacrylate, Tissue Adhesives, Wound Healing.

## 1 Introdução

A nefrectomia parcial tem como objetivo a remoção completa do tumor renal, preservando a maior quantidade possível de parênquima funcionante.

Os primeiros relatos de nefrectomia parcial datam remotamente de 1884, quando Wells descreveu a ressecção de um fibrolipoma perirrenal, evitando a retirada do órgão, e três anos depois, Czerny realizou a primeira nefrectomia parcial para um tumor maligno<sup>1</sup>.

Entretanto, somente após maior conhecimento da biologia dos tumores renais e melhores recursos tecnológicos para estadiamento da doença, a cirurgia conservadora de néfrons – nefrectomia parcial – passou a ser rotineiramente indicada<sup>2</sup>.

Com o amplo acesso a ultra-sonografia e tomografia computadorizada para avaliação das doenças intra-abdominais e retroperitoneais, verificou-se aumento na detecção incidental de pequenas massas renais assintomáticas, e, conseqüentemente, nas indicações de nefrectomia parcial<sup>3</sup>.

São indicações de nefrectomia parcial<sup>4</sup>:

- Eletivas: pacientes com tumores incidentais pequenos (até 4cm), localizados, e com rim contralateral normal.

- Relativas: pacientes com rim contra-lateral funcionante, mas que apresentam outra condição que pode ameaçar a função renal futura, como cálculos renais, pielonefrite crônica, refluxo vésico-ureteral, estenose da artéria renal, hipertensão arterial, diabetes mellitus, tumores renais hereditários e glomerulopatias.

- Absolutas: casos em que o paciente ficaria anéfrico e necessitaria de diálise subsequente, como tumores renais bilaterais ou tumor renal em rim único.

O parênquima renal é um dos tecidos mais vascularizados do corpo, refletindo o seu papel fisiológico de filtração do plasma. Os rins recebem um quinto do débito cardíaco por minuto, o que representa 4ml/g/min, ou ainda, oito vezes mais que o miocárdio. Com isto, intervenções no parênquima renal devem ser cuidadosamente planejadas<sup>5</sup>.

As colas teciduais, sejam elas biológicas ou sintéticas, tornaram-se um campo atrativo para pesquisa em nefrectomia parcial. A vantagem seria evitar reconstruções complexas, permitindo fácil reprodutibilidade e diminuição do tempo de isquemia<sup>6</sup>.

Os cianoacrilatos foram inicialmente sintetizados por Ardis, em 1949, mas somente após a reformulação de sua síntese pelo processo Mckeever, desenvolvido na empresa Eastman Kodak<sup>®</sup>, em 1958, cresceu o interesse científico pela substância. Suas características de rápido enrijecimento e sua potente propriedade adesiva foram descritas por Coover, em 1959. Estudos em humanos foram realizados, pela primeira vez, em 1961, pelo pesquisador japonês Inou<sup>6,7</sup>.

Os dois primeiros monômeros sintetizados foram o etil-2-cianoacrilato e o metil-cianoacrilato, que apresentavam uma grande histotoxicidade, razão pela qual este tipo de cola ficou muito tempo esquecido, e somente com o lançamento do octil-2-cianoacrilato obteve-se um cianoacrilato com real utilização clínica nos Estados Unidos<sup>8,9</sup>.

A cola de cianoacrilato já é utilizada rotineiramente em diversas áreas da Medicina, como a Oftalmologia, Ginecologia e Cirurgia Geral<sup>10,11,12</sup>.

Na Urologia, os cianoacrilatos já foram utilizados para realização de postectomias, correção de hipospádias e fístulas urinárias<sup>13,14</sup>.

Apesar de verificar-se avanço das cirurgias urológicas com o uso de vídeo, a nefrectomia parcial laparoscópica ainda é evitada pela maioria dos especialistas, sendo realizada apenas em centros de referência, por cirurgiões extremamente hábeis. O sucesso na hemostasia ainda é a principal dificuldade encontrada por esses cirurgiões<sup>15</sup>.

Conforme publicação de Wolf e Marcovich<sup>16</sup> (2000), as modernas formulações de cianoacrilato são uma nova fronteira a ser estudada nos adesivos teciduais.

Pensando em diminuir o tempo de isquemia renal e facilitar a hemostasia na realização de nefrectomias parciais, foi proposto o presente trabalho experimental com a cola octil-2-cianoacrilato.

## **1.1 OBJETIVO**

### **1.1.1 Objetivo Geral**

Avaliar o uso de octil-2-cianoacrilato em nefrectomia parcial de ratas, comparando-o com a técnica tradicional que utiliza fios cirúrgicos para hemostasia.

### **1.1.2 Objetivos Específicos**

a) Verificar se a cola de cianoacrilato isoladamente é suficiente para promover adequada hemostasia em nefrectomia parcial de ratas.

b) Cronometrar e comparar o tempo de clampeamento do pedículo renal, isquemia quente, em ambas as técnicas.

c) Analisar a cicatrização através da deposição de colágeno no parênquima renal.

d) Comparar as aderências pós-operatórias existentes.

## **2 LITERATURA**

## 2.1 COLAS DE CIANOACRILATO

O grupo de adesivos sintéticos dos cianoacrilatos tem um mecanismo de ação que se caracteriza por uma reação exotérmica de polimerização com os fluidos e superfícies corporais, formando uma forte ligação<sup>17</sup>.

Os primeiros a serem sintetizados foram o etil-2-cianoacrilato e o metil-cianoacrilato, entretanto, o seu uso clínico ficou limitado por suas propriedades físicas e químicas. Esses cianoacrilatos, por serem de cadeia curta, degradavam-se rapidamente em cianoacetato e formaldeído, através de uma reação exotérmica. Tanto a grande liberação de calor durante a reação quanto a alta concentração de formaldeído e cianoacetato – ambas substâncias histotóxicas – eram decisivas para lesão tecidual<sup>18</sup>.

Seindenberg et al.<sup>19</sup> (1963) realizaram estudos com metil-2-cianoacrilato, englobando desde experimentos com animais até aplicação na prática clínica. Em seus trabalhos com cães, utilizaram a cola em síntese de esofagotomias, anastomoses colônicas, gastrojejunostomias, duodenotomias laterais e gastrectomias. Em alguns casos, associavam ainda alguns pontos de sutura para reforço, entretanto relataram mortalidade superior a 50%, além de uma grande quantidade de aderências pós-operatórias.

Zingg e Khodadadeh<sup>20</sup> (1964) não tiveram sucesso ao realizar experimento utilizando o etil-2-cianoacrilato para anastomoses vasculares.

A primeira evolução foi o desenvolvimento do butil-cianoacrilato, que, apesar de inovar com uma menor histotoxicidade, apresentava o problema de fraturar facilmente devido a sua rigidez<sup>21</sup>.

Matsumoto et al.<sup>22</sup> (1967) relataram trabalho em que foi utilizado cola de cianoacrilato para síntese de nefrotomia em cães. A nefrotomia era ampla e profunda sobre a linha de Brodel, com abertura de cálices renais, e o controle do pedículo renal era realizado com clamp vascular. Concluíram que esta classe de adesivos tópicos é de fácil aplicação e diminui tempo operatório quando comparada com a sutura, podendo salvar rins que muitas vezes teriam que ser removidos.

Toriumi et al.<sup>23</sup> (1990) realizaram estudo experimental com colas de cianoacrilato de cadeia curta e longa. Utilizaram estas colas para fixar enxertos ósseos em cartilagem auricular de coelhos, visando comparar sua histotoxicidade. Concluíram que cianoacrilatos de cadeia longa apresentam menor histotoxicidade.

O intervalo de segurança entre a dose terapêutica e a dose letal dos cianoacrilatos é grande. Estudo em ratos determinou a dose letal média para o butil e o isobutil-cianoacrilato: 230mg/kg e 196mg/kg, respectivamente, o que é considerado seguro para o uso clínico<sup>21</sup>.

O butil-cianoacrilato foi submetido a uma longa tramitação nos órgãos governamentais americanos durante 12 anos, mas mesmo assim não conseguiu liberação para uso em humanos nos Estados Unidos. O grande entrave para sua liberação foi um estudo que demonstrava ocorrência de sarcomas, em ratos, associada ao uso da cola. Esse estudo não conseguiu ser reproduzido por outros pesquisadores, e, com isto, o butil-cianoacrilato foi comercializado em vários países, inclusive na Europa<sup>24,25</sup>.

A cola octil-2-cianoacrilato é um cianoacrilato da mais nova geração com cadeias longas. Foi o primeiro a conseguir aprovação pelo Food and Drugs Administration americano, para utilização em pele e subcutâneo humanos em agosto de 1998<sup>26</sup>.

Ela é constituída por um combinado de monômeros e radicais que lhe conferem uma maior plasticidade, formando uma ligação forte e flexível com os tecidos. Por ser de cadeia longa, proporciona uma degradação mais lenta, uma menor reação exotérmica, e, conseqüentemente, menor lesão tecidual<sup>27,28</sup>.

A passagem da cola do estado líquido para o sólido cria pontes com os tecidos, e o responsável por tal característica é o grupo ciano, que promove a ligação entre o acrilato e as proteínas dos tecidos<sup>21</sup>.

É importante ressaltar que a configuração tri-dimensional do octil-2-cianoacrilato é diferente das antecessoras, conferindo-lhe força de ligação e, conseqüentemente, resistência<sup>8</sup>.

Quinn et al.<sup>29</sup> (1996) realizaram estudo in vitro, no qual determinaram que o octil-2-cianoacrilato tem propriedades antimicrobianas, apesar de seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido. Existe ainda a apresentação do octil-2-cianoacrilato na forma de película adesiva, a qual também já provou ser uma eficaz barreira contra bactérias<sup>24</sup>.

Oliveira e Cruz et al.<sup>30</sup> (2000) relataram o uso de octil-2-cianoacrilato na avaliação da integração de enxertos de pele, em estudo experimental com ratos. Conseguiram, com esse trabalho, demonstrar importante redução de tempo operatório, associada a um bom resultado estético.

Canals et al.<sup>31</sup> (2003) relataram caso de paciente de 30 anos de idade, com insuficiência renal crônica, que foi submetida a transplante renal. No 5º dia de pós-operatório, foi identificada necrose isquêmica do pólo inferior do enxerto, sendo a paciente re-operada para ressecção da área afetada. Devido à ressecção do pólo inferior, a paciente cursou com o aparecimento de fístula urinária, que persistiu durante várias semanas. A cola de cianoacrilato foi então utilizada com sucesso para tratamento do trajeto fistuloso.

Jallali et al.<sup>32</sup> (2004) realizaram estudo prospectivo com uso de octil-2-cianoacrilato versus sutura, para síntese da pele em incisões de operações laparoscópicas. Eles relataram maior rapidez com o uso da cola e resultado estético igual ao da sutura.

Aslam et al.<sup>14</sup> (2005) relataram trabalho proveniente da Turquia, em que um paciente com fístula urinária do cálice renal até a pele, após nefrectomia parcial, foi tratado com sucesso através de preenchimento da fístula com cola de cianoacrilato.

Muto et al.<sup>33</sup> (2005), em Torino (Itália), relataram a utilização de cola de cianoacrilato em treze pacientes, todos com fístulas urinárias. Obtiveram sucesso no tratamento com a cola em onze desses pacientes.

Ayyildiz et al.<sup>34</sup> (2006) avaliaram o efeito de cola de cianoacrilato em uretra, tecido esponjoso e testículos de ratos. Compararam a cola com a sutura de poliglactina 6-0, referindo uma perfeita cicatrização no grupo da cola, tanto na uretra como no corpo esponjoso, sendo sua única ressalva em relação aos testículos, onde verificou calcificações e dano aos túbulos seminíferos.

Silva W<sup>35</sup> (2006) realizou trabalho com coelhos, submetendo-os a ressecção de segmento de parede abdominal para induzir a formação de hérnia incisional. A hérnia, após 21 dias, era corrigida com aplicação de tela de polipropileno, fixada por fios cirúrgicos ou cola, de acordo com o grupo do estudo. As telas fixadas com octil-2-cianoacrilato apresentaram resistência tênsil e força de ruptura equivalentes às do grupo de animais que tiveram a tela fixada com fios cirúrgicos

Freitas-Júnior et al.<sup>36</sup> (2008) compararam sutura versus octil-2-cianoacrilato, para síntese de incisões em pele de ratas. Concluíram que a cola apresenta aspecto

anátomo-clínico semelhante, a mesma resistência, e taxas de complicações idênticas às da sutura.

Akgul et al.<sup>37</sup> (2008) publicaram estudo experimental em ratos com cola de cianoacrilato para tratamento de fraturas penianas, observando bons resultados. Propuseram que a cola deve ser utilizada em corpos cavernosos, devido a suas propriedades hemostáticas e adesivas.

## **2.2 NEFRECTOMIA PARCIAL**

Simon<sup>38</sup> (1969) realizou a primeira nefrectomia total com sucesso, e a partir disso, estabeleceu-se que era possível extirpar um rim com segurança, e também era possível sobreviver apenas com um rim.

No final do século dezenove, a nefrectomia total havia se popularizado, tendo sido relatados mais de 300 casos antes de 1900<sup>38</sup>.

Wells<sup>1</sup> (1884) realizou a primeira nefrectomia parcial. Entretanto, devido à dificuldade da hemostasia intra-operatória, bem como ao risco de sangramento pós-operatório, essa cirurgia foi abandonada na época.

Gregoire<sup>38</sup> (1903) realizou a primeira nefrectomia em bloco, com gordura perirrenal, linfonodos e glândula supra-renal.

Vermooten<sup>39</sup> (1950) lançou as bases da nefrectomia parcial moderna, ao afirmar que alguns tumores podiam ser localmente excisados, utilizando-se margem de segurança. Apesar disso, nos quarenta anos seguintes, a nefrectomia parcial foi realizada quase que exclusivamente em casos de rim único.

Semb<sup>41</sup> (1956) realizou, pela primeira vez, hipotermia renal com o intuito de aumentar o tempo de clampeamento. Inicialmente, seus trabalhos foram experimentais, realizados com cães, e, posteriormente, o autor utilizou sua técnica em pacientes, conseguindo evidenciar o efeito benéfico da hipotermia durante a isquemia.

Licht e Novick<sup>42</sup> (1993) relataram, em extensa revisão bibliográfica, 241 casos de nefrectomia parcial com rim contralateral normal, apresentando resultados oncollogicamente favoráveis.

Khaled et al.<sup>43</sup> (1995) demonstraram que a nefrectomia parcial para tumores de até 4 cm apresenta taxas de sobrevida livre de doença iguais às de pacientes submetidos a nefrectomia radical.

Janetschek et al.<sup>44</sup> (1998) publicaram casos de uma série de pacientes submetidos a nefrectomia parcial laparoscópica, e afirmaram que esta cirurgia é um procedimento possível, apesar de a hemostasia ainda ser muito difícil e demorada, e que novos desenvolvimentos tecnológicos devem ajudar a resolver o problema.

Lau et al.<sup>45</sup> (2000) publicaram trabalho comparando 1492 pacientes submetidos à nefrectomia radical com 189 pacientes submetidos à nefrectomia parcial, de uma mesma instituição americana. Esse trabalho concluiu que a nefrectomia parcial, além de proporcionar sobrevida global e sobrevida câncer específica similares às da cirurgia radical, apresenta incidência de recidiva de 1% versus 0,9% da nefrectomia radical.

No mesmo artigo de Lau et al.<sup>45</sup>, outro diferencial a favor da cirurgia conservadora foi relatado: aqueles pacientes submetidos a nefrectomia parcial com rim contralateral normal, no momento do procedimento cirúrgico, apresentam uma taxa de insuficiência renal a longo prazo 3,7 vezes menor em relação à nefrectomia radical.

Apesar de o risco de uma nova neoplasia renal contralateral ser menor que 5%, esta também é uma importante razão para encorajar a realização de cirurgias conservadoras<sup>46</sup>.

Rassweiler et al.<sup>15</sup> (2000) relataram trabalho conjunto de quatro grandes hospitais europeus, reconhecidamente centros de referência em Urologia, o qual teve o propósito de avaliar a nefrectomia parcial laparoscópica. A principal dificuldade encontrada pelos autores foi a obtenção da hemostasia, associada à impossibilidade de promover hipotermia renal adequada. Concluíram que o procedimento tem grau elevado de dificuldade na execução, devendo ser realizado apenas em centros de referência.

Conforme Novick AC<sup>1</sup> (2002), para realização de nefrectomia parcial, a abertura da fáschia de Gerota deve ser ampla e a dissecação do órgão permitir a exposição de todo parênquima. O rim precisa estar inteiramente livre de aderências, para facilitar sua mobilização, restando apenas o pedículo renal como ligação do rim ao corpo. Esta manobra é importante para possibilitar o rápido e livre acesso aos vasos renais. O rim deve ser isolado do restante da cavidade com campos plásticos

fenestrados, que receberão o gelo. Com a utilização de um clampe vascular atraumático, o aporte sanguíneo para o rim é suspenso temporariamente, e o rim é submetido à hipotermia com gelo estéril.

Se o tumor for pequeno, exofítico, e o tempo de isquemia esperado for inferior a 20 minutos, não há necessidade de promover a hipotermia do rim, mas apenas o clampeamento do pedículo. O tumor deve ser sempre ressecado com margens livres, e estas devem compreender pelo menos 0,5 cm de tecido sadio<sup>47</sup>. Se houver abertura do sistema coletor renal, este deve ser suturado individualmente. Finalmente, a hemostasia é realizada com pontos separados em “U” de poliglactina 2-0.<sup>48</sup>

Conforme Rubinstein et al.<sup>47</sup> (2005), a técnica da nefrectomia parcial aberta é o padrão ouro para pequenos tumores renais, e a técnica laparoscópica deve procurar mimetizar a cirurgia aberta.

Secin<sup>49</sup> (2008) realizou revisão bibliográfica na qual conclui que se deve procurar trabalhar com o menor tempo de isquemia possível, e no caso da isquemia quente, esta idealmente não deve ultrapassar o máximo de 20 a 30 minutos.

Segundo uma extensa revisão bibliográfica realizada por Cozar et al.<sup>50</sup> (2008), a nefrectomia parcial aberta tornou-se padrão ouro para pequenas massas renais. Os autores afirmam ainda que esta opção sempre deve ser proposta ao paciente, devido aos seus bons resultados.

### **3 MÉTODO**

O trabalho experimental foi realizado no Laboratório e no Biotério da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, após ter sido aprovado e registrado pelo Comitê de Ética em Experimentação (CEEA/UEL), sob o nº 33/06 animal, segundo os princípios do Colégio Brasileiro em Experimentação Animal (COBEA,1999).

Para a descrição das ratas foi utilizada a Nomina Anatômica Veterinária.

### **3.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO**

Utilizaram-se, neste estudo, 40 ratas fêmeas da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, roedentia mammalia), adultas, não prenhas, com peso entre 270g e 300g, oriundas do biotério da Universidade Estadual de Londrina.

### **3.2 AMBIENTE DE EXPERIMENTAÇÃO**

As ratas ficaram alojadas em grupos de 5 animais, dentro de gaiolas de polipropileno com dimensões padronizadas para espécie, no Biotério da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina. O ciclo claro/escuro e a umidade eram os mesmos do ambiente geral, sem regulagem artificial. Manteve-se a temperatura constante em 21°C.

Receberam ração específica para ratos (NUVILAB-CR1, Nuvital) e água a vontade do animal.

As operações foram realizadas no Laboratório de Técnica Cirúrgica da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

A análise histológica do trabalho foi desenvolvida no Laboratório de Patologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

### 3.3 ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO

Os 40 animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos, sendo cada um destes composto por 10 animais. As gaiolas foram marcadas, identificando cada grupo.

Grupo “C7” – Submetidas a nefrectomia parcial com utilização de cola de cianoacrilato e a eutanásia no 7º dia de pós-operatório.

Grupo “C21” – Submetidas a nefrectomia parcial com utilização de cola de cianoacrilato e a eutanásia no 21º pós-operatório.

Grupo “S7” – Submetidas a nefrectomia parcial com utilização de fios de sutura e a eutanásia no 7º dia de pós-operatório.

Grupo “S21” – Submetidas a nefrectomia parcial com utilização de fios de sutura e a eutanásia no 21º dia de pós-operatório.

Os animais que apresentaram sangramento após a retirada inicial do clampe e que necessitaram de nova aplicação de cola ou pontos cirúrgicos, foram excluídos da avaliação histológica e de aderências.

Os animais que foram a óbito também foram excluídos, mas somente das variáveis que não haviam sido verificadas até o momento de sua morte.

### 3.4 OCTIL-2-CIANOACRILATO

A cola da classe dos cianoacrilatos escolhida foi a octil-2-cianoacrilato, nome comercial Dermabond®, produzida pela empresa Ethicon®, e liberada para uso em humanos como adesivo tópico, sob o registro nº1013 2590427 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A cola vem acondicionada em uma ampola de vidro, envolta por um recipiente de plástico flexível (Figura1). Ao comprimir-se o tubo plástico, a ampola de vidro se quebra em seu interior, liberando a cola pelo bico aplicador.



Figura 1 - Cola Dermabond®

Fonte: O Autor, 2007.

### **3.5 FIOS DE SUTURA**

Utilizou-se, para sutura do parênquima renal, poliglactina 6-0, fio sintético, estéril, absorvível, agulha cilíndrica, e com nome comercial Vicryl<sup>®</sup>, produzido pela empresa Ethicon<sup>®</sup>.

Na sutura da parede abdominal, foi utilizado poliglactina 2-0, fio sintético, estéril, absorvível, agulha cilíndrica, e com nome comercial Vicryl<sup>®</sup>, produzido pela empresa Ethicon<sup>®</sup>.

### **3.6 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO**

Os animais foram pré-anestesiados com cloridrato de Quetamina, 25mg/kg intra-muscular, na face posterior da coxa. Após um período de 2 a 5 minutos, a anestesia foi complementada com associação de cloridrato de Quetamina e cloridrato de xilazina, relaxante muscular, analgésico e sedativo, de 60mg/kg para 10mg/kg, intra-muscular, respectivamente<sup>51</sup>.

### **3.7 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO**

#### **3.7.1 AFERIÇÃO DO PESO E IDENTIFICAÇÃO**

Após a anestesia, em todos os procedimentos, os animais foram pesados em balança digital de precisão (Marca Ohaus<sup>®</sup> Modelo Scout Pro).

As ratas foram numeradas por meio de marcações nas orelhas. Para cada rata foi confeccionado um prontuário, onde eram anotados os dados relativos à pesquisa.

### 3.7.2 POSICIONAMENTO DO ANIMAL E PREPARO DA PELE

As ratas, em todos os procedimentos, foram posicionadas em decúbito dorsal e fixadas na mesa cirúrgica através de fita adesiva, sendo, em seguida, submetidas à tricotomia abdominal manual com lâmina e à antissepsia com polivinil-iodo-pirrolidona.

### 3.7.3 VIA DE ACESSO CIRÚRGICO

Realizou-se laparotomia mediana trans-umbilical (Figura 2), com abertura de todos os planos da parede abdominal e exposição da cavidade peritoneal.

As alças intestinais foram deslocadas medialmente, com o auxílio de afastador de Farabeauf protegido por uma gaze, expondo o rim esquerdo (Figura 3).



Figura 2 – Fotografia com demonstração do posicionamento da rata durante o procedimento cirúrgico, e realização de incisão mediana trans-umbilical

Fonte: O Autor, 2007.

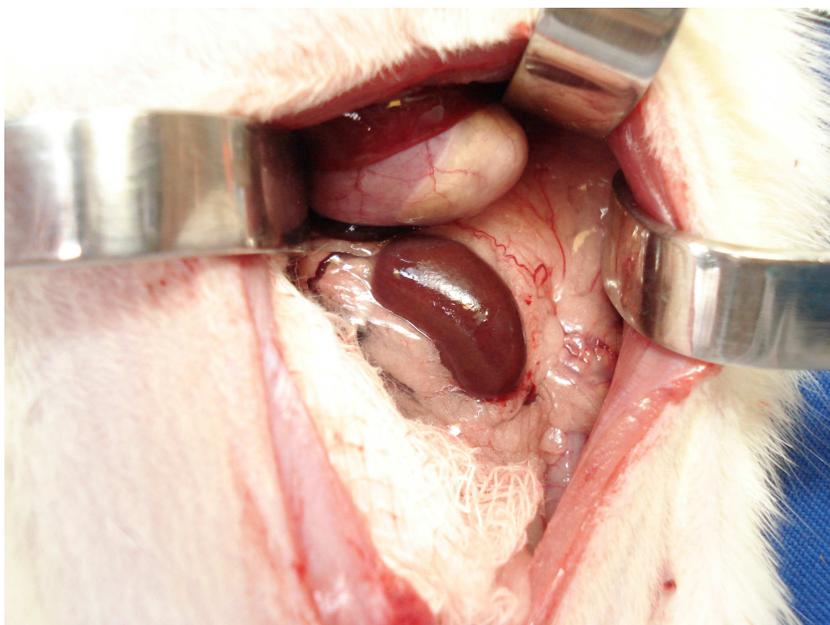


Figura 3 – Fotografia demonstrando o afastamento das alças intestinais, e a exposição do rim esquerdo

Fonte: O autor, 2007.

### 3.7.4 TEMPO CIRÚRGICO PRINCIPAL

Realizou-se dissecação cuidadosa do rim esquerdo, utilizando pinça anatômica e tesoura de Metzembaum para liberação de todas aderências e da gordura perirrenal (Figura 4), com especial atenção ao pedículo renal, para não ocorrerem lesões iatrogênicas.

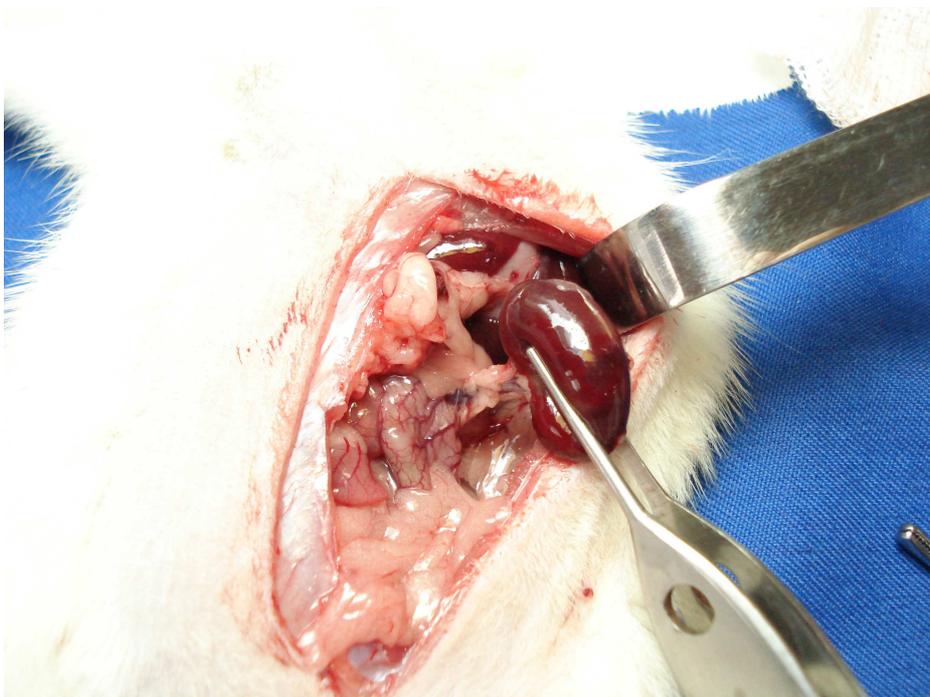


Figura 4 – Fotografia do rim esquerdo dissecado

Fonte: O autor, 2007.

Com o auxílio de um Clampe Vascular atraumático, do tipo auto-estático, também conhecido por “Clampe de De Bakey”, realizou-se a manobra de pinçamento e oclusão temporária do pedículo renal (Figura 5). Naquele exato momento, um auxiliar iniciava a cronometragem do tempo de isquemia quente.

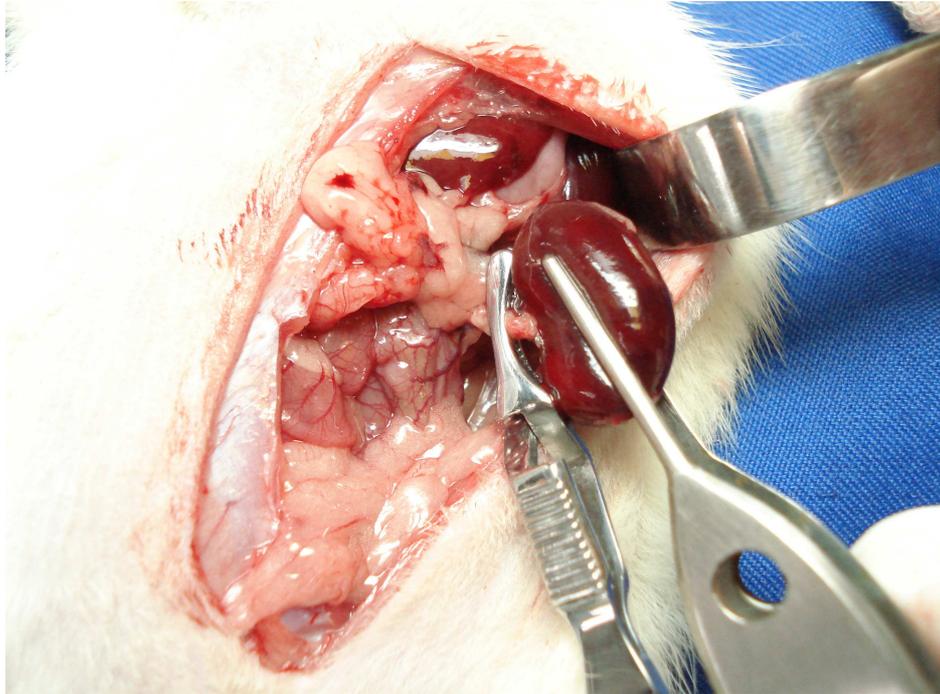


Figura 5 – Fotografia do clampeamento do pedículo renal

Fonte: O Autor, 2007.

A ressecção do pólo inferior do rim esquerdo foi realizada imediatamente abaixo dos vasos renais, utilizando-se bisturi com lâmina de nº 15. A incisão foi sempre perpendicular ao maior eixo do rim. Outro cabo de bisturi foi posicionado para proporcionar um firme apoio à superfície posterior do rim esquerdo, facilitando a incisão (Figuras 6, 7 e 8).



Figura 6 – Fotografia do rim esquerdo apoiado sobre cabo de bisturi  
Fonte: O Autor, 2007.

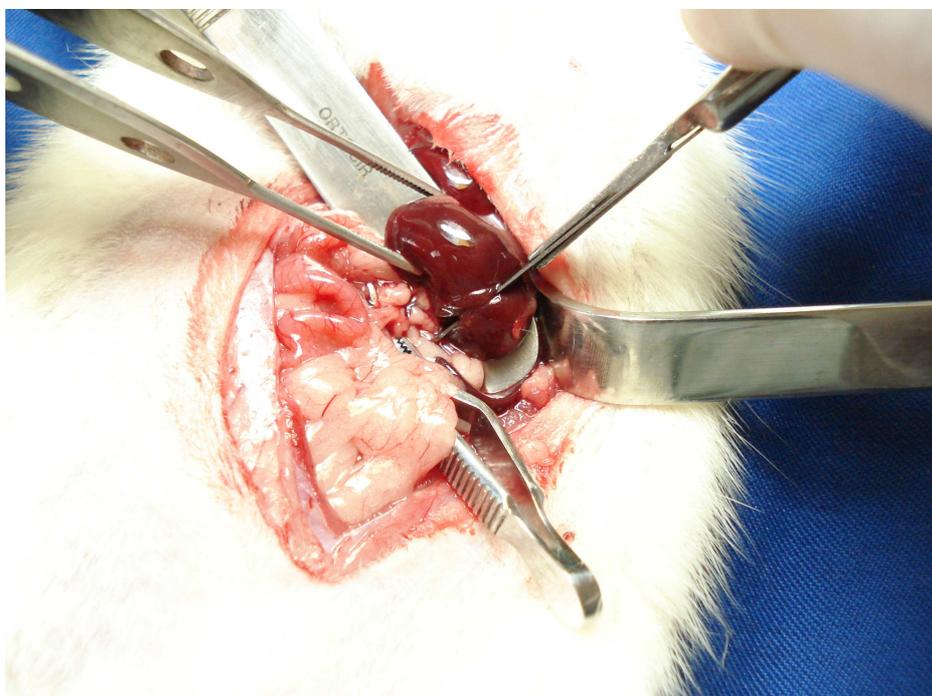


Figura 7 – Fotografia da secção do pólo inferior do rim esquerdo  
com lâmina de bisturi  
Fonte: O Autor, 2007.

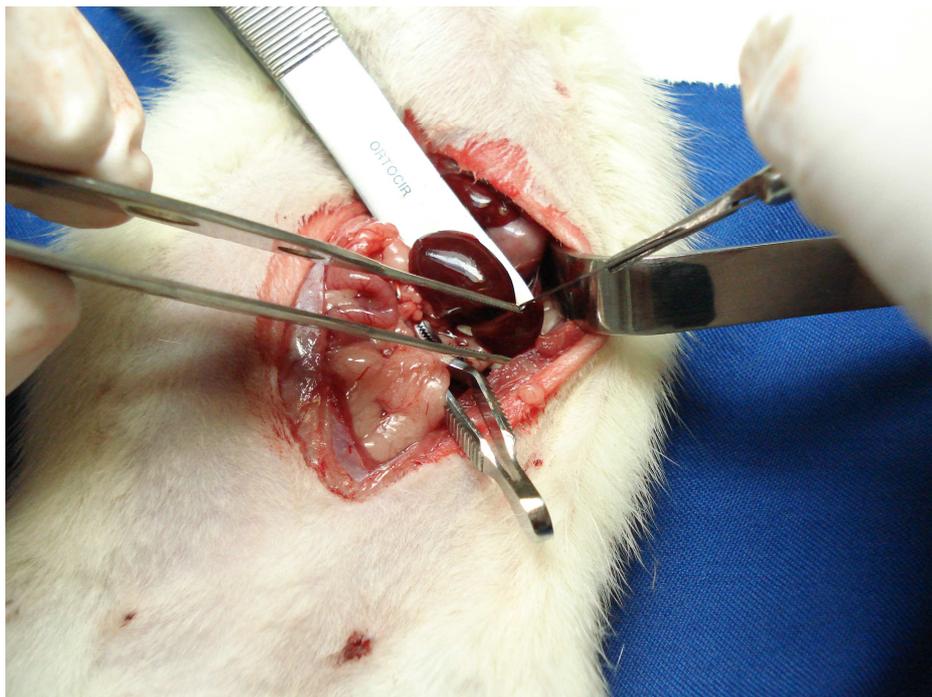


Figura 8 – Fotografia da completa secção do pólo inferior do rim esquerdo

Fonte: O Autor, 2007.

Nos animais dos grupos “S7” e “S21”, realizou-se a sutura do parênquima renal com fios de Poliglactina 6-0 (Figuras 9 e 10), pontos separados, e em formato de “U”. Neste momento da operação, utilizou-se auxílio de lupa binocular da marca Heine<sup>®</sup>, com aumento de 2,5x.

O clampe vascular era retirado, e, se houvesse sangramento, realizava-se novo clameamento, e pontos adicionais eram aplicados até o sucesso na hemostasia. O tempo de isquemia renal total era cronometrado até o momento em que a retirada do “bulldog” fosse acompanhada de sucesso na hemostasia.

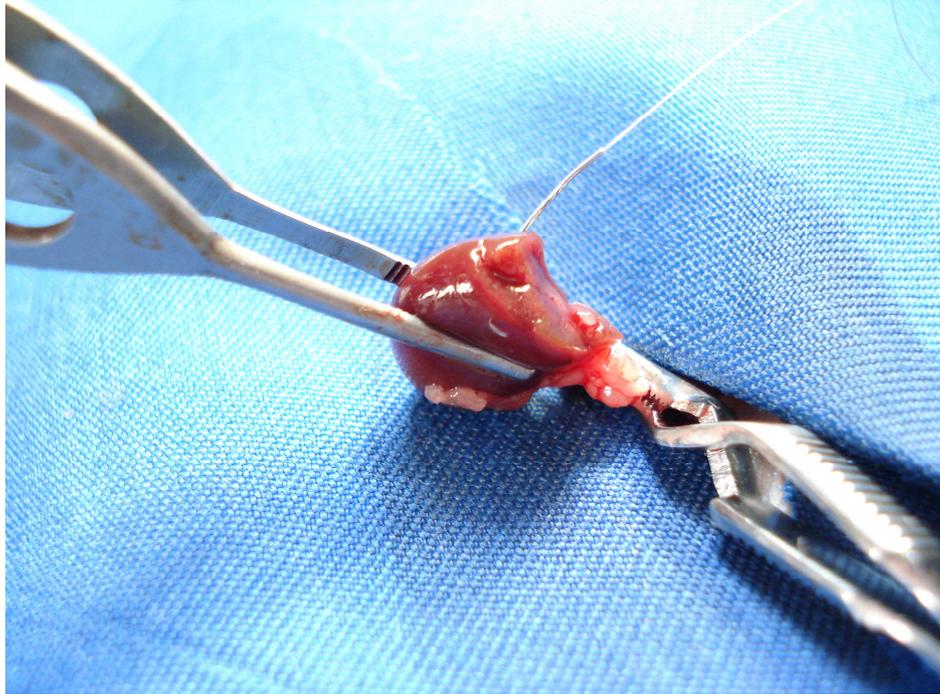


Figura 9 – Fotografia do início da sutura renal com a passagem da agulha pelo parênquima  
Fonte: O Autor, 2007.

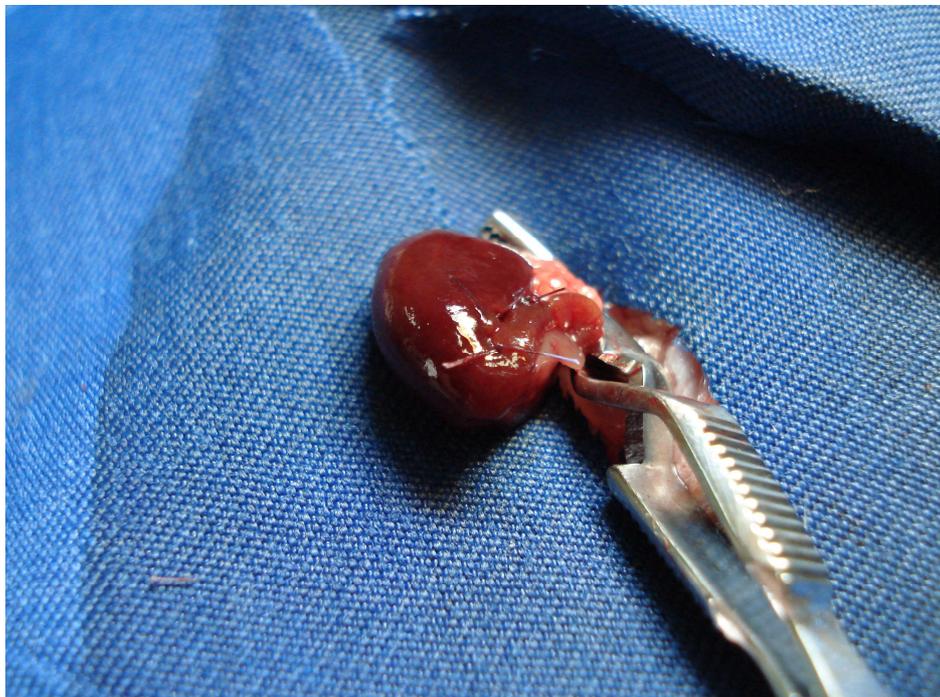


Figura 10 – Fotografia do aspecto final da sutura, rim esquerdo rebatido com visualização de sua face posterior  
Fonte: O Autor, 2007.

Nos animais dos grupos “C7” e “C21”, a superfície cruenta do rim era seca cuidadosamente com gaze, e a seguir aplicava-se apenas uma fina camada da cola (Figuras 11 e 12), aguardando-se, então, 1 minuto até a secagem da mesma.

O clampe vascular era retirado, e, se houvesse sangramento, realizava-se novo clampeamento e aplicação de camada adicional de cola. O tempo de isquemia renal total era cronometrado até o momento em que a retirada do “bulldog” fosse acompanhada de sucesso na hemostasia.



Figura 11 - Fotografia do rim esquerdo sendo posicionado sobre gaze, e tubo aplicador da cola

Fonte: O Autor, 2007.

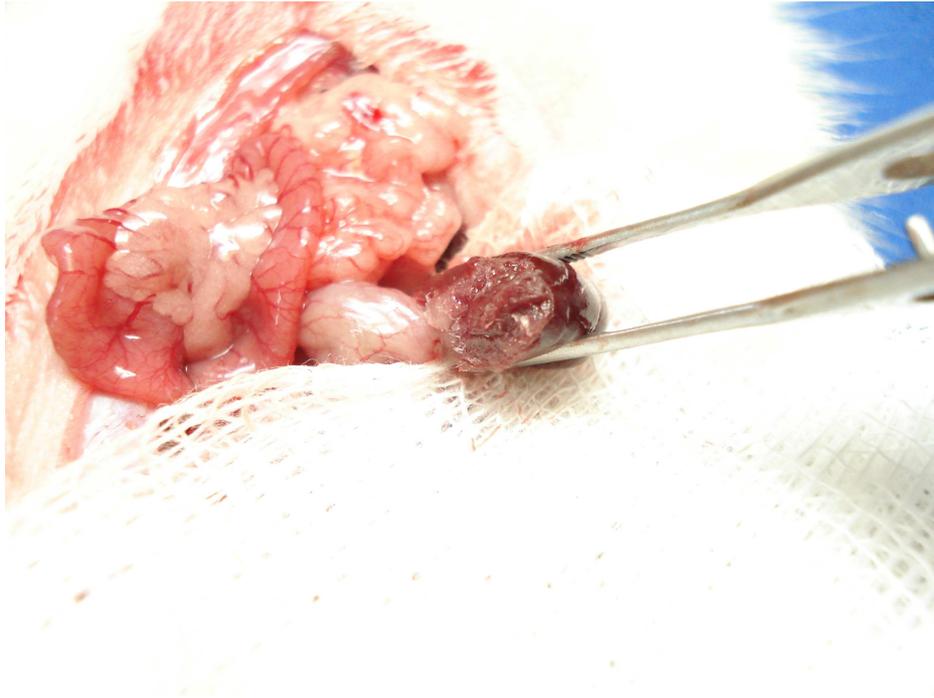


Figura 12 – Fotografia do aspecto da superfície renal após secagem da cola.

Fonte: O Autor, 2007.

### 3.7.5 LAPARORRAFIA

O rim e as alças intestinais foram colocados em sua posição habitual. O fechamento da cavidade abdominal realizou-se com poliglactina 2-0, em dois planos com pontos simples, sutura contínua, de maneira idêntica em todos os grupos.

### 3.8 PÓS-OPERATÓRIO

Após a recuperação anestésica, devolveram-se as ratas às suas caixas, devidamente identificadas, onde receberam água e ração comercial já anteriormente citada a vontade.

Utilizou-se como analgésico, no pós-operatório, acetaminofen por via oral, com dose única de 200mg/Kg<sup>52</sup>.

### 3.9 COLETA DO MATERIAL

Os animais dos grupos “C7” e “S7” foram novamente anestesiados conforme procedimento anestésico já citado, e submetidos a coleta do material, no sétimo dia de pós-operatório. Já os animais dos grupos “C21” e “S21” passaram pelos mesmos procedimentos no vigésimo primeiro dia. Realizou-se laparotomia mediana e o rim esquerdo foi avaliado em relação a aderências, fotografado, retirado e acondicionado em solução de formol 10%, identificado individualmente e enviado para exame anátomo-patológico.

A seguir, os animais foram submetidos a eutanásia com pentobarbital 300mg/Kg<sup>52</sup>.

### 3.10 AVALIAÇÃO DAS ADERÊNCIAS INTRAPERITONIAIS

No momento da coleta do rim, avaliaram-se as aderências intraperitoneais através do escore de Nair, conforme tabela abaixo<sup>53</sup>.

**Quadro 1 - Escore de Aderências de Nair**

Grau	Aderências
0	Sem adesão.
I	Adesão única entre dois órgãos, ou entre um órgão e a parede abdominal.
II	Duas adesões entre órgãos, ou uma adesão entre órgãos e uma adesão com a parede abdominal.
III	Mais de duas adesões entre órgãos, ou uma massa de adesão generalizada sem aderir a parede abdominal.
IV	Aderências generalizadas entre órgãos e parede abdominal, ou aderência maciça entre todos os órgãos.

Fonte: Nair et al.<sup>53</sup>

### 3.11 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

As peças enviadas a estudo histopatológico foram submetidas a desidratação, diafanização e inclusão em parafina. Realizaram-se, então, cortes paralelos à incisão da nefrectomia parcial, com 4 micrômetros de espessura.

Os cortes foram desparafinizados com xilol, e em seguida hidratados com álcool absoluto e água corrente. Para processamento da coloração com picro-sirius, foram utilizados 0,1g de picro-sirius e 100ml de solução saturada de ácido pícrico por 15 minutos, e depois picro-sirius por 20 minutos. Repetiu-se a lavagem com água corrente e a lavagem com solução saturada de ácido pícrico por mais 5 minutos. A contra coloração foi obtida com hematoxilina de Harris fresca 0,1%<sup>55</sup>.

As secções histológicas foram examinadas em microscópio óptico marca Zeiss, modelo Axioskop 40, com lentes plan-neofluares, sob a luz polarizada, utilizando-se a objetiva de 50x, A.N. 0,15.

As imagens foram capturadas com câmera digital Media Cybernetics, Image Pro capture Kit de 3ccd (Media Cybernetics, Silver Springs E.U.A.), utilizando-se o programa Image Pro Plus, versão 6.0, de 2006 (Media Cybernetics, Silver Springs E.U.A.).

As imagens foram armazenadas em um computador do tipo PC-Pentium, como arquivos TIFF.

Antes de iniciar o processo de captura, realizava-se uma captura teste com lâmina virgem, para verificação do correto ajuste e limpeza das lentes. A graduação da luminosidade foi posicionada sempre no máximo para garantir a homogeneidade de condições em todas as fotografias.

Realizou-se a captura de 20 campos aleatórios por lâmina, sempre iniciando no canto superior esquerdo e prosseguindo com movimentos em forma de barra grega ao canto inferior direito.

O tamanho total de cada campo fotografado é de 1,297  $\mu\text{m}$  x 0,969  $\mu\text{m}$ , sendo que cada pixel da imagem digitalizada corresponde a 0,00093  $\mu\text{m}^2$ .

Após digitalizada, converteu-se a imagem empregando-se uma escala de cinza. O colágeno, pelas suas propriedades birrefringentes à luz monocromática polarizada, apresentava-se como pontos claros, ao contrário do restante da lâmina, que é visto em preto (Figuras 13 e 14).

Todos os pontos claros da imagem (colágeno) são marcados através do programa (Figura 15), e tem-se o resultado quantificado em pixels por cada campo estudado<sup>55,56</sup>.

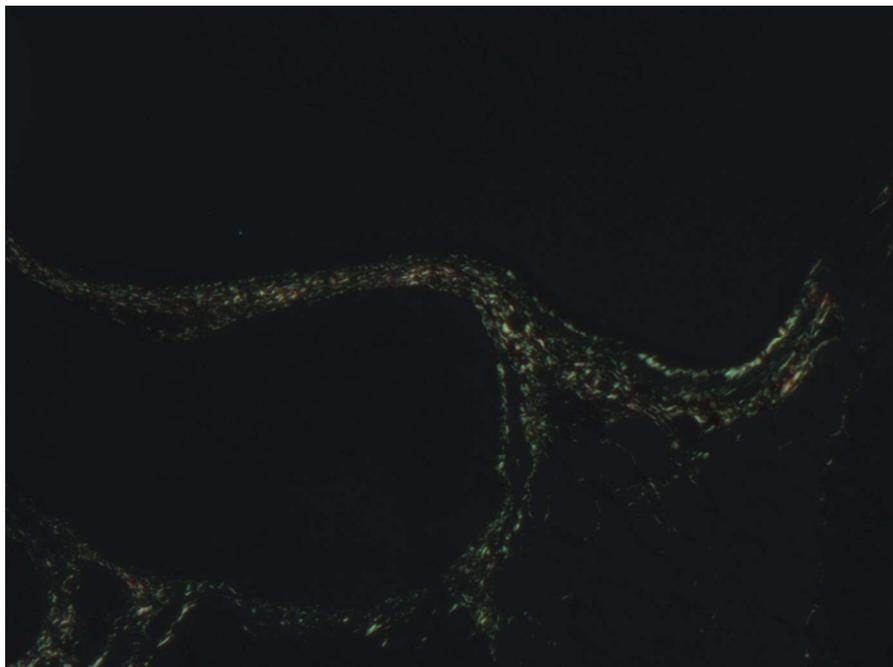


Figura 13 - Fotomicrografia de lâmina de rim de rata do grupo "C7" corada com picro-sirius sob a luz polarizada, aumento 50x (Visibilizam-se apenas as fibras de colágeno, por suas características birrefringentes; restante da lâmina em preto)

Fonte: O Autor, 2007.

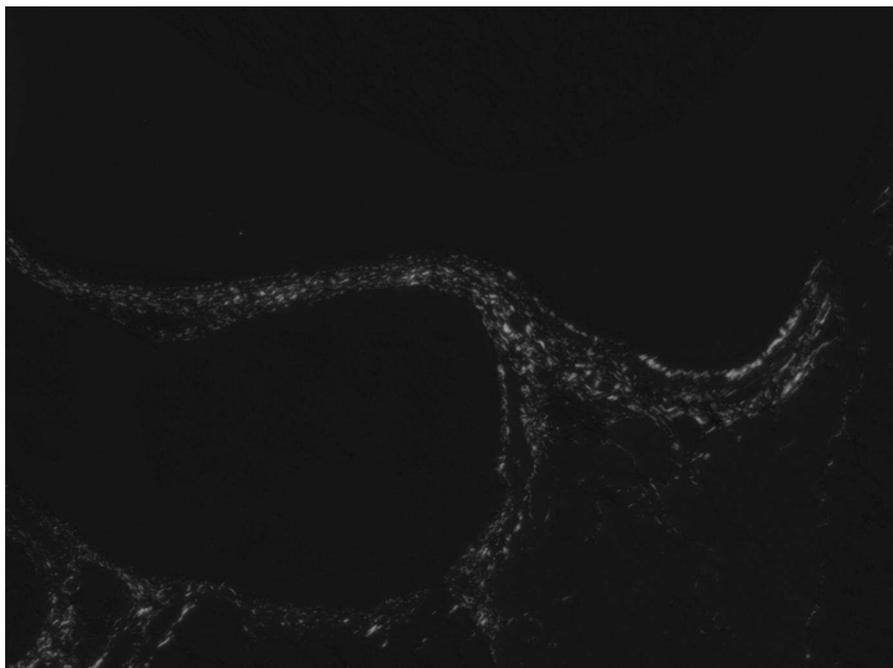


Figura 14 - Fotomicrografia com imagem da figura anterior, convertida para escala de cinza, pelo programa Image Pro Plus 6.0<sup>®</sup>  
Fonte: O Autor, 2007.

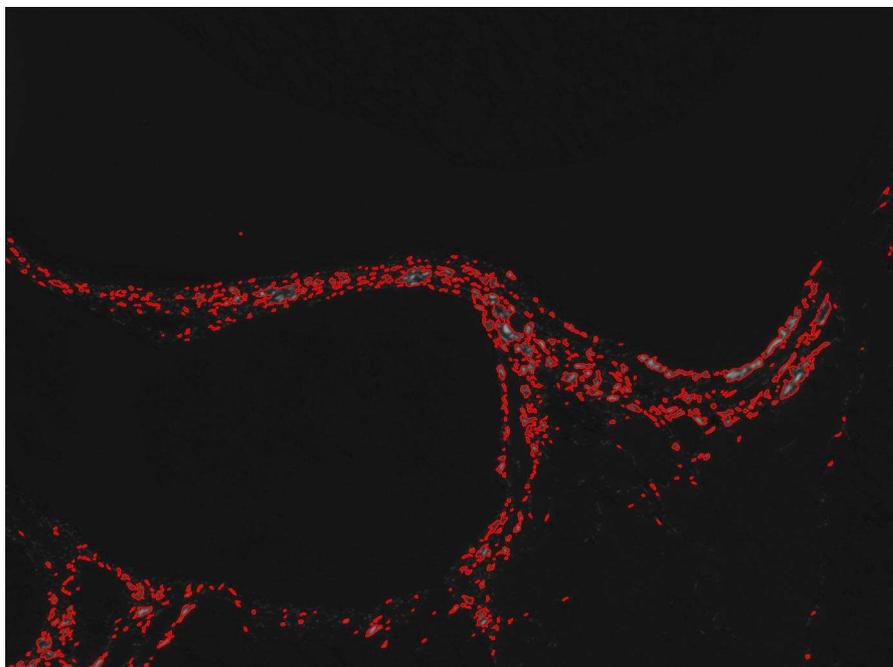


Figura 15 – Fotomicrografia com imagem da figura anterior; além de já ter sido convertida em escala de cinza, as áreas claras (fibras de colágeno) foram marcadas pelo programa Image Pro Plus 6.0  
Fonte: O Autor, 2007.

### **3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi utilizado o software Stata 9.0<sup>®</sup> para realização das análises estatísticas.

As variáveis contínuas foram expressas por meio de médias, medianas e desvio padrão, e as variáveis categóricas, por frequências e percentuais. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Wilcoxon, e para as variáveis categóricas, o teste exato de Fischer.

## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 PESO DOS ANIMAIS

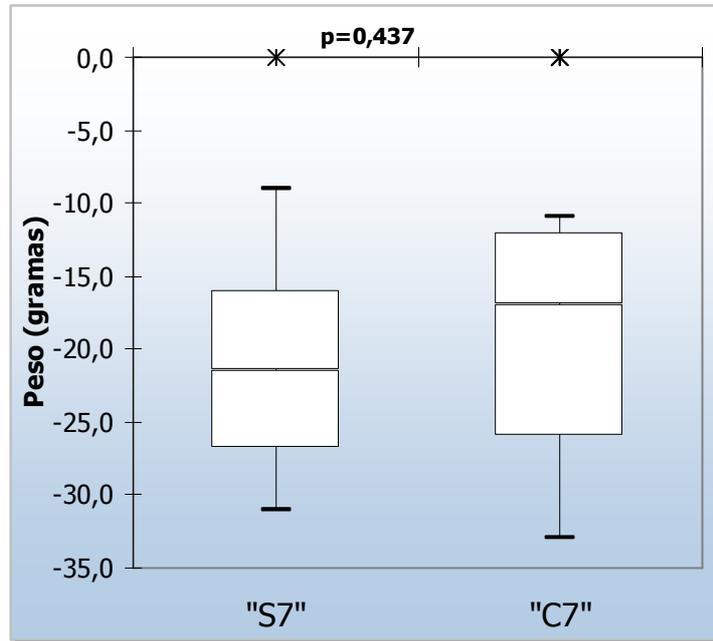
A aferição do peso demonstrou um grupo homogêneo de ratas para o experimento, com pequeno desvio padrão, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os pesos iniciais dos animais.

Tabela 1 – Peso das Ratas

Peso(g)	Ratas									
	Eutanásia 7º dia					Eutanásia 21º dia				
	Sutura		Cola		Valor p	Sutura		Cola		Valor p
Média	dp	Média	dp	Média		dp	Média	dp		
Inicial	277,5	5,5	279,8	5,9	0,363	277,6	4,6	278,0	6,4	0,970
Final	256,3	10,4	259,9	9,8	0,437	272,1	8,6	273,6	9,7	0,625

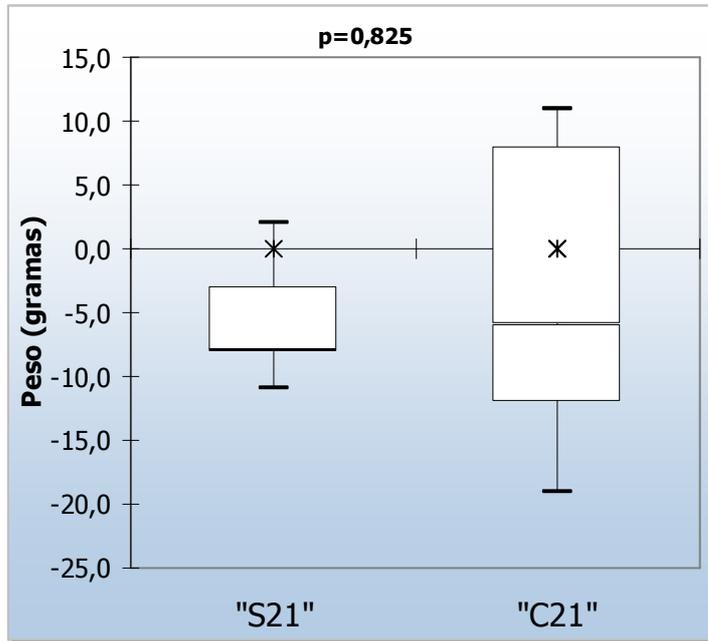
As ratas do grupo “S7” (que haviam sido tratadas com sutura e submetidas a eutanásia no sétimo dia) apresentaram média de perda de peso igual a 21,2g, com desvio padrão de 6,9g. As ratas do grupo “C7” (tratadas com cola e submetidas a eutanásia no mesmo dia) apresentaram média de perda de peso igual a 19g, com desvio padrão de 8,5g. As medianas de perda de peso dos grupos “S7” e “C7” foram, respectivamente, 21,5g e 17g. Estes dados, submetidos ao teste de Wilcoxon, apresentam  $p=0,437$ .

Figura 16 – Demonstração da mediana de perda de peso(g) das ratas submetidas à eutanásia no 7º dia



Nas ratas do grupo "S21" (submetidas a eutanásia no vigésimo primeiro dia, e que haviam sido submetidas à sutura), a média de perda de peso foi 4,5g, com desvio padrão de 6,7g. Nas ratas do "C21"(submetidas a eutanásia no 21º dia e tratadas com cola), a média de perda de peso foi 4,7g, com desvio padrão de 11,5g. As medianas de perda de peso foram 8g e 6g, respectivamente, para os grupos "S21" e "C21". Estes dados, submetidos ao teste de Wilcoxon, apresentam  $p=0,825$ .

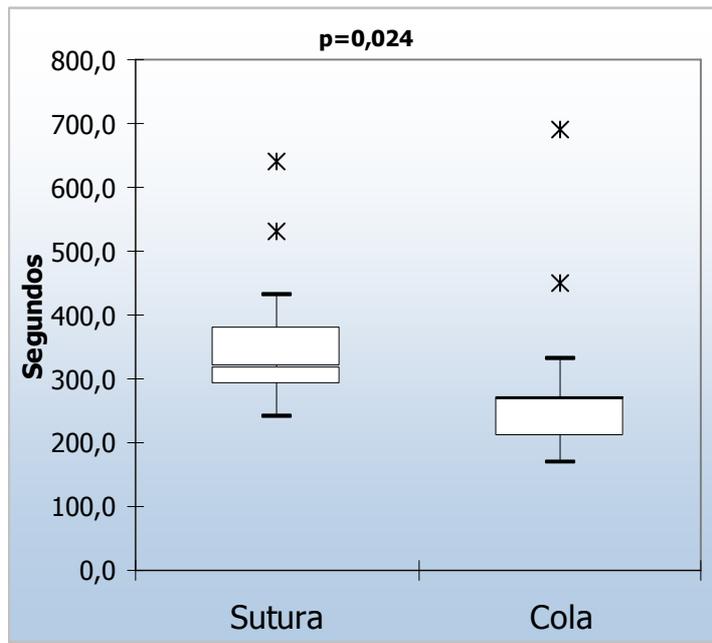
Figura17 – Gráfico demonstrando a mediana de perda de peso(g) das ratas submetidas à eutanásia no 21º dia



## 4.2 TEMPO DE ISQUEMIA RENAL

A média do tempo de clampeamento do pedículo renal dos animais submetidos à sutura foi 348,9s, com desvio padrão de 97,5s. Já nas ratas tratadas com cola, a média do tempo de clampeamento do pedículo renal foi 276,3s, com desvio padrão de 119,7s. As medianas das ratas tratadas com sutura e cola foram, respectivamente, de 320s e 270s. Quando analisados pelo teste de Wilcoxon, estes dados apresentam  $p=0,024$ , demonstrando haver diferença estatisticamente significativa entre os tempos de isquemia quente, quando se comparam as ratas submetidas a sutura com as ratas tratadas com cola.

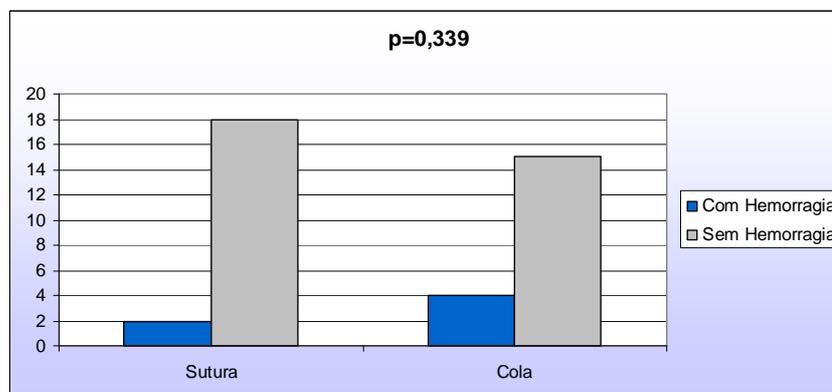
Figura 18– Gráfico demonstrando a mediana do tempo de clampeamento do pedículo renal



### 4.3 HEMOSTASIA INTRA-OPERATÓRIA

Não houve diferença no controle inicial da hemostasia entre os grupos em que se utilizou cola e aqueles em que foi utilizada sutura, após a primeira tentativa de retirada do clampeamento do pedículo renal.

Figura 19– Gráfico comparando sucesso inicial na hemostasia após primeira retirada do clampe, em ambos os métodos



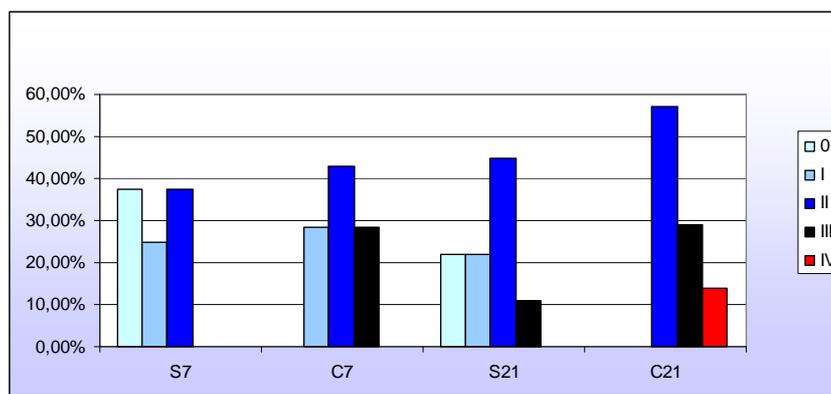
#### 4.4 ADERÊNCIAS INTRAPERITONEAIS

Todas as ratas dos grupos tratados com cola apresentaram aderências. Não apresentaram aderências apenas três ratas do grupo “S7” e duas ratas do grupo “S21”.

Tabela 2 - Classificação das aderências intraperitoneais de acordo com Escore de Nair.

Aderências Intraperitoneais	7º dia		21º dia	
	Sutura	Cola	Sutura	Cola
0	3	0	2	0
I	2	2	2	0
II	3	3	4	4
III	0	2	1	2
IV	0	0	0	1
	8	7	9	7

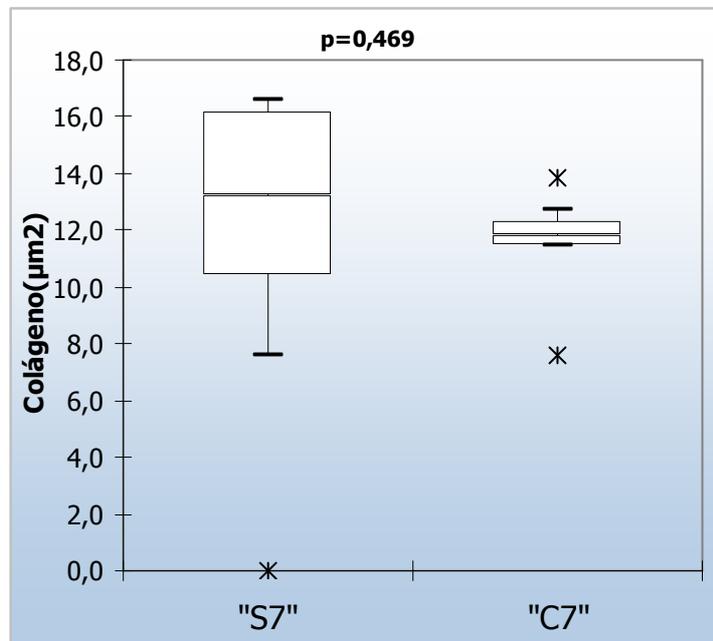
Figura 20 – Gráfico de distribuição percentual das aderências pós-operatórias conforme escore de Nair



## 4.5 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

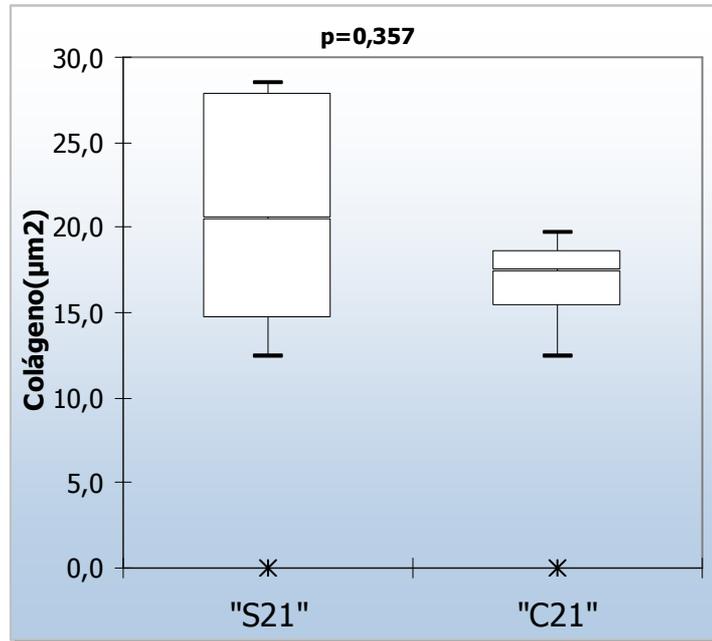
Os animais submetidos a eutanásia no sétimo dia, e que haviam sido submetidos à sutura ("S7"), apresentaram média de deposição de colágeno igual a  $12,52 \mu\text{m}^2$ , com desvio padrão de  $3,86 \mu\text{m}^2$ . Entre os outros animais submetidos a eutanásia nesse mesmo dia, e que haviam sido tratados com cola ("C7"), a média de deposição de colágeno foi  $11,55 \mu\text{m}^2$ , com desvio padrão de  $1,94 \mu\text{m}^2$ . Estes dados foram analisados pelo teste de Wilcoxon, com  $p=0,469$ .

Figura 21 – Gráfico com demonstração da mediana do colágeno, verificado nos animais submetidos a eutanásia no 7º dia



Dos animais submetidos a eutanásia no vigésimo primeiro dia, os que haviam sido submetidos à sutura ("S21") apresentaram média de deposição de colágeno igual a  $19,78 \mu\text{m}^2$ , com desvio padrão de  $6,93 \mu\text{m}^2$ . Os animais submetidos a eutanásia nesse mesmo dia, e que haviam sido tratados com cola ("C21"), apresentaram média de deposição de colágeno igual a  $16,79 \mu\text{m}^2$ , com desvio padrão de  $2,55 \mu\text{m}^2$ . Estes dados foram analisados pelo teste de Wilcoxon, com  $p=0,357$ .

Figura 22 – Gráfico com demonstração da mediana do colágeno, verificado nos animais submetidos a eutanásia no 21º dia



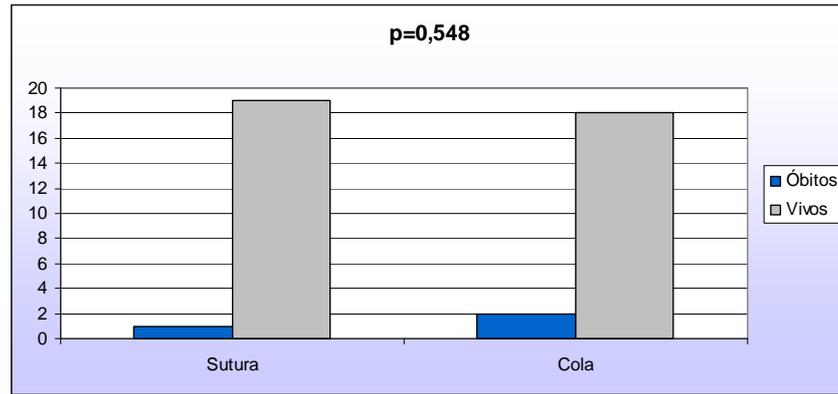
#### 4.6 ÓBITOS

Durante o estudo, três ratas morreram, sendo duas pertencentes ao grupo tratado com cola e uma ao grupo submetido à sutura.

Das ratas do grupo tratado com cola, uma foi a óbito durante o procedimento cirúrgico, devido a lesão acidental da veia renal, e a outra, que deveria ser submetida a eutanásia apenas no 21º dia, morreu 10 dias após a operação, sendo submetida à necropsia, que evidenciou grande quantidade de secreção purulenta intra-abdominal.

O terceiro animal era pertencente ao grupo tratado com sutura, e foi a óbito ainda durante a operação, de causa desconhecida, pois o procedimento transcorria da forma usual.

Figura 23 – Gráfico comparando as ratas que morreram em ambos os métodos: cola versus sutura



## 5 DISCUSSÃO

## **5.1 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO**

Decidiu-se pelo rato como animal de experimentação devido à facilidade no manuseio, à homogeneidade da amostra e ao baixo custo. Também é um animal silencioso, limpo e que ocupa pequenos espaços. Além disso, houve a opção por fêmeas devido à disponibilidade no biotério.

## **5.2 TEMPO DE ISQUEMIA RENAL**

Neste estudo, demonstrou-se uma redução no tempo de isquemia renal, utilizando-se cola em nefrectomia parcial de ratas. Resultados semelhantes foram encontrados por estudos em que adesivos foram empregados em substituição às suturas convencionais.

Matera et al.<sup>57</sup> (1998) demonstraram tempo cirúrgico menor com uso de cianoacrilatos, comparando-o à sutura em cirurgia ginecológica experimental em cadelas.

Marcovitch et al.<sup>58</sup> (2001) apresentaram estudo experimental com cães, comparando cola de cianoacrilato, cola de fibrina e fios cirúrgicos, para síntese de incisão vesical. O tempo cirúrgico nos animais dos grupos tratados com alguma das colas foi menor em relação ao grupo controle submetido a sutura convencional, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Gennari et al.<sup>59</sup> (2004) também haviam relatado diminuição do tempo operatório quando utilizaram octil-2-cianoacrilato para fechamento de incisões de cirurgias de mama.

### **5.3 ADERÊNCIAS INTRAPERITONEAIS**

As aderências, no grupo que utilizou a cola, foram mais freqüentes e também mais graves, pois apresentaram um maior escore ao serem classificadas.

Nossos dados corroboram os de Matera et al.<sup>57</sup> (1998), evidenciando a presença de aderências intraperitoneais com o uso de cianoacrilatos.

Amaral<sup>60</sup> (2003), quando utilizou a cola octil-2-cianoacrilato para anastomose intestinal em ratos, também relatou uma incidência aumentada de aderências abdominais.

Biondo-Simões et al.<sup>61</sup> (2007) já haviam relatado um grande número de aderências intraperitoneais quando realizaram estudo com agentes hemostáticos para ferimentos em fígado. A cola de cianoacrilato apresentou o maior número de aderências entre as substâncias testadas.

### **5.4 CICATRIZAÇÃO, EUTANÁSIA E QUANTIFICAÇÃO DO COLÁGENO**

A cicatrização decorre de uma série de eventos biológicos, que se inicia com a hemostasia, seguida por resposta inflamatória, formação de tecido conjuntivo e remodelagem da ferida. A cicatrização constitui fenômeno químico, físico e biológico, que ocorre após lesão de qualquer natureza, e que possui várias fases que se superpõem e se relacionam reciprocamente, constituindo um processo harmônico único e contínuo<sup>62</sup>.

Os colágenos tipo I e tipo III têm fortes características birrefringentes à luz monocromática polarizada, representando, respectivamente, 80% e 15% do colágeno total sintetizado.

Os fibroblastos, de acordo com Kaissling e Le Hir<sup>63</sup>, não são apenas o esqueleto de sustentação do córtex renal mas desempenham a função de produzir substâncias como adenosina e eritropoetina. Em resposta a lesões tubulares, os fibroblastos proliferam e se transformam em miofibroblastos, iniciando o processo de fibrose. O papel da fibrose no rim ainda é controverso. Se, por um lado, ela pode

contribuir com a deterioração da função renal, por outro, igualmente ao que ocorre nos outros órgãos, a fibrose contribui para o reparo e manutenção da arquitetura.

Grimm et al.<sup>55</sup> (2003) relataram trabalho concluindo que a fibrose renal é importante preditor de uma futura insuficiência renal com repercussões clínicas, e que tem correlação direta com a taxa de filtração glomerular. Também verificaram que a quantificação de fibrose em rim, utilizando sistemas apenas de escores qualitativos, apresenta uma grande variação entre diferentes observadores, ao contrário da quantificação computadorizada do colágeno por luz polarizada, que pode aferir com precisão a fibrose.

Hirschberg<sup>64</sup> (2005) publicou trabalho afirmando que o grau de fibrose intersticial renal é a entidade fisiopatológica que melhor se correlaciona ao grau de falência de filtração renal, sendo superior a qualquer outro parâmetro histológico. Também afirmou que o processo de fibrose renal se assemelha à cicatrização de uma ferida de pele.

No processo de cicatrização, as primeiras fibras colágenas surgem dentro de quatro a cinco dias. No início da fase proliferativa, a síntese e a lise de colágeno ocorrem simultaneamente. Qualquer intensificação da lise, atraso ou diminuição da síntese, pode causar deiscência de uma ferida ou anastomose. O colágeno é o responsável pela força e integridade dos tecidos<sup>62</sup>.

Pickering e Boughner<sup>56</sup> (1991) realizaram estudo em músculo grácil de ratos, utilizando luz polarizada e coloração de picro-sirius para determinar a idade da fibrose. Realizaram-se verificações diárias entre o 5º e o 63º dia. Com os seus resultados, conseguiram determinar que a deposição de colágeno atinge um platô aos 21 dias, e, após esse período, as maiores modificações são em relação ao arranjo das fibras, sendo muito pequena a deposição de novo colágeno.

Omaso et al.<sup>65</sup> (2007) publicaram trabalho em que se utilizou o colágeno total para quantificar a fibrose renal em ratos.

Neste trabalho, decidiu-se realizar a coleta de material no 7º e 21º dias, devido ao que foi pesquisado nos artigos acima expostos. O 7º dia representa a fase inicial da deposição das fibras de colágeno, e o 21º dia representa o seu platô.

Kanellos et al.<sup>67</sup> (2002), quando realizaram estudo comparando a sutura versus a cola octil-2-cianoacrilato para anastomoses intestinais em ratos, não encontraram diferença entre os grupos quanto à deposição do colágeno durante o processo de cicatrização.

Bettes<sup>68</sup> (2003) realizou estudo comparando a cicatrização de feridas cutâneas em ratos, utilizando a cola octil-2-cianoacrilato versus sutura com Mononylon<sup>®</sup>. Em seu trabalho, demonstrou que a quantidade de colágeno total é igual em ambos os grupos no 21º dia, e concluiu que o octil-2-cianoacrilato possui boa biocompatibilidade no processo de cicatrização.

Outrossim, parece-nos muito animador o fato de não ter havido diferença estatística, entre os grupos da cola e da sutura, na quantificação do colágeno, e, conseqüentemente, no grau de fibrose do parênquima renal, o que também está de acordo com resultados de estudos de cicatrização de feridas com octil-2-cianoacrilato<sup>60,68</sup>.

## **5.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conforme já havia sido identificado por Matera et al<sup>62</sup> (1998), para que os cianoacrilatos tenham um bom desempenho e funcionem como cola, é necessária uma cuidadosa hemostasia, para manter seca a superfície a ser colada.

O rim é um órgão no qual se consegue, com grande facilidade, manter seca a superfície a ser colada, pois tem um pedículo geralmente único e que pode ser clampeado.

Além disso, a cola de cianoacrilato tem a vantagem de ter origem totalmente sintética, o que evita o risco de contaminação viral que existe nas colas biológicas<sup>69</sup>.

Um fator que diferencia o octil-2-cianoacrilato da cola anteriormente utilizada por Yoho et al.<sup>70</sup> consiste no fato de que ela apresenta uma alta viscosidade, o que facilita a aplicação e diminui a penetração nas cavidades coletoras renais.

Não houve diferença quanto à hemostasia inicial, logo após a retirada do clamp vascular, entre os dois grupos de animais (os tratados com cola e os submetidos à sutura), e a hemostasia definitiva foi alcançada em todos animais.

Fontes et al.<sup>62</sup> (2004) relataram sucesso com uso de cola de cianoacrilato, para controle da hemostasia, em ferimentos de fígado de ratos.

Silveira et al.<sup>71</sup> (2005) também utilizaram cianoacrilatos, com sucesso, para hemostasia em fígado de coelhos.

Em relação ao número de óbitos, não houve diferença estatística entre os grupos que utilizaram cola ou sutura.

Conforme Biondo-Simões et al.<sup>72</sup> (1993), o adesivo ideal tem como características: processo de adesão inalterável pela presença de água ou sangue; temperatura ótima próxima à temperatura corporal; ser inofensivo quando absorvido; ser esterilizável; não interferir no processo de cicatrização; demonstrar pouca reação tecidual e ainda produzir rápida e firme adesão.

O principal inconveniente da cola estudada é a grande quantidade de aderências demonstradas, o que pode ser contornado, na prática clínica, através de abordagem totalmente extraperitoneal, minimizando este efeito deletério.

Apesar de a cola octil-2-cianoacrilato não preencher todos os critérios do adesivo ideal, é um promissor adjuvante a sutura na realização de nefrectomias parciais, diminuindo o tempo de isquemia renal e facilitando a hemostasia.

Novos estudos experimentais envolvendo este adesivo, em nefrectomias parciais, são necessários antes do uso em humanos.

## **6 CONCLUSÕES**

A avaliação dos resultados obtidos no presente estudo permite concluir que:

1- A Cola Octil-2-Cianoacrilato utilizada isoladamente foi eficaz para promover a hemostasia em nefrectomia parcial de ratas.

2- O tempo de isquemia quente foi menor quando se utilizou a cola, em relação à sutura, no parênquima renal.

3- No processo de cicatrização renal, a deposição de colágeno, e, conseqüentemente, a fibrose, foram similares entre ambos os grupos, não havendo diferença estatística.

4- A incidência e a intensidade das aderências pós-operatórias são maiores quando se utiliza a cola do que quando se utiliza a sutura do parênquima renal.

5- A nefrectomia parcial em ratas utilizando-se a cola Octil-2-Cianoacrilato é um procedimento factível.

## REFERÊNCIAS

- 1- Novick AC. Surgery of th kidney in: Walsh PC, Vaughan Jr. ED, Wein AJ, editors. Campbell's Urology. 8th Ed. New York (NY): Saunders; 2002. p. 3570-3643.
- 2- Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. Clin Cancer Res 2004; 10: 6322-6327.
- 3- Hock LM, Lynch J, Balaji KC. Increasing Incidence of all stages of kidney cancer in the last two decades in the United States: an analysis of surveillance , epidemiology and end results program data. J Urol 2002;167:57-60.
- 4- Bendhack ML. Cirurgia conservadora no câncer renal In: Wroclawski ER, Bendhack DA, Damião R, Ortiz V, Editores. Guia Prático de Urologia. Rio de janeiro (RJ): Editora Sarmiento; 2003. p.331-334.
- 5- Guyton AC, Hall JE. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 291-305.
- 6- Silva LS, Figueira Neto JB, Santos ALQ. Utilização de adesivos teciduais em cirurgia. Biosci J. 2007; 23(4): 108-119.
- 7- Inou T. Studies on the surgical use of plastic adhesives. American Journal Proctol. 1962; 13(4): 219.
- 8- Mattick A. Use of tissue adhesives in management of paediatric lacerations. Emerg méd j. 2002; 19:382-385.
- 9- [Nitsch A](#), [Pabyk A](#), [Honig JF](#), [Verheggen R](#), [Merten HA](#). Cellular, histomorphologic, and clinical characteristics of a new octyl-2-cyanoacrylate skin adhesive. Aesthetic Plast Surg. 2005; 29(1): 53-8.
- 10- Chuan-YI S . Combined use of an amniotic membrane and tissue adhesive in treating corneal perforation: a case report. Ophthalmic Surg Laser. 2000; 31(2):151-154.
- 11- Gorozpe-[Calvillo JI](#), [Villamil JG](#), [Haro SS](#), [Vivar JJC](#). Closure of the skin with cyanoacrylate in cesarean section. [Ginecol Obstet Mex](#). 1999; 67:491-6.
- 12- Fotiadis C, Leventis I, Adamis S, Gorgoulis V, Domeyer P, Zografos G et al. The use of isobutylcyanoacrylate as a tissue adhesive in abdominal surgery. Acta Chir Belg. 2005; 105(4):392-6.
- 13- Cheng W, Saing H. A prospective randomized study of wound approximation with tissue glue in circumcision in children. J Paediatr Child Health. 1997; 33(6):515-6.
- 14- Aslan G, Men S, Gulcu A, Kefi A, Esen A. percutaneous embolization of persistent urinary fistula after partial nephrectomy using N-butyl-2-cyanoacrylate. Int J Urol. 2005; 12(9):838-41.

- 15- Rassweiler JJ, Abbou C, Janetschek G, Jeschke K. Laparoscopic partial nephrectomy. the European experience. *Urol Clin North Am.* 2000; 27(4): 721-36.
- 16- Wolf Jr. JS, Marcovich R. Laparoscopic tissue approximation. *World J Urol.* 2000; 18: 257-266.
- 17- Bruns TB, Worthington JM. Using tissue adhesive for wound repair: a practical guide to dermabond. *Am Fam Physician.* 2000; 61(5): 1383-1388.
- 18- Troot AT. Cyanoacrylate tissue adhesives: an advance in wound care. *JAMA.* 1997;277:1559-60.
- 19- Seindenberg B, Garrow E, Pimental R, Hurwitt ES. Studies of the use of plastic adhesive in gastro-intestinal surgery. *Ann Surg.* 1963;158(4): 721-729.
- 20- Zingg W, Khodadadeh M. Vascular anastomosis – sutures, staples or glue. *Canad Med Ass J.* 1964; 91:791-794.
- 21- Fagundes DJ, Taha MO, Montero EFS. Adesivo em cirurgia. in: Burhian E, Ramos RR. *Conduas em cirurgia.* 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p 685-690.
- 22- Matsumoto T, Pani KC, Hardaway RM, Leonard F, Jennings PB, Heisterhamp CA. Higher homologous cyanoacrylate tissue adhesive in injured kidney. *Arch Surg.* 1967; 94:392-395.
- 23- Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives: A comparative study. *Arch Otolaryngol.* 1990; 116:546.
- 24- Narang U, Mainwaring L, Spath G, Barefoot J. In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7(1):13-19.
- 25- Reiter A. Induction of sarcomas by the tissue-binding substance hystoacryl glue in the rat. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* 1987;20:55-60.
- 26- Food and Drug Administration (US). Dermabond approval order. Aug 1998. Disponível em: URL: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p960052.html>
- 27- Toriumi DM, O'Grady K, Desai D, Bagal A. Use of octyl-2-cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(6): 2209-2219.
- 28- Quinn J, Wells G, Sutcliff T, Jarmuske M, Maw J, Stiell I, Johns. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in management of lacerations. *JAMA.* 1997; 277(19): 1527-1530.
- 29- Quinn JV, Rotomar K, Osmond MH. Antimicrobial effects of a new tissue adhesive. *Acad Emerg Med.* 1996; 3:536-7.

30- Oliveira e Cruz GA, Freitas RS, Fillus Neto J, Tolazzi ARD, Biondo-Simões MLP, et al. Avaliação da integração de enxerto de pele com a utilização do 2-Octil cianoacrilato: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras.* 2000; 15(supl.3): 58-60.

31- Canals LR, Arango SA, Gonzáles-Satue C, Sancho C, Domínguez J, Rueda OB, et al. Fístula calicilar en injerto renal tratada con n-butyl-2-cyanocrylate. *Actas Urol Esp.* 2003; 27(7): 543-545.

32- Jallali, N, Haji, A, Watson, CJE. A prospective randomized trial comparing 2-octyl cyanoacrylate to conventional suturing in closure of laparoscopic cholecystectomy incisions. *J of Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2004; 4(4): 209-211.

33- Muto G, D'Urso L, Castelli E, Formiconi A, Bardari F. Cyanoacrylic glue: a minimally invasive nonsurgical firstline approach for the treatment of some urinary fistulas. *J Urol.* 2005; 174: 2239-2243.

34- Ayyldiz A, Nuhoglu B, Cebeci O, Çaidere M, Ustun H, Germiyanoglu C. The effect of cyanoacrylic glue on rat testis, uretra and spongeus tissue: an experimental study. *J Urol.* 2006; 175:1943-1947.

35- Silva W. Avaliação morfo-funcional da fixação de tela de polipropileno com adesivo sintético ou biológico em hérnia ventral de coelhos. 2006. 65f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

36- Freitas-Júnior R, Paulinelli RR, Rahal RMS, Moreira MAR, Oliveira ELC, Aiko KF, Aprobato MS. Estudo experimental comparando o uso de 2-octil-cianoacrilato ao nylon na sutura da pele. *Rev Col Bras Cir.* 2008; 35(3): 194-198.

37- Akgul T, Ayyldiz A, Cebeci O, Nuhoglu B, Ozer E, Germiyanoglu C, Ustun H. Effect of cyanoacrylic glue on penile fracture: an experimental study. *J Urol.* 2008; vol 128:749-752.

38- Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol.* 2005; 173:705-708.

39- Vermooten V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear cell carcinoma. *J Urol.* 1950; 64:200.

40- Quinn J, Wells G, Sutcliff T, Jarmuske M, Maw J, Stiell I, Johns. A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in management of lacerations. *JAMA.* 1997; 277(19): 1527-1530.

41- Semb C. Partial Resection of the kidney: anatomical, physiological and clinical aspects. *Ann R Coll Surg Engl.* 1956; 19(3): 137-155.

42- Licht MR, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1993; 149:1-7.

43- Khaled HS, Novick AC, Butler BP. Management of small solitary unilateral renal cell carcinomas: impact of central versus peripheral tumor location. J Urol. 1998; 159(4):1156-1159.

44- Janetschek G, Peter D, Reinhard P, Bartsch G. Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma. 1998; 159(4):1152-1155.

45- Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy Vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and normal contralateral kidney. Mayo Clin Proc. 2000; 75:1236-1242.

46- Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm. or less in a contemporary cohort. J Urol. 2000; 163: 730-736.

47- Rubinstein M, Colombo JR, Finelli A, Gill IS. Laparoscopic partial nephrectomy for cancer: techniques and outcomes. Braz J Urol. 2005; 31(2): 100-104.

48- Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, Thornton J et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. J Urol. 2003; 170(1): 64-8.

49- Secin FP. Importance and limits of ischemia in renal partial surgery: experimental and clinical research. Adv Urol. 2008; 2008: 102461.

50- Cozar JM, Tallada M. Open partial nephrectomy in renal cancer: a feasible gold standard technique in all hospitals. Adv Urol. 2008; doi:10.1155/2008/916463.

51- Short CE. Veterinary Anesthesia. Baltimore (USA): Williams & Wilkins;1987.p 386-391.

52- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Lumb & Jones Veterinary Anesthesia. Baltimore (USA): Williams & Wilkins; 1996. p 862-877.

53- Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. The role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. Arch Surg. 1974; 108: 849-853.

54- Rajimwale A, Golden BK, Ottomasathien S, Krishnamurthy M, Ullrich NO, Koyle MA. Octyl-2-cyanoacrylate as a routine dressing after open pediatric urological procedures. J Urol. 2004; 171(6): 2407-2408.

55- Grimm PC, Nickerson P, Cough J, Mckenna R, Stern E, Jeffery J, et al. Computadorized image analysis of sirius red-stained renal allograft biopsies as a surrogate marker to predict long-term allograft function. J Am Soc Nephrol. 2003; 14: 1662-1668.

56- Pickering JG, Boughner DR. Quantitative assessment of the age of fibrotic lesions using polarized light microscopy and digital image analysis. *American Journal of Pathology*. 1991; 138(5):1225-1231.

57- Matera JM, Brass W, Messow C. Estudo experimental do enxerto autólogo de ovário em cadelas submetidas a ovariectomia e ovariosalpingohisterectomia. 1998; 13(1).

58- Marcovich R, Williams AL, Rubin MA, Wolf JS Jr. Comparison of 2-octyl cyanoacrylate adhesive, fibrin glue, and suturing for wound closure in the porcine urinary tract. *Urology*. 2001; 57(4):806-810.

59- Gennari R, Rotmensz N, Ballardini B, Scevola S, Perego E, Zanini V. A prospective, randomized, controlled clinical trial of tissue adhesive (2-octylcyanoacrylate) versus standard wound closure in breast surgery. 2004; 101(5):905-912.

60- Amaral AD. Estudo morfológico das entero-anastomoses em coelhos com adesivo sintético ou biológico. 2003. 44f Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2003.

61- Biondo-Simões MLP, Petrauskas R, Dobrowolski AG, Godoy G, Kaiber F, Ioshii SO. Validade de hemofibras microporosas de polissacarídeos como agente hemostático em ferimentos hepáticos: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras*. 2007; 22(supl.1):29-33.

62- Fontes CER, Taha MO, Fagundes DJ, Ferreira MV, Prado Filho OR, Mardegan MJ. Estudo comparativo do uso de cola de fibrina e cianoacrilato em ferimento de fígado de rato. *Acta Cir Bras*. 2004; 19(1): 37-42.

63- Kaissling B, Le Hir M. The renal cortical interstitium: morphological and functional aspects. *Histochem Cell Biol*. 2008; 130: 247-262.

64- Hirschberg R. Wound healing in the kidney: complex interactions in renal interstitial fibrogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 9-11.

65- Omaso F, Oda T, Yamada M, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, et al. Effects of pioglitazone and candesartan on renal fibrosis and intrarenal plasmin cascade in spontaneously hypercholesterolemic rats. *Am J Physiol R Physiol*. 2007; 293: 1292-1298.

66- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 1969;101(3):297-301.

67- Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomoses in the rat: a randomized controlled study. *Tech Coloproctol*. 2002; 6(3):143-146.

68- Bettés PSL. Análise comparativa histológica e tensiométrica entre a cicatrização de feridas cutâneas tratadas com o adesivo octil-2-cianoacrilato e com

sutura intradérmica em ratos. 2003. 97f Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.

69- Radosevich M, Goubran H, Burnouf T. Fibrin Sealant: Scientific rationale, production methods, properties and current clinical use. *Vox Sang.* 1997; 72:133.

70- Yoho AV, Drach G, Koletsky S, Persky L. Experimental evaluation of tissue adhesive in urogenital surgery. *J Urol.* 1964; 92(1):56-59.

71- Silveira LMG, Matera A, Cortopassi SRG, Ferrigno CRA, Xavier JG, Cunha FM. Comparação entre os efeitos da associação gelatina-resorcina-formaldeído e e do n-butil-cianoacrilato na síntese do parênquima hepático de coelhos. *Braz J Res Anim Sci.* 2005; 42(4):284-290.

72- Biondo-Simões MLP, Vivi AAG, Fagundes DJ. Adesivos em anastomoses do trato digestivo. *Acta Cir Bras.* 1993; 8(1):41-44.

## **NORMAS ADOTADAS**

Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para revisão de artigos propostos para publicação em revistas médicas. In: Miranda JA. Normas de Vancouver. 1998 Fev 14: (69 ecrans). Disponível em: URL:<http://homepage.esoterica.pt/~nx2fmd/normas.html>.

International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature. Nomina Anatômica Veterinária. 3ª edição. New York, Ed Ithaca, 1983.

International Organization for Standardization. Documentation: rules for abbreviation on title words of publication / Documentation: règles pour l'abréviation dès mots dans les titres et des publication. 2nd. Paris: ISSO, 1984.

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1995.

Richardt NF, Zenere C, Lopes A. Normalização de trabalhos técnico-científicos: trabalhos acadêmicos, monografias de graduação, monografias de pós-graduação, dissertações e teses. Sistema Integrado de Bibliotecas, Biblioteca Central. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2007.

## ANEXOS



### COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

OF. CIRC. CEEA Nº 60/2006

Londrina, 24 de setembro de 2006.

Prezado Pesquisador

O CEEA/UEL, reunido aos 12 de setembro do ano corrente, avaliou o projeto de pesquisa intitulado "**Uso de cola cianoacrilato em nefrectomia parcial de ratas**", registrado no CEEA sob o nº 33/06, processo nº 20345/06, desenvolvido sob sua responsabilidade, julgando-o *aprovado* para execução por entender que os princípios éticos postulados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal estão respeitados.

Sem mais para o momento, subscrevo-me.

Cordialmente,

  
Prof. Dr. Julio Augusto Naylor Lisboa  
Coordenador do CEEA/UEL

Ilmo. Sr.  
**Prof. Dr. Silvio Henrique Maia de Almeida**  
Coordenador do Projeto  
Departamento de Cirurgia  
Centro de Ciências da Saúde

Cópia para Everson Antonio Moro Cazarim (Chefe da DCA/PROPPG)



# Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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