

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/06/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINARIA E ZOOTECNICA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
BIOMATERIAIS NA HEMOSTASIA EM NEFRECTOMIA
PARCIAL LAPAROSCÓPICA – ESTUDO EXPERIMENTAL EM
SUÍNOS**

Emerson Gonçalves **Martins** de Siqueira

apresentada

ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia Animal,
Área de Cirurgia Experimental e Cirurgia de Pequenos
Animais, da Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para
obtenção do Título de mestre.

Botucatu – SP

Mês/ 2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINARIA E ZOOTECNICA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
BIOMATERIAIS NA HEMOSTASIA EM NEFRECTOMIA
PARCIAL LAPAROSCÓPICA – ESTUDO EXPERIMENTAL EM
SUÍNOS**

DEmerson Gonçalves Martins de Siqueira dissertação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia Animal, Área de Cirurgia Experimental e Cirurgia de Pequenos Animais, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr^a Juliany Gomes Quitzan

Co-orientador: Prof. Dr^o Paulo Roberto Kawano

Botucatu – SP

Mês/ 2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Siqueira, Emerson Gonçalves Martins de.

Avaliação da eficácia e segurança dos biomateriais na hemostasia em nefrectomia parcial laparoscópica : estudo experimental em suínos / Emerson Gonçalves Martins de Siqueira. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Juliany Gomes Quitzan

Coorientador: Paulo Roberto Kawano

Capes: 40102149

1. Nefrectomia. 2. Rins - Cirurgia. 3. Laparoscopia.
4. Cirurgia laparoscópica. 5. Materiais biomédicos.
6. Hemostasia.

Palavras-chave: Laparoscopia; Nefrectomia; Vídeo cirurgia.

Nome do autor: **Emerson Gonçalves Martins de Siqueira**

Botucatu, 20 de junho de 2016

**TÍTULO: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS
BIOMATERIAIS NA HEMOSTASIA EM NEFRECTOMIA
PARCIAL LAPAROSCÓPICA – ESTUDO EXPERIMENTAL EM
SUÍNOS**

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Prof^a Assistente doutora Dr^a Juliany Gomes Qutizan

Presidente e Orientadora

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – FMVZ Unesp

Prof^a Adjunto Dr^a Renee Laufer Amorim

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – FMVZ Unesp

Prof^o Assistente Dr^o Hamilto Akihissa Yamamoto

Membro

Departamento de Urologia

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB Unesp

DEDICATÓRIA

À minha mãe, meu irmão e minha esposa

A tia Anésia (in memoriam)

Ao amigo Rodrigo Bucinskas Carnaz (in memoriam)

AGRADECIMENTOS

À faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia e Faculdade de medicina de Botucatu que abriram espaço para a realização do presente trabalho, assim como aos seus professores e servidores.

À equipe do Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, do setor de patologia veterinária e cirurgia veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu.

À professora Juliany Gomes Quitzan pelo apoio pedagógico, técnico e psicológico dos últimos 4 anos.

À Minha mãe pelo exemplo de pessoa, por toda estrutura, apoio e incentivo.

Ao meu irmão William, alguém que sempre foi meu espelho e meu ídolo.

A minha esposa Flavia Vassalo pelo carinho e paciência durante todos estes anos.

Ao meu primo Matheus pelas palavras de sempre.

Ao meu pai.

A Tia Anésia (in memoriam) por ter auxiliado em minha criação com muito carinho.

A minha sogra Valquiria Vassalo que cuida de mim como cuida de sua filha. Ao meu sogro Mario Vassalo pelo exemplo de pai que é para mim. Um exemplo que seguirei por toda vida.

Aos amigos Cesar, João Augusto, Letícia Inamassu, Guilherme Matteucci, Bruno Ceolin , Roberto Naoe, Paola e Jean. Também aos amigos Xequê (in memoriam), Nayla (in memoriam) e Mille (in memoriam), Lola, Amy, Nero e Vitória.

Ao amigo Rodrigo Bucinkas Carnaz (in memoriam) uma mente brilhante que tão precocemente nos deixou. Que saiba que aonde eu for levarei seu nome.

Aos meus professores do Sesi 413, em especial a professora Arminanda Regina que abriu meus olhos para a área de biológicas e para o desenvolvimento do meu raciocínio. Também a professora Heloisa Lebrão Machado quem me ajudou a conhecer um mundo diferente e em minha formação de opinião.

Aos meus professores do colégio objetivo em especial a Paulo Coutinho, Claudio Recco e Daily Matos.

Ao senhor Nilo Antunes e professora Vera que acreditaram em mim quando nem mesmo eu acreditava. Hoje só chego ao fim desse projeto graças a eles.

SUMÁRIO

Capítulo I

1. Introdução	10
2. Revisão de Literatura	11

Capítulo II

Introdução

3. Objetivos	16
4. Material e Métodos	16
4.1. Animais de experimentação	16
4.2. Grupos experimentais.....	17
4.3. Sequência experimental.....	18
4.4. Cuidados pós operatórios	21
4.5. Eutanásia	21
4.6. Análise histopatológica do rim.....	21
4.7. Análise Estatística	22
5. Resultados.....	23
5.1. Tempo de cirurgia	23
5.2. Tempo de sangramento	23
5.3. Perda sanguínea.....	24
5.4. Análise histopatológica	25
5.4.1. Necrose	25
5.4.2. Tecido de granulação.....	25
5.4.3. Presença de células gigantes multinucleadas	26
5.4.4. Inflamação	27
5.4.5. Complicações	28
6. Discussão.....	29
7. Conclusão.....	32
8. Referências Bibliográficas	33
9. Apêndices.....	37

SIQUEIRA, E.G.M. Avaliação da eficácia e segurança dos biomateriais na hemostasia em nefrectomia parcial laparoscópica – estudo experimental em suínos. Botucatu, 2014. 33p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

Nas cirurgias laparoscópicas, os agentes hemostáticos apresentam importância quando atuam no controle eficaz do sangramento e diminuição do tempo cirúrgico. Assim o presente trabalho propõe a realização de nefrectomia parcial laparoscópica e a realização de hemostasia com diferentes agentes hemostáticos, visando avaliar sua eficácia no controle de sangramento transoperatório e biocompatibilidade. Um dos grupos não utilizou qualquer agente hemostático, sendo a hemostasia realizada por isquemia por clampeamento. Os outros dois grupos utilizaram como agentes hemostáticos submucosa intestinal suína e uma esponja de gelatina suína purificada. No presente estudo foi observada biocompatibilidade com ambos os materiais analisados, porém foi constatada menor perda sanguínea transoperatória no grupo que utilizou a gelatina suína purificada.

Palavras chave: cirurgia; rim; videocirurgia; biocompatibilidade; sangramento.

SIQUEIRA, E.G.M. The efficacy and safety evaluation of biomaterials in hemostasis in laparoscopic partial nephrectomy - experimental study in pigs. Botucatu, 2014. 33p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Malignant tumors represent a high incidence in medical clinic service, being the most frequently histopathologic type the renal cells carcinoma (RCC). Radiodiagnosis progress allows us to discover these tumors earlier. Thereby, less invasive technics became increasingly necessary. In low invasive surgery procedures, hemostatic agents showed importance specially by the opportunity to decrease surgical duration and by their biocompatibility. Therefore, this study proposes the execution of parcial laparoscopic nefrectomy with hemostasis with diferent hemostatic agents, aiming to evaluate their efficacy in controlling transoperatory bleeding and biocompatibility. one of the groups did not used any kind of hemostatic agent, being the hemostasias done by ischemic clamping. The other two groups used hemostatic agents, like suine intestinal submucosa and a sponge made of suine purified skin. The present study was observed biocompatibility with both hemostatic agents used, however it was found less transoperatory bleeding in the group that used suine purified skin.

Keywords: surgery; kidney; videosurgery; biocompatibility; bleeding.

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

Os tumores malignos de rim e pelve renal compreendem aproximadamente 3% dos casos novos de câncer em humanos nos Estados Unidos (SIEGEL et al., 2015), sendo o carcinoma de células renais (CCR) o tipo histológico mais comum (MEUTEN et al., 2008). Os avanços tecnológicos, sobretudo na área de radiodiagnóstico contribuíram para a descoberta cada vez mais precoce desses tumores.

Assim como ocorreu no diagnóstico, novas modalidades terapêuticas evoluíram com a finalidade de impactar positivamente na sobrevida dos pacientes portadores de CCR (BRYAN et al., 2006). Neste contexto, métodos alternativos minimamente invasivos têm sido propostos visando diminuir a morbidade relacionada ao trauma da cirurgia aberta (DOUGALL et al., 1996; GILL et al 1999, SHARIATI et al., 2014.). Seja qual for a técnica empregada o objetivo da cirurgia é a completa extirpação tumoral associada a preservação de néfrons (RUSSO et al., 2010). A crioablação (GILL et al., 2000), radiofrequência, radiocirurgia e nefrectomia parcial laparoscópica são algumas das opções atualmente disponíveis dentro deste arsenal terapêutico (RUSSO et al., 2010).

Inicialmente, a indicação da nefrectomia parcial laparoscópica (NPL) limitava-se a pequenos tumores periféricos, sendo hoje expandida até mesmo para tumores hiliares e em estádios maiores (TURNER et al., 2008). Uma das principais preocupações durante a NPL é a obtenção de adequada hemostasia. Diferentes materiais já foram sugeridos com esta finalidade, tais como a matriz gelatinosa de trombina, gel de Wbrin, cola de cianoacrilato, celulose oxidada, submucosa intestinal suína (SIS), gelatina suína

purificada, entre outros (BREDA et al., 2007, MSEZANE, 2008; NAITOH et al., 2013). Embora haja comprovado benefício, não existe consenso, até o presente momento, acerca do agente hemostático (AH) ideal (BREDA et al., 2007).

O presente estudo justifica-se pelo crescente uso das cirurgias laparoscópicas nas diferentes modalidades médicas e necessidade de uso de agentes hemostáticos eficazes, especialmente em cirurgias urológicas, onde incluem-se as nefrectomias parciais. Neste contexto, objetiva-se avaliar a eficácia hemostática e integração tecidual de dois diferentes biomateriais - a submucosa intestinal suína e a gelatina suína purificada, após nefrectomia parcial laparoscópica em suínos, comparando-os entre si e com o grupo isquemia, onde nenhum agente hemostático foi utilizado.

Constituem-se objetivos específicos:

- Avaliar os parâmetros intra-operatórios (tempo cirúrgico, tempo de sangramento e perda sanguínea) nos animais dos diferentes grupos, comparando-os entre si e com o grupo onde foi realizada somente isquemia;
- Avaliar a integração dos agentes hemostáticos ao tecido renal de acordo com parâmetros histopatológicos (inflamação, presença de células gigantes multinucleadas, necrose e tecido de granulação), comparando-os entre si e com o grupo isquemia, onde nenhum agente hemostático foi utilizado;
- Avaliar as possíveis complicações cirúrgicas agudas, decorrentes do procedimento cirúrgico, nos diferentes grupos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A acessibilidade aos avanços tecnológicos na área de radiodiagnóstico, destacando-se a popularização da ultrassonografia e da tomografia computadorizada

7. CONCLUSÃO

Tanto a esponja de gelatina suína purificada (GSP) quanto a submucosa intestinal suína (SIS) foram eficientes para efetivação da hemostasia e ambas se mostraram biocompatíveis. No entanto, nas condições do presente estudo, o GGsp apresentou-se como melhor método hemostático em relação ao GSis, por permitir menor perda sanguínea intraoperatória. O GGsp também apresentou os menores escores de formação de necrose e inflamação, evidenciando maior biocompatibilidade e biosegurança. No entanto, a manipulação mais trabalhosa e necessidade de contato com a área cirúrgica desta membrana aumentou tanto o tempo de hemostasia quanto o tempo cirúrgico nos animais do grupo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERS, Hans-Joachim. Four danger response programs determine glomerular and tubulointerstitial kidney pathology: clotting, inflammation, epithelial and mesenchymal healing. **Organogenesis**, v. 8, n. 2, p. 29-40, 2012.
- CALTON, R. et al. Gel foam renal artery embolization for life-threatening renal haemorrhage. **Journal of The Association of Physicians of India**, v. 63, p. 27-29, 2015.
- CEGIELSKI, M. et al. Development of foreign body giant cells in response to implantation of spongostan® as a scaffold for cartilage tissue engineering. **In Vivo**, v. 22, n. 2, p. 203-206, 2008.

DE SOUZA, Diogo B. et al. Laparoscopic partial nephrectomy under warm ischemia reduces the glomerular density in a pig model. **Journal of Endourology**, v. 26, n. 6, p. 706-710, 2012.

GILL, I. S. et al. Improved hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy using gelatin matrix thrombin sealant. **Urology**, v. 65, n. 3, p. 463-466, 2005.

Gill, I. S. et al. Laparoscopic cryoablation in 32 pacientes. **Urology**, v. 56, p. 748-753, 2000.

GILL, I. S.; NOVICK, A. C. Renal cryosurgery. **Urology**, v. 54, n. 2, p. 215-219, 1999.

MSEZANE, L. P. et al. Hemostatic agents and instruments in laparoscopic renal surgery. **Journal of Endourology**, v. 22, n. 3, p. 403-408, 2008.

PATEL, R. et al. Use of fibrin glue and gelfoam to repair collecting system injuries in a porcine model: implications for the technique of laparoscopic partial nephrectomy. **Journal of Endourology**, v. 17, n. 9, p. 799-804, 2003.

PLOUSSARD, G. et al. A combination of hemostatic agents may safely replace deep medullary suture during laparoscopic partial nephrectomy in a pig model. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 1, p. 318-324, 2015.

RAMAKUMAR, S. et al. Local hemostasis during laparoscopic partial nephrectomy using biodegradable hydrogels: initial porcine experience. **Journal of Endourology**, v. 16, n. 7, p. 489-496, 2002.

SABINO, L. et al. Evaluation of renal defect healing, hemostasis, and urinary fistula after laparoscopic partial nephrectomy with oxidized cellulose. **Journal of Endourology**, v. 21, p. 551-556, 2007.

SCHNOELLER, T. J. et al. Partial nephrectomy using porcine small intestinal submucosa. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 9, n. 126, p. 1-5, 2011.