

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ACESSO MINIMAMENTE INVASIVO DA ARTÉRIA
RENAL COM DIFERENTES TIPOS DE CATETERES
MEDIANTE RADIOLOGIA CONVENCIONAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

João Paulo Monteiro Carvalho Mori da Cunha

Santa Maria, RS, Brasil

2011

ACESSO MINIMAMENTE INVASIVO DA ARTÉRIA RENAL COM DIFERENTES TIPOS DE CATETERES MEDIANTE RADIOLOGIA CONVENCIONAL

por

João Paulo Monteiro Carvalho Mori da Cunha

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Cirurgia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Ney Luis Pippi

Santa Maria, RS, Brasil

2011

© 2011

Todos os direitos autorais reservados a João Paulo Monteiro Carvalho Mori da Cunha. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante citação do autor. Endereço: Av. Roraima, n. 1000, Universidade Federal de Santa Maria, Hospital Veterinário, Bairro Camobi, Santa Maria - RS, 97110-000. Fone (0xx)55 3220-9400; Endereço Eletrônico: jpcunhavet@hotmail.com

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**ACESSO MINIMAMENTE INVASIVO DA ARTÉRIA RENAL COM
DIFERENTES TIPOS DE CATETERES MEDIANTE RADIOLOGIA
CONVENCIONAL**

elaborada por

João Paulo Monteiro Carvalho Mori da Cunha

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA

Ney Luis Pippi, Prof. Dr.

(Presidente/Orientador)

Alexandre Mazzanti, Prof. Dr. (UFSM)

Fabício de Vargas Arigony Braga, Prof. Dr. (FAI faculdades)

Santa Maria, 26 de Abril de 2011.

Tudo aquilo que sou ou espero ser, eu devo aos meus amores que são meus pais e irmãs.

Por isso, dedico esta dissertação a vocês, Maria Luiza, Paulo Afonso, Bia e Catarina

E aos meus cães e gatos adoráveis e fieis companheiros.

Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Maria Luiza e Paulo Afonso, pelo constante estímulo, carinho e afeto. Sem eles, pessoas nas quais primeiro me espelhei, este caminho seria mais árduo e tortuoso.

Às minhas irmãs Bia e Catarina, que sempre foram mais que irmãs, amigas, orientadoras, chefes e às vezes mães. Incentivando e muitas vezes patrocinando cursos e livros, que certamente me auxiliaram no meu crescimento acadêmico.

Ao meu orientador Dr. Ney Luis Pippi, pela orientação, um exemplo de pessoa e profissional a ser seguido. Agradeço pela confiança depositada em mim e por guiar meu caminho profissional.

A Dra. Carmen Lize Buchmann de Godoy pela ajuda e orientação nas avaliações por imagem realizadas no experimento.

Ao Dr. Alexandre Mazzanti e ao Dr. Alceu Gaspar Raiser, pela contribuição em minha formação, exemplo que seguirei por toda minha carreira. Obrigada pelos ensinamentos e estímulo à pesquisa.

À Dra. Daniela Teixeira por ter se disponibilizado a me ensinar e ajudar em meu projeto.

À Universidade Federal de Santa Maria, minha escola, a qual tenho muito orgulho, e ao Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária pela oportunidade oferecida.

Aos pós-graduandos integrantes da equipe desse trabalho Tiago Luis Eilers Treichel, Franciele Marconato, Cristiano Gomes, Diego Beckmann, e à residente Aline Medeiros da Hora pelo excelente trabalho realizado, pela dedicação e competência.

Aos estagiários Marcella Teixeira Linhares, Ialo Ferro de Castro Junior, Tiago de Oliveira Cunha pela dedicação e pelo empenho e cuidados com os animais.

Aos colegas e amigos Rosmarini, Maurício, Rogério Guedes, Graciane Aiello, Bianca, André Sturion, André Vasconcelos, Jorge, Larissa, Laetícia, Rafael, Fernanda e Rogério Santos por dividirem comigo tantos momentos agradáveis e por compartilhar tantas idéias durante esses dois anos de mestrado.

À Maria, secretária do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário, em especial à Nelci e ao Vágner, que sempre foram amigos cordiais e solícitos.

Agradeço a todos os professores do curso pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Laboratório de Cirurgia Experimental – LACE, pelas instalações e equipamentos que possibilitaram a realização deste experimento

Ao Setor de Radiologias e seus funcionários Cesar e Daves pela realização dos estudos Radiográficos e paciência por dias gastos em meu experimento.

Aos cães utilizados neste estudo, que tenham uma vida maravilhosa em suas novas casas.

Aos meus cães e gatos, que sempre quando chego cansado em casa demonstram o amor, carinho e fidelidade, fazendo-me recordar o porquê amo a minha profissão.

Aos meus amigos Lucas Pereira, Giovani, Roger, Rafael Azambuja, Germano e Raphael Barão que em momentos de tristeza me fizeram rir e incentivaram a continuar em frente.

“Conhece-te a ti mesmo,
torna-te consciente de tua ignorância
e serás sábio”.

Sócrates

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

ACESSO MINIMAMENTE INVASIVO DA ARTÉRIA RENAL COM DIFERENTES TIPOS DE CATETERES MEDIANTE RADIOLOGIA CONVENCIONAL

AUTOR: JOÃO PAULO MONTEIRO CARVALHO MORI DA CUNHA
ORIENTADOR: NEY LUIS PIPPI

Data e local da defesa: Santa Maria, 26 de Abril de 2011.

A insuficiência renal aguda e crônica são doenças com altos índices de morbidade e mortalidade. O interesse na utilização de células tronco mesenquimais após um insulto renal tem sido crescente, devido ao indício de efeitos positivos em estudos pré-clínicos e a necessidade de novas terapias para tratar lesão renal aguda. Diversas vias de administração já foram testadas, sendo observado que a aplicação na artéria renal é a via de escolha pela sua melhora mais significativa na função renal. Diante disso o objetivo desse estudo foi descrever e comparar a utilização do cateter Fogarty de embolectomia duplo lúmen com o cateter angiográfico utilizando radiologia convencional. Utilizaram-se sete cães hígidos nos quais foram avaliados os diâmetros da aorta caudal às artérias renais e das artérias femorais e renais direita e esquerda. Quantificou-se o número de tentativas para colocação do introdutor e de estudos radiográficos para a realização de nefrografia com ambos cateteres. Em cinco dos sete animais foi possível a realização do acesso vascular pela artéria renal. Quanto ao número de estudos radiográficos, a técnica com o cateter angiográfico precisou de maior número do que o Fogarty quando se acessou ambas artérias, no entanto não houve diferença significativa quando comparou-se o Fogarty com o acesso de apenas uma artéria renal. Houve a formação de hematoma em três animais. O acesso da artéria renal para administração de fármacos e terapia celular é possível utilizando-se tanto o cateter Fogarty duplo lúmen quanto o Angiográfico por meio de radiologia convencional como guia, no entanto, considerou-se o cateter Fogarty o cateter de escolha, visto que em apenas um procedimento consegue-se realizar o acesso de ambas artérias renais, tornando-se dessa forma menos dispendioso e mais rápido de ser executado. Caso seja necessário o acesso de apenas uma artéria renal, sugere-se a utilização do cateter angiográfico, uma vez que a terapia celular seria administrada mais seletivamente no rim alvo.

Palavras-chave: arteriografia, doença renal, terapia celular, intervencionismo.

ABSTRACT

Master's Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

MINIMALLY INVASIVE APPROACH TO RENAL ARTERY USING DIFFERENT TYPES OF CATHETER BY CONVENTIONAL RADIOLOGY

AUTHOR: JOÃO PAULO MONTEIRO CARVALHO MORI DA CUNHA

ADVISOR: NEY LUIS PIPPI

Date and place of defense: Santa Maria, April 26th, 2011.

Acute and Chronic renal diseases have a high morbidity and mortality. There is a good deal of interest in MSC-based approaches for the treatment of Kidney injury, thanks to positive preclinical results and the strong clinical need for novel therapies to treat Acute Kidney Injury. Several routes of administration have been tested and have shown a better response when applied arterially. The main goal of this study was to describe and to compare the use of Fogarty thru-lumen embolectomy catheter with angiographic catheter by using conventional radiology as a guide. We used seven healthy dogs to measure the diameter of the aorta caudal to the renal arteries and right and left femoral and renal arteries. It was assessed the number of attempts for the placement of the introducer, number of radiographic studies to carry out nephrography with both catheters. In five out of seven animals it was possible to place of the introducer tube 6F. Regarding the number of radiographic films used, the technique with the angiographic catheter needed more than the Fogarty when accessed both arteries, but there is no significant difference when compared to the Fogarty with access to only one renal artery. There was hematoma formation in three animals. The access of the renal artery for drug delivery and cell therapy is possible using both Fogarty thru-lumen embolectomy catheter and angiographic catheter by conventional radiology as a guide, however, we considered the Fogarty catheter easier to be applied, since only one procedure can be performed to access both renal arteries, thus making it less expensive and faster to run. If access to only one renal artery is require, the angiographic catheter would be recommended, since cell therapy would be administered more selectively in the target kidney.

Key words: arteriography, renal disease, cellular therapy, intervencionism.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1– Kit introdutor valvulado.	25
FIGURA 2 – Incisão de pele após localização da artéria femoral por palpação de seu pulso (A). Introdução da agulha de punção com inclinação aproximada de 30 graus em relação à artéria femoral (B).....	25
FIGURA 3 – Introdução do fio guia com através da agulha de punção. Em detalhe ponta em J.....	26
FIGURA 4 – Colocação do conjunto dilatador e introdutor através do fio guia.....	26
FIGURA 5 – Introdução do conjunto dilatador e introdutor através da pele e pela artéria femoral (A) Fixação cutânea do introdutor (B).....	27
FIGURA 6 – Angiografia da aorta e artérias colaterais de um canino, para mapeamento das artérias renais para posterior estimativa da introdução dos cateteres Fogarty e angiográfico	28
FIGURA 7 – Posicionamento do cateter fogarty em detalhe marcas radiopacas para localização do balonete.....	29
FIGURA 8 – Posicionamento do cateter Fogarty e exame radiográfico evidenciando fluxo de contraste para ambos rins.....	30
FIGURA 9 – Colocação do fio guia teflonado no cateter para evitar lesões iatrogênicas.....	31
FIGURA 10 – Exame radiográfico evidenciando posicionamento do cateter angiográfico na artéria renal esquerda (A) e direita (B) e seu respectivo fluxo de contraste, sem evidência de extravasamento para outros vasos.....	32
FIGURA 11 – Hematoma em um cão evidenciado um dia após procedimento da punção da artéria femoral.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Valores individuais, médias e desvios-padrão das variáveis: peso (P), diâmetro artéria femoral direita (FD), diâmetro artéria femoral esquerda (FE), diâmetro artéria renal direita (RD), diâmetro artéria renal esquerda (RE) e diâmetro da artéria aorta caudal aos rins (ACR).....	32
TABELA 2 – Valores individuais, médias e desvios-padrão das variáveis: tempo de colocação do introdutor (TC), número de tentativas para colocação do introdutor (NT), número de filmes utilizados com o cateter Forgarty (NFF), número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim direito (NFD), número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim esquerdo (NFE), somatório de filmes utilizados no rim direito e esquerdo (NFD+E), número de compressão (C).....	33
TABELA 3 – Comparações utilizando distribuição <i>t</i> de Student.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

ACR: diâmetro da artéria aorta caudal aos rins

C: número de compressão

CEM: células estromais mesenquimais

DRA: doença renal aguda

DRC: doença renal crônica

FD: diâmetro artéria femoral direita

FE: diâmetro artéria femoral esquerda

HVU: Hospital Veterinário Universitário

LACE: Laboratório de Cirurgia Experimental

mg.kg⁻¹: miligramas por kilograma

NFD: número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim direito

NFD+E: somatório de filmes utilizados no rim direito e esquerdo

NFE: número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim esquerdo

NFF: número de filmes utilizados com o cateter Fogarty

NT: número de tentativas para colocação do introdutor

P: peso

RD: diâmetro artéria renal direita

RE: diâmetro artéria renal esquerda

TC: tempo de colocação do introdutor

UFMS: Universidade Federal de Santa Maria

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	V
AGRADECIMENTOS.....	VI
EPÍGRAFE.....	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS.....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XIII
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. Comitê de Ética e Experimentação	23
3.2. Local	23
3.3. Animais.....	23
3.4. Período de adaptação.....	23
3.5. Fase pré-operatória.....	24
3.6. Fase trans-operatória.....	24
3.7. Fase pós-operatória.....	34
3.8. Doação dos animais	34
3.9 Estatística.....	34
4. RESULTADOS	37
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda e crônica são doenças com altos índices de morbidade e mortalidade. O tratamento atual é baseado em diálise convencional, para equilibrar os fluidos e auxiliar na depuração de pequenos solutos. Há um crescente reconhecimento de que a insuficiência renal é um estado de doença complexa, que requer um tratamento multifatorial. O transplante renal continua a ser o tratamento mais eficaz, no entanto, a disponibilidade de órgãos está muito aquém da demanda além de necessitar de administração de imunossuppressores (PINO & HUMES, 2010).

Apesar de existirem diversas terapias, o uso de dopamina, furosemida, manitol, bloqueadores de canais de cálcio e muitos outros hormônios e fármacos são benéficos em modelos experimentais, no entanto, falham em protocolos clínicos (MORIGI et al., 2004). Na doença renal crônica (DRC) o tratamento médico é conservador (ROUDEBUSH et al., 2010) sendo que a utilização de células estromais mesenquimais (CEMs) poderão ajudar em uma possível regeneração ou efeito imunomodulador em transplantes. Um princípio terapêutico que poderia aumentar a recuperação após insulto renal seria a administração de CEMs, células que seriam capazes de se fixar na lesão renal, se integrar e repor fisicamente as células danificadas (TÖGEL et al., 2005).

Atualmente acredita-se que as CEMs não necessariamente diferenciam-se em células do túbulo renal (LANGE et al., 2005; TÖGEL et al., 2005), no entanto, quando administradas após a lesão parecem exercer ação terapêutica por meio de ação endócrina e parácrina, incluindo a secreção de fatores de crescimento, citocinas e fatores vasculogênicos, angiogênico, mitogênicos, antiapoptótico e antiinflamatório (PHINNEY et al., 2007; TÖGEL et al., 2007). As CEMs apresentam ainda a vantagem de não expressar antígenos de grupos sanguíneos, fator de histocompatibilidade maior II ou fatores co-estimulatórios, sendo dessa forma apropriado para uso alógeno.

Estudos foram realizados comparando a aplicação intravenosa sistêmica e a aplicação direta na artéria renal, sendo observada uma maior melhora na função renal quando transplantado arterialmente (ZONTA et al., 2010). Outro estudo em camundongos realizado por SCHREPFER et al. (2007) demonstrou que a aplicação por via sistêmica intravenosa não era apropriada para atingir os seus locais de inflamação. ZONTA et al. (2010) acreditam que isso tenha ocorrido pelo fato de haver maior migração de células para outros órgãos quando

aplicado por essa via. Atualmente acredita-se que essa migração ocorra principalmente devido ao tamanho das CEMs serem maiores que os pequenos capilares pulmonares, formando um filtro e prendendo as células no pulmão (SCHREPFER et al., 2007; FISCHER et al., 2009).

A radiologia intervencionista já demonstra um papel importante na administração das CEMs com o objetivo de acessar determinados órgãos, tais como o pâncreas, o fígado e os rins (NIKOLIC et al., 2009), uma vez que poderá solucionar alguns dos desafios que estão associados com a quimiotaxia e o enxertamento das CEMs (NIKOLIC et al., 2009). Especialmente, o acesso seletivo e direto do órgão alvo por meio de cateteres, podendo dessa forma ultrapassar potenciais barreiras mecânicas causadas por fibrose (ALLEN et al., 2005). Neste contexto, o acesso arterial do órgão alvo por meio de colocação de cateter guiado por técnicas de imagem têm sido recomendado por alguns pesquisadores especializados em terapia celular (ALLEN et al., 2005).

A utilização de cateteres com balonete para realizar a indução e aplicação da terapia celular direta na artéria renal já foi descrita em ovinos, sendo obtido melhoria na função renal e enxertamento das células tronco no rim (BEHR et al., 2009) sendo utilizado o aparelho de fluoroscopia como guia. Esse equipamento é oneroso e por isso ainda é pouco utilizado na rotina em medicina veterinária. Sendo assim, uma técnica alternativa de acesso da artéria renal utilizando apenas o aparelho de radiologia convencional seria de grande importância para o tratamento de lesões renais por meio de terapia celular e gênica.

O cateter angiográfico é usado na rotina de arteriografias seletivas com intuito diagnóstico e demonstram que podem ser usados na aplicação direta na artéria renal (SINGH et al., 2002), sendo que a sua utilização depende do acesso seletivo ao órgão, uma vez que a aplicação de substâncias segue o fluxo sanguíneo.

O cateter Fogarty foi inventado no início da década de 60 para realização de embolectomia, e possui um balonete que pode ocluir vasos, sendo que recentemente foi modificado, tendo a opção de duplo lúmen, o qual pode se retirar amostras ou aplicar substâncias (HILL & FOGARTY, 1999). A aplicação de substâncias com o cateter Fogarty segue o fluxo sanguíneo como o cateter angiográfico, porém ao inflar o balonete do cateter fogarty esse limita a aplicação para próximo ao seu orifício distal, não necessitando de acesso tão seletivo e podendo ser utilizado em artérias próximas e apenas uma única aplicação.

Além de o acesso minimamente invasivo por meio de intervenção vascular ter a vantagem de aplicação direta no órgão alvo, ela possui a vantagem de causar mínimo trauma tecidual, diminuindo dessa forma a migração de células para outros locais de inflamação e maximizando a quantidade de células implantadas.

Diante disso, o objetivo desse estudo foi descrever e comparar a utilização do cateter Fogarty de embolectomia duplo lúmen com o cateter angiográfico através da artéria femoral utilizando radiologia convencional.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A doença renal se refere a uma lesão morfológica ou funcional de um ou ambos os rins independente da extensão (DIBARTOLA, 2005). A DRC é uma das patologias renais frequentes em cães e gatos POLZIN et al. (2005), apresentando alta morbidade e mortalidade (LEES, 2004). O transplante renal revolucionou o prognóstico da insuficiência renal crônica, no entanto, a disponibilidade de órgãos está muito aquém da demanda, além de necessitar de administração de imunossupressores por toda a vida (HAYNES & WINEARLS, 2010).

A literatura descreve que diversas terapias para a doença renal aguda são benéficas em modelos experimentais, no entanto, falham em protocolos clínicos (ALKHUNAIZI & SCHRIER, 1996). Um princípio terapêutico que poderia aumentar a recuperação da insuficiência renal aguda é a administração de células tronco, células que seriam capazes de se fixar na injúria renal, se integrar e repor fisicamente as células (TÖGEL et al., 2005). Na DRC o tratamento médico é conservador (ROUDEBUSH et al., 2010) sendo que a utilização de células tronco poderá ajudar em uma possível regeneração ou efeito imunomodulador em transplantes.

A insuficiência renal aguda é uma síndrome em que a função renal declina rapidamente induzida por diferentes insultos, podendo este ser isquêmico ou tóxico ao rim e é potencialmente reversível, no entanto, frequentemente leva à falência múltipla dos órgãos. (MORIGI et al., 2004; TÖGEL et al., 2005). Devido ao fato do néfron ser uma estrutura complexa, qualquer dano a um de seus componentes (glomérulo, túbulo, interstício e vasos sanguíneos) pode resultar em perda irreversível de função, levando à fibrose.

A causa da morte após o evento de doença renal aguda (DRA) é geralmente devido à síndrome da resposta inflamatória sistêmica, frequentemente secundária à infecção bacteriana ou sepse, resultando em colapso cardiovascular e dano isquêmico aos órgãos, que culmina com insuficiência múltipla de órgãos (BREEN & BIHARI, 1998). Um impulso considerável está presente no desenvolvimento de melhores terapias com a capacidade de substituir uma ampla gama de funções do rim, reduzindo a morbidade, mortalidade, bem como o impacto econômico global associado com as doenças renais aguda e crônica (PINO & HUMES, 2010).

Muitas das principais funções do rim, incluindo gliconeogênese, amoniogênese, metabolismo da glutatona, o catabolismo dos hormônios peptídicos, fatores de crescimento e

citocinas essenciais para a homeostase de órgãos e imunomodulação são fornecidas pelas células do túbulo renal. Portanto, a terapia celular tem sido considerada promissora.

O manejo pré-operatório dos pacientes com DRC é difícil devido ao desequilíbrio hidroeletrólítico alteração na depuração dos fármacos e à presença de outras condições comórbidas, tais como diabetes mellitus, hipertensão e doença cardiovascular (PALEVSKY, 2004).

Os pacientes com DRC apresentam frequentemente anemia, devido à deficiência de eritropoietina, hiperparatireodismo, toxicidade ao alumínio, deficiência de ferro e diminuição da sobrevivência das hemáceas (ESCHBACH, 1989).

A alteração renal por si só não é associada às anormalidades dos fatores de coagulação, nem no número de plaquetas, e sim em sua disfunção (RABELINK, 1994). A patogênese dessa anormalidade ocorre devido à retenção de toxinas urêmicas, ligação anormal do fator de von Willebrand, metabolismo anormal do ácido aracdônico das plaquetas e excesso de prostacilina vascular (RABELINK, 1994). Além disso, a anemia pode exacerbar a disfunção plaquetária pela alteração da propriedade reológica da circulação, levando à diminuição do contato da plaqueta com o endotélio (LIVIO et al., 1982).

Embora a alteração mais marcante na cinética de muitos fármacos seja a menor excreção renal, a DRC também está associada à alteração na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, alterações no volume de distribuição e metabolismo alterado (OLYAEI et al., 2000; SWAN & BENNETT, 2001). As alterações observadas na depuração metabólica ocorre tanto pela diminuição na atividade das vias de metabolização renal quanto hepática (DREISBACH, 2003).

Além do risco de hemorragia, há o risco de trombose, sendo que o mecanismo é multifatorial, podem ocorrer o aumento do níveis de fatores procoagulantes (SHLIPAK et al., 2003) diminuição dos anticoagulantes endógenos e da atividade fibrinolítica (ADAMS et al., 2008). A eritropoietina recombinante utilizada comumente, pode também aumentar o risco de tromboembolismo (SINGH et al., 2006). A heparina é um anticoagulante que indiretamente se liga e aumenta a atividade enzimática da antitrombina contra os fatores II e X ativados, sendo primariamente metabolizada pelo fígado e endotélio (DAGER & KISER, 2010). A heparina é o anticoagulante de escolha para pacientes com DRC devido à sua curta meia-vida, reversibilidade e por não ser excretada pelo rim (DAGER & KISER, 2010).

Atualmente acredita-se que as CEMs não necessariamente diferenciam-se em células do túbulo renal (LANGE et al., 2005; TÖGEL et al., 2005), no entanto, quando administradas após a lesão, as células tronco adultas, mostram exercer ação terapêutica por meio de ação

endócrina e parácrina, incluindo a secreção de fatores de crescimento, citocinas e fatores vasculogênicos, angiogênico, mitogênicos, antiapoptótico e anti-inflamatórios (PHINNEY et al., 2007; TÖGEL et al., 2007). As CEMs apresentam ainda a vantagem de não expressar antígenos de grupos sanguíneos, fator de histocompatibilidade maior II ou fatores co-estimulatórios, sendo dessa forma apropriadas para uso alógeno.

Estudos demonstraram que a aplicação diretamente na artéria renal é a melhor via de aplicação em casos de lesões renais, uma vez que evita a migração de células para outros órgãos (ZONTA et al., 2010). O acesso minimamente invasivo tem a vantagem de causar mínimo trauma tecidual, diminuindo dessa forma a migração de células para outros locais de inflamação e maximizando a quantidade de células implantadas. Recentemente foi realizado por SCHREPFER et al. (2007) um estudo em camundongos que demonstra que a aplicação por via sistêmica intravenosa não era apropriada para atingir os seus locais de inflamação. Isso ocorre principalmente devido ao tamanho das células tronco mesenquimais ser maior que os pequenos capilares do pulmão que atuam como se fossem um filtro. ZONTA et al. (2010) citaram que em ratos submetido ao transplante renal obtiveram melhora na função e na histomorfologia renal quando realizaram a administração intra-arterial das células estromais mesenquimais, no entanto quando utilizou-se a via intravenosa, nenhuma diferença foi observada em relação ao controle.

Alguns estudos já utilizaram cateteres com balonete para realizar a indução e aplicação da terapia celular direta na artéria renal em ovinos, sendo obtido melhora na função renal e enxertamento das células estromais mesenquimais no rim (BEHR et al., 2009) porém, houve a necessidade da utilização de aparelho de fluoroscopia e esse equipamento é oneroso, além de não ser encontrado facilmente na rotina em medicina veterinária no Brasil. Dessa forma, uma técnica alternativa de acesso da artéria renal sem a necessidade desse equipamento seria de grande importância para o tratamento de lesões renais por meio de terapia celular e gênica.

A arteriografia renal é padrão ouro em diagnóstico em medicina humana, na qual pode-se avaliar as artérias e capilares renais e avaliar o fluxo sanguíneo renal. Esse procedimento é pouco invasivo sendo necessária apenas a punção da artéria femoral e utilização de cateteres. A complicação mais frequente em procedimentos no acesso à artéria femoral são seguramente os hematomas nos locais de punção, sendo geralmente limitados e sem maiores consequências (MARIZ & ESPINOSA, 1997).

KAMIKAWA E BOMBONATO (2007), consideram que o ultrassom bidimensional e o ultra-som Doppler são técnicas de auxílio diagnóstico por imagem de eleição para o estudo

morfométrico, morfológico e hemodinâmico da aorta abdominal e de seus principais ramos. A aorta caudal ao nível das artérias renais tem tamanho médio de 6,9 mm em cães (KAMIKAWA & BOMBONATO, 2007) o que torna viável uma utilização de cateter Fogarty duplo lúmen, uma vez que estes possuem balonetes de até 14mm de diâmetro, sendo desta forma, possível ocluir o fluxo dessa região da aorta.

É descrito por HILL & FOGARTY (1999) que o cateter Fogarty duplo lumém pode ser usado para injeção de agentes líticos contra trombos e contrastes iodados e por poder usar um fio guia interno poder ser usado mais seletivamente. Outros autores também citam a utilização de cateter para aplicação de células tronco (BEHR et al., 2009), peptídeo natriurético (CHEN, et al., 2009) e embolização (CHANG et al., 2002).

Segundo VARON & NYMAN (2007) a técnica de Seldinger foi publicada primeiramente em 1953 e é recomendada até hoje para colocação de introdutores para acesso vascular pela literatura, demonstrando mínimo trauma tecidual.

O acesso femoral é recomendado para procedimentos vasculares renais (UBARA et al., 1999), no entanto, a punção da artéria femoral está associado a maior frequência de complicações hemorrágicas do que o acesso braquial ou radial em humanos (SAMAL & WHITE, 2002), tais como hematoma, sangramento incontrolável na virilha e/ou no espaço retroperitoneal, pseudo-aneurisma, fístula arteriovenosa, e dissecção arterial com ou sem trombose associada. Complicações menos frequentes incluem embolização distal, dano do nervo, abscesso, linfocele (TSETIS, 2007) e a quebra intravascular de cateteres (ANDRADE et al., 2006). Os tratamentos conservadores para estas complicações consistem: em compressão manual, utilização de anticoagulantes ou utilização de substâncias para selar a lesão, caso não se obtenha resultados o tratamento cirúrgico é recomendado por FINK & VALESKY (1998).

Tem sido sugerido que o intervencionista terá um papel fundamental na administração das células-tronco com o objetivo de acessar determinados órgãos, tais como o pâncreas, o fígado os rins, uma vez que este poderá solucionar alguns dos desafios que estão associados com *homing* das CEMs (NIKOLIC et al., 2009). Especialmente, o acesso seletivo e direto do órgão alvo por meio de cateteres, podendo dessa forma, ultrapassar potenciais barreiras mecânicas causadas por fibrose (ALLEN et al., 2005). Neste contexto, o acesso arterial do órgão alvo por meio de colocação de cateter guiado por técnicas de imagem têm sido recomendado por alguns pesquisadores especializados em terapia celular (ALLEN et al., 2005).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Comitê de Ética e Experimentação

Este estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Santa Maria, seguindo os princípios éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Julgado e aprovado no parecer número: 122/2010

Somou-se ainda, à preocupação de bem estar dos animais, a Lei nº 5.517 de 23 de outubro de 1968, artigo 5º; Lei nº 6.638 de 08 de maio de 1979; à resolução nº 592 de 26 de junho de 1992 e Projeto de Lei nº 9.605/1998 e nº 1. 691/2003.

3.2 Local

O presente experimento foi desenvolvido no bloco cirúrgico do Laboratório de Cirurgia Experimental e setor de radiologia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria, sendo realizados os procedimentos no setor de radiologia.

3.3. Animais

Para o experimento foram utilizados sete cães hígdos, um macho e seis fêmeas, sem raça definida (s.r.d.), com idades estimadas entre um e sete anos, pesando entre 5 e 21kg, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria.

Os animais considerados aptos foram mantidos em canil apropriado, com cuidados individuais, recebendo água e ração comercial *ad libitum* até o final do experimento. **

3.4. Período de adaptação

Previamente ao experimento os animais foram medicados contra endoparasitas e ectoparasitas, submetidos aos exames físicos, clínicos, laboratoriais (hemograma e bioquímico) para a certificação da obtenção de animais hígdos. Os animais passaram por um período de adaptação humana, ambiental e alimentar por no mínimo 15 dias antecedendo à pesquisa. Somente foram utilizados para o experimento os animais que se encontraram em estado de normalidade em todos os parâmetros que foram avaliados.

3.5. Fase pré-operatória

3.5.1. Exames laboratoriais

Antecedendo dois dias ao início das cirurgias todos os animais foram submetidos à colheita de sangue para análise laboratorial (hemograma, creatinina, alanina-aminotransferase – ALT).

3.5.2. Ultrassom

Precedendo 7 dias do procedimento cirúrgico realizou-se avaliação ultrassonográficas nos animais com o intuito de mensurar o diâmetro das artérias femorais esquerda e direita, renais esquerdas e direita e aorta abdominal ao nível renal.

3.6. Fase trans-operatória

3.6.1. Anestesia

Para a realização do procedimento cirúrgico os animais foram submetidos ao jejum sólido de 12 horas e hídrico de quatro horas. Realizou-se tricotomia ampla na região inguinal e medial dos membros pélvicos, para o acesso cirúrgico e nos dois membros torácicos, para acesso da veia cefálica. A medicação pré-anestésica utilizada foi a associação de midazolam^a na dose de 0,6mg.Kg⁻¹ e sulfato de morfina^b na dose de 0,6mg.Kg⁻¹ e para a indução administrou –se propofol^c na dose de 4mg.Kg⁻¹. Os animais foram intubados e utilizou-se o sistema de anestesia Duplo 'T' de Baraka nos animais até 10kg e sistema semi-fechado de anestesia, para os cães de mais de 10kg. A anestesia foi mantida com Isoflurano^d durante todo o procedimento cirúrgico. Para a profilaxia antibiótica foi utilizado cefalotina^e na dose de 30mg.Kg⁻¹, por via intravenosa, 30 minutos antes do início do procedimento. Para analgesia trans-operatória utilizou-se meloxicam^f na dose de 0,1mg/kg, por via intramuscular.

^a Dormire. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira-SP

^b Dimorf Injetável®. Cristália Produtos Farmacêuticos Ltda. Itapira, SP.

^c Fresofol. Fresenius Kabi, Campinas - SP

^d Isothane. Astrazeneca do Brasil Ltda, Cotia-SP

^e Keflin. Antibióticos do Brasil Ltda., Cosmópolis - SP

^f Maxican 0,2% injetável, Grupo Ourofino.

3.6.2. Procedimento cirúrgico

3.6.2.1 Colocação do introdutor

O animal foi posicionado em decúbito dorsal e realizada a anti-sepsia da região da face medial dos dois membros pélvicos. Os campos cirúrgicos foram então posicionados e colocou-se o introdutor valvulado 6F (figura 1) utilizando a técnica de Seldinger modificada, como descrita a seguir: Localizou-se o local a ser incisado palpando-se o músculo pectíneo e o pulso da artéria femoral e realizada incisão de aproximadamente 0,5 centímetros (figura 2A). A agulha de punção era posicionada com inclinação em torno de 30 graus em relação à artéria femoral e realizada a punção (figura 2B). Quando se observava o aparecimento do fluxo pulsátil de sangue, era introduzido o fio guia com ponta em J através da agulha (figura 3), sem que houvesse nenhuma resistência. Retirava-se a agulha de punção por meio do fio guia, e introduzia-se um conjunto dilatador e introdutor sobre o mesmo (figura 4). Com pequenos movimentos giratórios, era avançado o conjunto através da pele e pela artéria femoral (figura 5A) Quando o introdutor estava no local correto, era removido o fio guia e o dilatador e então o introdutor era fixado na pele com um ponto isolado simples com fio mononylon 4-0 (figura 5B). O introdutor tem uma válvula anti-refluxo, evitando o refluxo sanguíneo e permitindo através deste as passagens e trocas dos mais diversos tipos de cateteres e fios guias. Em uma cuba era colocado solução com 80UI de heparina por mililitro de solução NaCl 0,9% que servia para heparinizar os cateteres e os introdutores evitando a sua obstrução com coágulos.

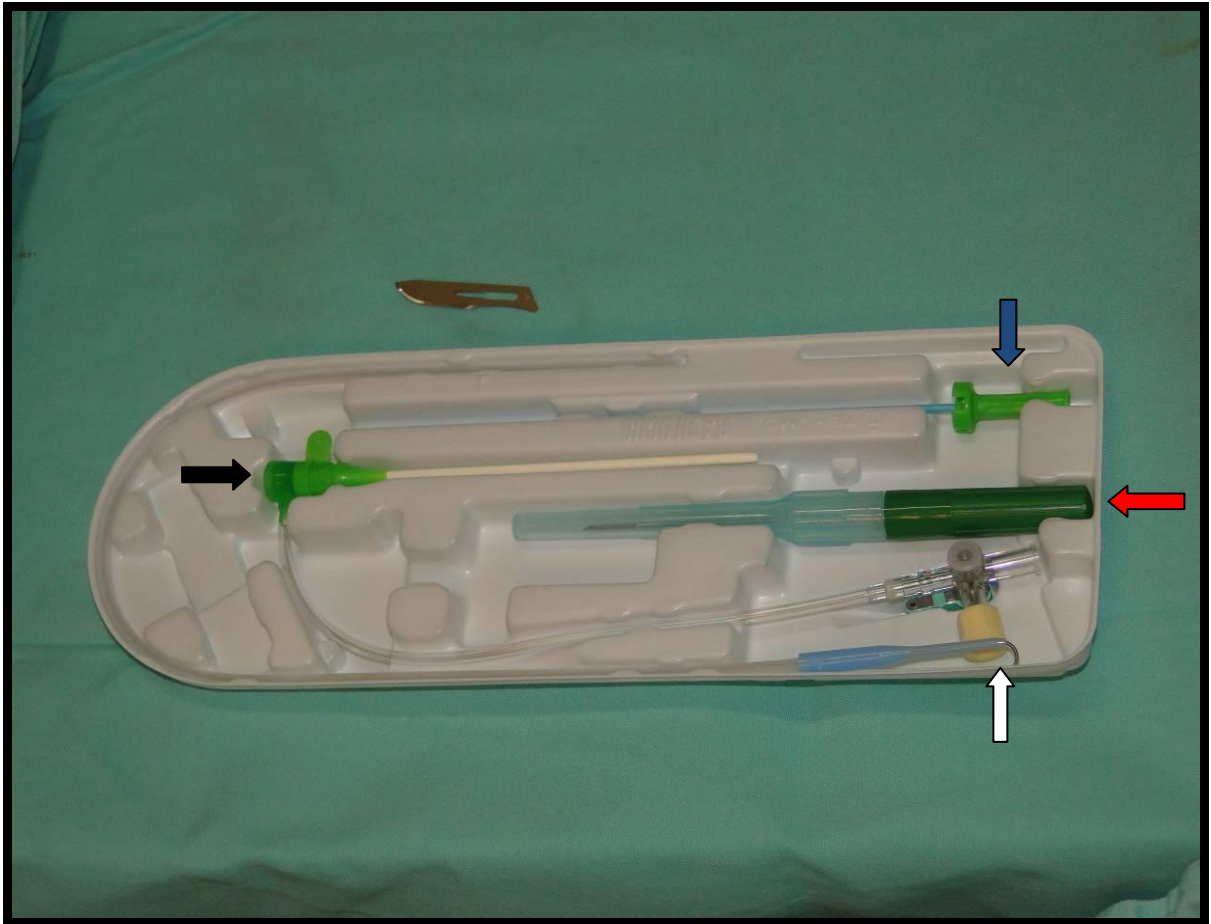


Figura 1: Kit introdutor valvulado: Seta preta introdutor, seta azul dilatador, seta vermelha agulha para punção e seta branca fio guia com ponta em J

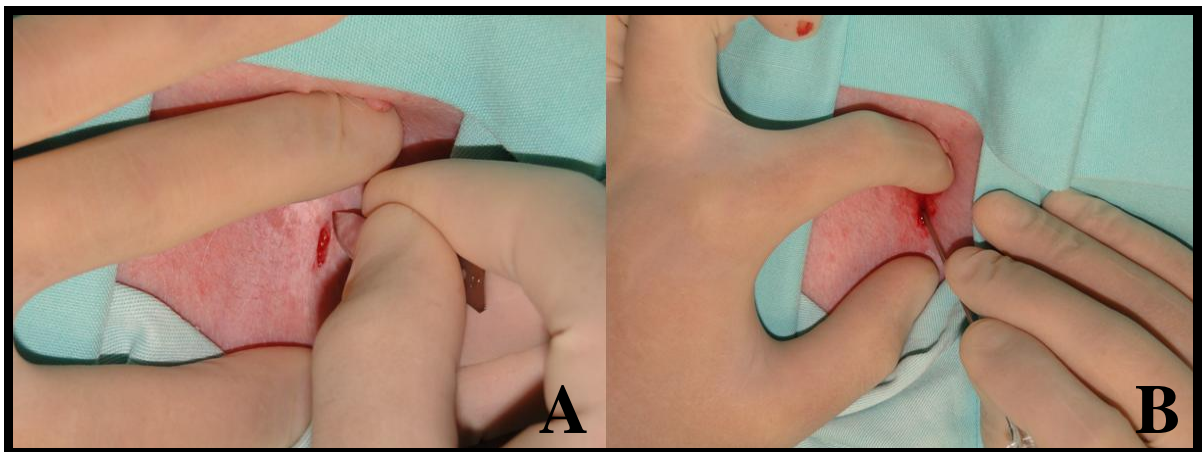


Figura 2: Incisão de pele após localização da artéria femoral por palpação de seu pulso (A). Introdução da agulha de punção com inclinação aproximada de 30 graus em relação à artéria femoral (B)

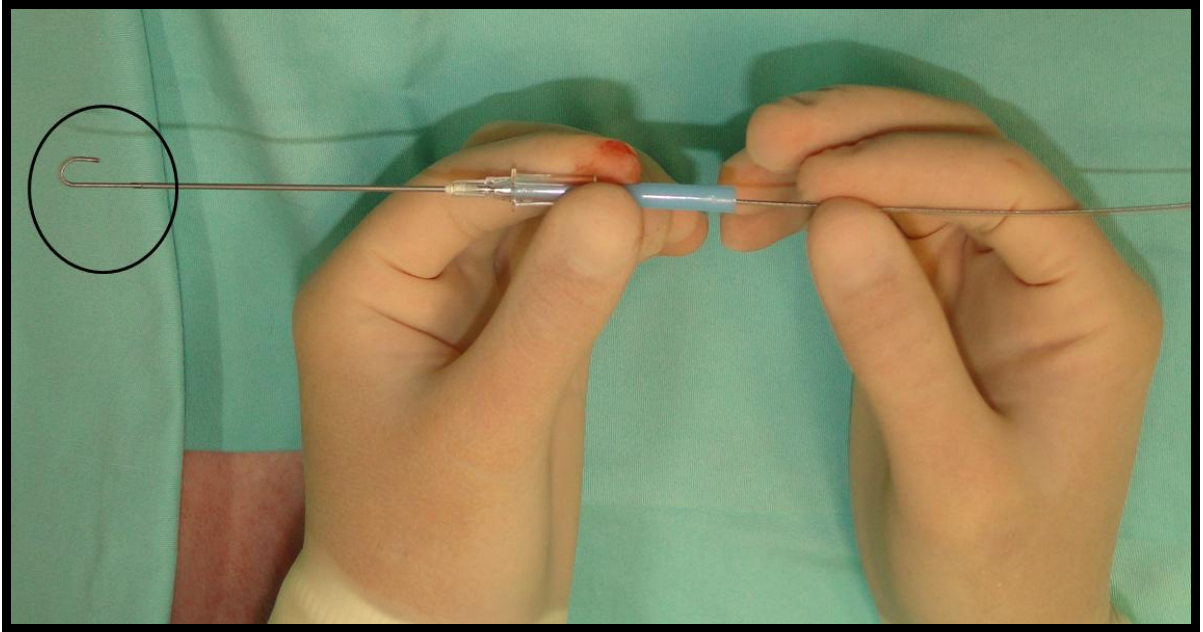


Figura 3: Introdução do fio guia com através da agulha de punção. Em detalhe ponta em J

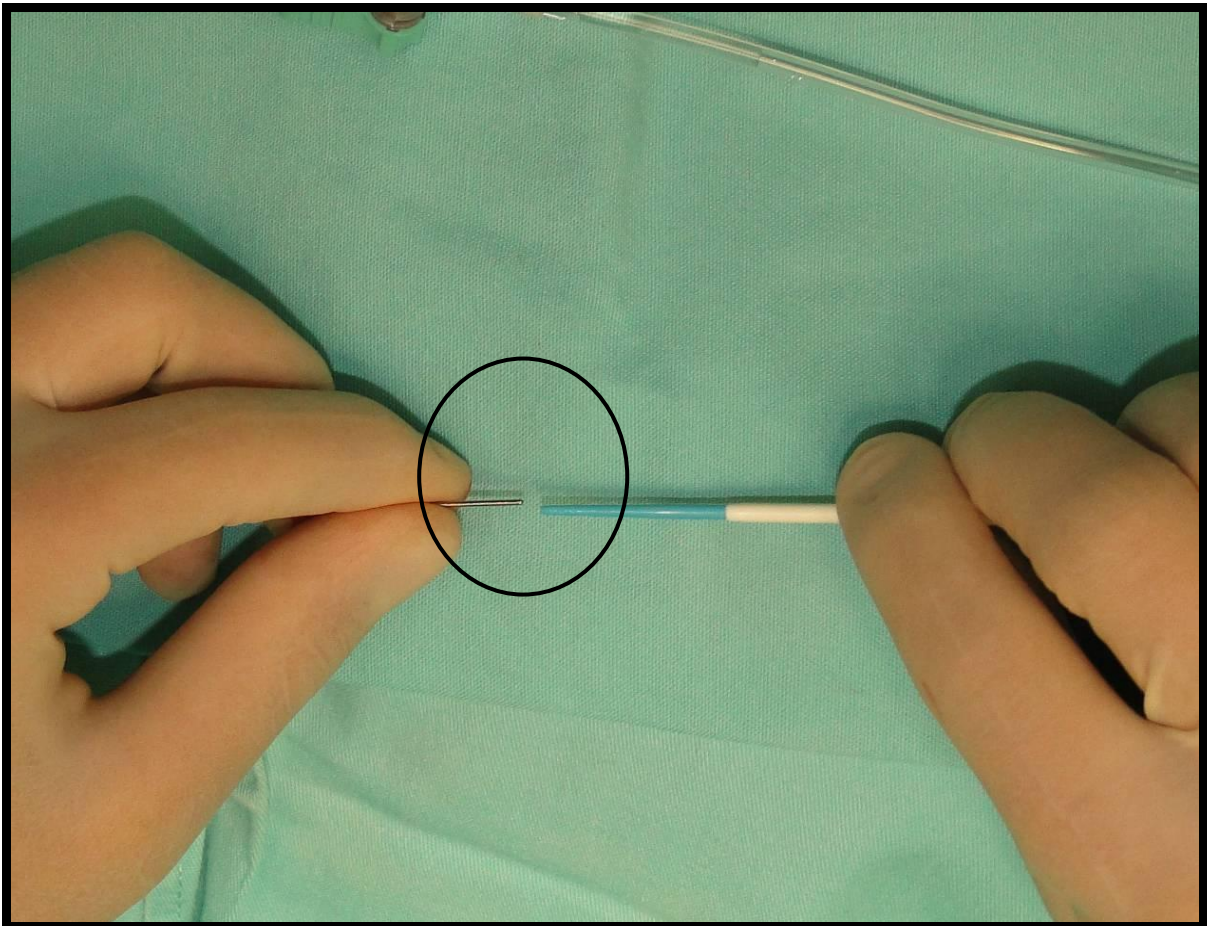


Figura 4: colocação do conjunto dilatador e introdutor através do fio guia.

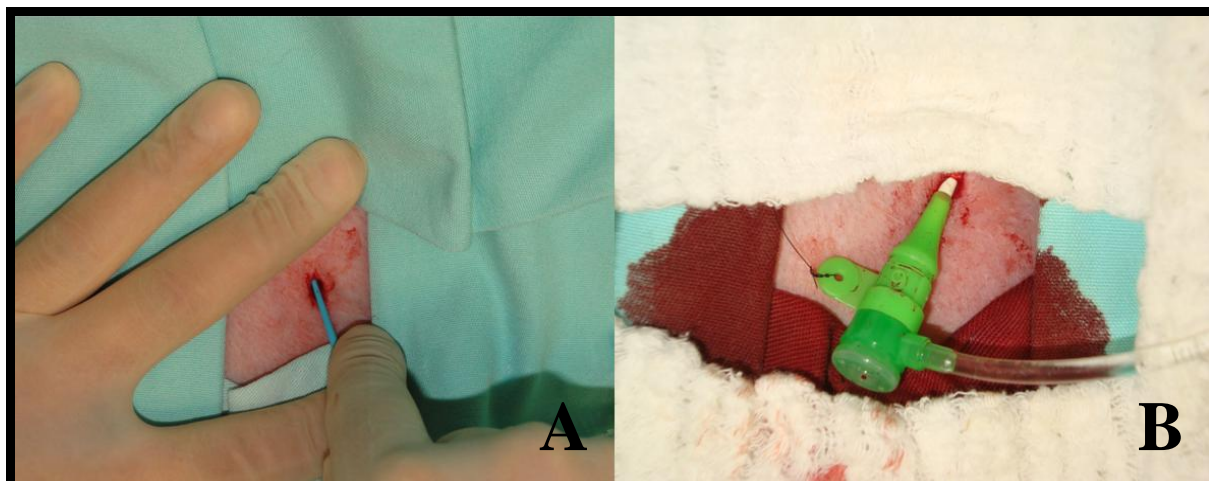


Figura 5: Introdução do conjunto dilatador e introdutor através da pele e pela artéria femoral (A) Fixação cutânea do introdutor (B).

3.6.2.2. Posicionamento dos cateteres e exames radiográficos

Após a colocação do introdutor, realizava-se uma angiografia da aorta e artérias colaterais (figura 6) com a injeção sob pressão de 10 ml de contraste a base de Diatrizoato de meglumina 66% e diatrizoato de sódio 10%. A arteriografia da aorta e seus ramos colaterais formavam um mapa das artérias e a posição das artérias renais, esquerda e direita.

3.6.2.2.1. Posicionamento do cateter Fogarty e exames radiográficos

Pela visualização da arteriografia da aorta estimava-se o quanto do cateter Fogarty 5,5F era necessário introduzir. Posteriormente, introduzia-se um fio guia teflonado por dentro do cateter Fogarty duplo lúmen, que servia para guiar e evitar lesões nos vasos, então o cateter Fogarty mais o fio guia teflonado foi introduzido através do introdutor até o ponto previamente estimado. Em seguida realizava-se outra radiografia para mostrar a posição do cateter. A posição era estipulada com a primeira radiografia que mostrava a posição das artérias renais, e as vértebras lombares que serviam como referencia. Era observado se as duas marcas radiopacas (figura 7) que delimitavam o balonete do cateter estavam na posição. Inflava-se o balonete do cateter Fogarty com 1,5 ml de ar, então era realizada outra radiografia contrastada com 5 ml de contraste e 1 ml de solução heparinizada (figura 8). Caso o contraste não fosse para os rins desinflava-se o balonete do cateter e reposicionava-se o cateter e realizava-se nova radiografia contrastada.

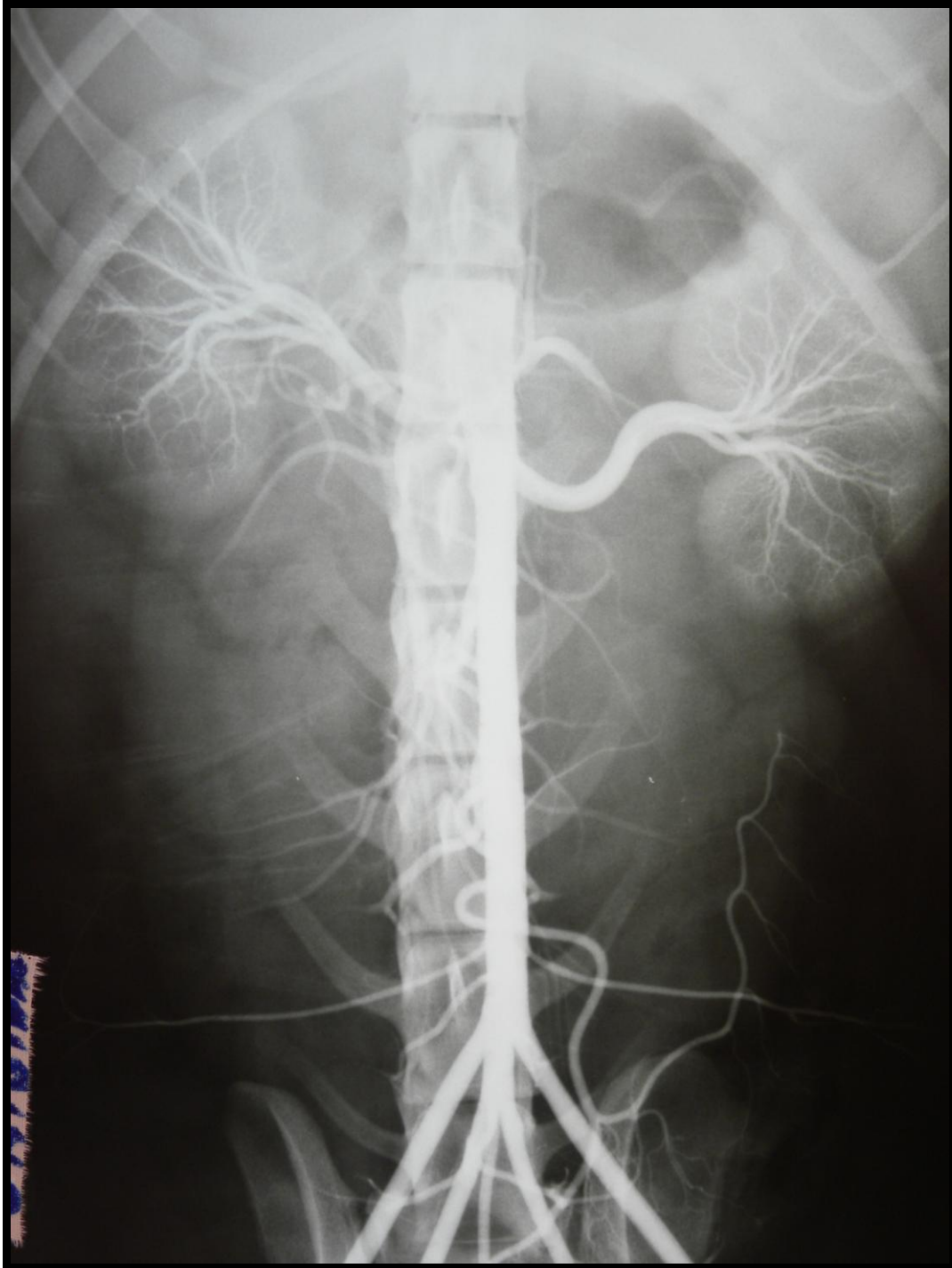


Figura 6: Angiografia da aorta e artérias colaterais de um canino, para mapeamento das artérias renais para posterior estimativa da introdução dos cateteres Fogarty e angiográfico.

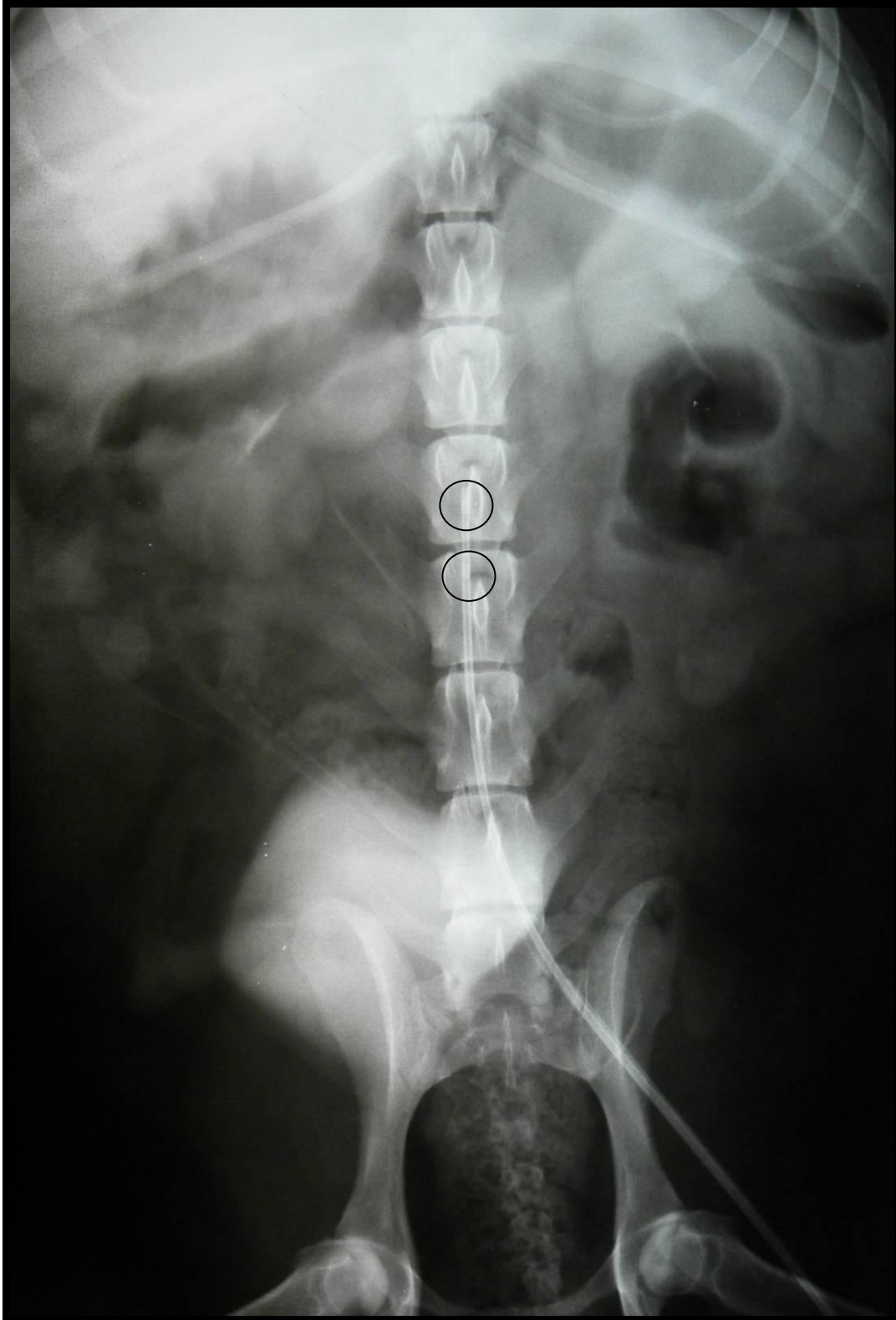


Figura 7: Posicionamento do cateter fogarty em detalhe marcas radiopacas para localização do balonete



Figura 8: Posicionamento do cateter Fogarty e exame radiográfico evidenciando fluxo de contraste para ambos rins.

3.6.2.2.1. Posicionamento do cateter angiográfico e exames radiográficos

Por meio dos cateteres angiográficos estimava-se o quanto do cateter precisava ser introduzido, sendo então a curvatura do cateter direcionada para o rim esquerdo, seguido da colocação do fio guia para evitar lesões iatrogênicas (Figura 9). Após a sua introdução retirava-se o fio guia e realizava-se radiografia para confirmação da posição quantas vezes fossem necessárias para o correto posicionamento do cateter. Para certificar-se de que a ponta do cateter estava corretamente posicionada na artéria renal esquerda, realizava-se radiografia contrastada, com 3 ml de contraste e 0,5ml de solução heparinizada (figura 10 A). Caso não estivesse na artéria renal o cateter era reposicionado e realizada nova radiografia contrastada. Após a cateterização seletiva do rim esquerdo o cateter era retirado e sua ponta era reposicionada pra cateterização do rim direito. Repetindo-se o mesmo procedimento (figura 10B).

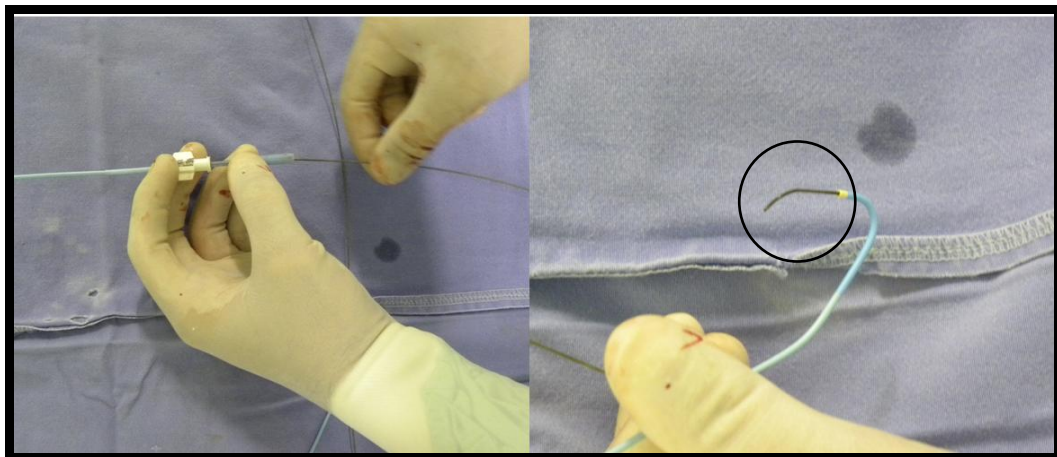


Figura 9: Colocação do fio guia teflonado no cateter para evitar lesões iatrogênicas.

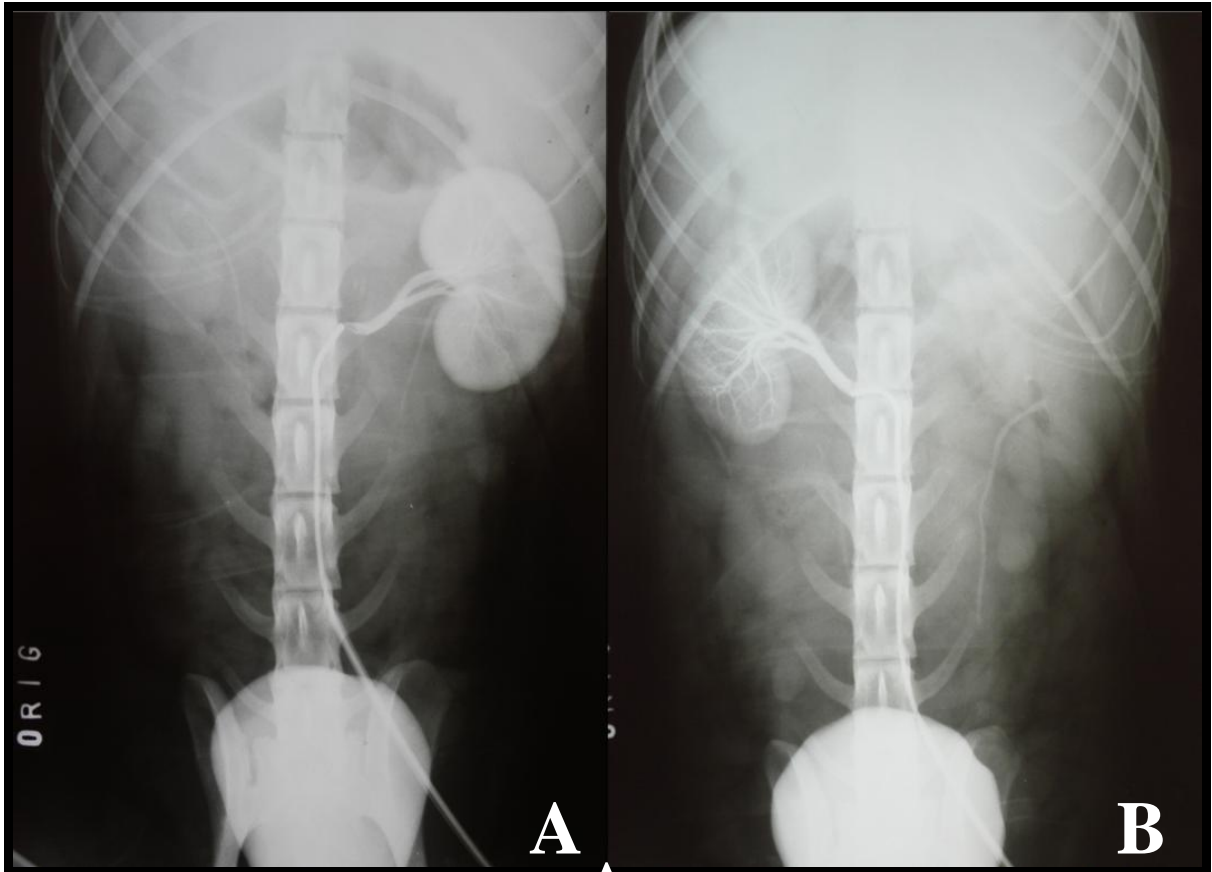


Figura 10: Exame radiográfico evidenciando posicionamento do cateter angiográfico na artéria renal esquerda (A) e direita (B) e seu respectivo fluxo de contraste, sem evidência de extravasamento para outros vasos.

3.6.2.3. Retirada do introdutor

Após a avaliação radiográfica, retirava-se o introdutor valvulado 6F e realizava-se compressão na artéria femoral, cerca de 2 cm proximal a punção por no mínimo 15 minutos. Caso houvesse sangramento após esse período, realizava-se novamente a compressão por mais 15 minutos. A dermorráfia foi realizada com apenas um ponto em padrão Wolf com fio mononáilon 4-0.

3.6.2.4. Avaliação

A avaliação era composta na colocação do introdutor pelo tempo e número de tentativas. Sendo que a tentativa era considerada quando se obtinha fluxo pulsátil de sangue, caso não fosse possível a colocação do introdutor, esperava-se 10 minutos para nova tentativa, sendo que esse tempo era considerado na avaliação.

O número de filmes utilizados para obter fluxo de contraste ao rim com o cateter Fogarty e angiográfico. E na retirada número de tentativas para compressão.

3.7. Fase pós-operatória

3.7.1. Analgesia pós-operatória

Após a intervenção cirúrgica, todos os animais receberam cloridrato de tramadol na dose de 2mg.kg^{-1} , a cada oito horas e meloxicam na dose de $0,1\text{mg.kg}^{-1}$, a cada 24 horas, durante três dias consecutivos.

3.7.2 Avaliação clínica

A avaliação clínica era realizada no pós-operatório imediato até sete 7 dias após procedimento cirúrgico por meio de avaliação de possíveis hemorragias da artéria femoral, por coloração de mucosas e aumento de volume do membro e hematomas. Foi ainda estimada a dor do membro através da palpação, comportamento e locomoção.

3.8. Doação dos animais

Após o término do experimento todos os animais foram encaminhados para a doação.

3.9 Estatística

Para todas as características avaliadas, ou seja: peso, diâmetro da artéria femoral direita, diâmetro da artéria femoral esquerda, diâmetro da artéria renal direita, diâmetro da artéria renal esquerda, diâmetro da artéria aorta caudal aos rins, tempo de colocação do introdutor, número de tentativas para colocação do introdutor, número de filmes utilizados com o cateter Fogarty, número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim direito, número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim esquerdo, somatório de filmes

utilizados no rim direito e esquerdo e número de compressões, foram calculadas a média e o desvio-padrão.

Realizaram-se comparações entre: número de filmes com Fogarty e número de filmes com angiográfico direito; número de filmes com Fogarty e número de filmes com angiográfico esquerdo; número de filmes com Fogarty e número de filmes com angiográfico direito + esquerdo; número de filmes com angiográfico direito e número de filmes como angiográfico esquerdo; peso e número de tentativas para colocação do introdutor; peso e diâmetro artéria femoral direita; peso e diâmetro artéria femoral esquerda; número de tentativas para colocação do introdutor e diâmetro artéria femoral direita; e número de tentativas para colocação do introdutor e diâmetro artéria femoral esquerda, por meio dos teste F e *t* de Student até o nível de 5% de probabilidade. Inicialmente, aplicou-se o teste F (unilateral) para verificar a existência de homogeneidade de variâncias entre as populações, utilizando a seguinte fórmula:

$$F = \frac{S_A^2}{S_B^2}$$

Onde: S_A^2 = amostra de maior variância e S_B^2 = amostra de menor variância.

As médias foram comparadas por meio de teste *t* (bilateral) para amostras independentes. Para populações com variâncias homogêneas, o teste *t* foi aplicado utilizando a seguinte fórmula:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{S_c^2 \left(\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y} \right)}} \quad S_c^2 = \frac{(n_x - 1)S_x^2 + (n_y - 1)S_y^2}{n_x + n_y - 2}$$

Com $(n_x + n_y - 2)$ graus de liberdade, em que: $\bar{X} - \bar{Y}$ - valores das avaliações das populações (\bar{X} e \bar{Y}) utilizadas em determinada comparação; S_x^2 e S_y^2 - variância dos valores das populações (x e y) utilizadas na comparação; S_c^2 - variância comum entre as populações que estão sendo comparadas; e n_x e n_y - número de amostras das respectivas populações (x e y) utilizadas na comparação.

Para populações com variâncias heterogêneas, aplicou-se a seguinte fórmula:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{S_c^2 \left(\frac{1}{n_x} + \frac{1}{n_y} \right)}} \quad n^* = \frac{\left(\frac{S_x^2}{n_x} + \frac{S_y^2}{n_y} \right)^2}{\frac{\left(\frac{S_x^2}{n_x} \right)^2}{n_x - 1} + \frac{\left(\frac{S_y^2}{n_y} \right)^2}{n_y - 1}}, \text{ com n graus de liberdade.}$$

4. RESULTADOS

Os valores do peso e o diâmetro das artérias femorais, renais e aorta caudal aos rins estão representados na tabela 1. O tamanho médio do diâmetro da artéria femoral direita e esquerda foi de 3,31 e 3,23 mm, respectivamente. Das artérias renais direita e esquerda foi de 1,09 e de 1,22 mm, respectivamente e da aorta foi de 7,29 mm.

Os valores do tempo e o número de tentativas de colocação do introdutor, bem como a quantidade de filmes radiográficos utilizados para a realização da técnica com o cateter Fogarty e angiográfico, tanto no rim esquerdo quanto direito estão representados na tabela 2 não foi possível a colocação do introdutor nos animais 6 e 7 devido a isso não possuem valores.

Na tabela 3 estão representados as comparações estatística do número de filmes entre os grupos, além de comparar a relação entre o peso e o número de tentativas para colocação do introdutor; peso e diâmetro da artéria femoral direita e esquerda; número de tentativas para colocação do introdutor e diâmetro artéria femoral direita e esquerda, por meio dos teste F e *t* de Student até o nível de 5% de probabilidade. Observou-se que existe uma relação do peso com o tamanho das artérias femorais, bem como com a tentativa de colocação do introdutor. Dessa forma, tanto o peso quanto o diâmetro arterial influenciam na facilidade de colocação do introdutor. Nos animais com menos de 10 kg, mesmo após três tentativas em cada femoral, não foi possível a colocação do introdutor.

Tabela 1 - Valores individuais, médias e desvios-padrão das variáveis: peso (P), diâmetro artéria femoral direita (FD), diâmetro artéria femoral esquerda (FE), diâmetro artéria renal direita (RD), diâmetro artéria renal esquerda (RE) e diâmetro da artéria aorta caudal aos rins (ACR).

Animal n°	P (kg)	FD (mm)	FE (mm)	RD (mm)	RE (mm)	ACR (mm)
1	15	3,6	4,22	1,1	1,4	7,83
2	12,7	2,3	2,35	1,2	1,1	7,7
3	13	4,22	3,8	1,2	2	7,95
4	21	4,5	4,3	1,2	1,15	8,9
5	12	3,1	2,89	1,1	1	6,94
6	7	2,5	2,5	1	1,1	5,31
7	5,4	2,97	2,52	0,8	0,8	6,41
Média	12,30	3,31	3,23	1,09	1,22	7,29
Desvio-padrão	4,77	0,83	0,85	0,15	0,39	1,18

Tabela 2 – Valores individuais, médias e desvios-padrão das variáveis: tempo de colocação do introdutor (TC), número de tentativas para colocação do introdutor (NT), número de filmes utilizados com o cateter Fogarty (NFF), número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim direito (NFD), número de filmes utilizados com cateter angiográfico no rim esquerdo (NFE), somatório de filmes utilizados no rim direito e esquerdo (NFD+E), número de compressão (C).

Animal n°	TC (min)	NT	NFF	NFD	NFE	NFD+E	C
1	23	2	2	6	6	12	1
2	26	2	3	3	9	12	2
3	12	1	4	3	4	7	3
4	5	1	2	3	17	20	1
5	20	2	3	3	3	6	1
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-
Média	17,20	1,60	2,80	3,60	7,80	11,40	1,60
Desvio-padrão	8,58	0,55	0,84	1,34	5,63	5,55	0,89

Tabela 3 – Comparações utilizando o teste *t* de Student.

Comparação	Significância
N° de filmes com Fogarty x n° de filmes com angiográfico direito	ns
N° de filmes com Fogarty x n° de filmes com angiográfico esquerdo	ns
N° de filmes com Fogarty x n° de filmes com angiográfico direito + esquerdo	*
N° de filmes com angiográfico direito x n° de filmes com angiográfico esquerdo	ns
Peso x n° de tentativas para colocação do introdutor	*
Peso x diâmetro artéria femoral direita	*
Peso x diâmetro artéria femoral esquerda	*
N° tentativas para colocação do introdutor x diâmetro artéria femoral direita	*
N° tentativas para colocação do introdutor x diâmetro artéria femoral esquerda	*
Peso x diâmetro da artéria renal direita	*
Peso x diâmetro da artéria renal esquerda	*

ns e *: não significativo e ($p < 0,05$), respectivamente, pelo teste *t*.

Avaliações clínicas pós-cirúrgica

Os animais foram avaliados a cada 15 minutos no primeiro dia quanto à coloração de mucosa e tempo de reperfusão capilar, sendo que nenhum apresentou qualquer alteração. Nenhum animal apresentou alteração de marcha, coloração de mucosas e tempo de reperfusão capilar ou dor a palpação. O hematoma (figura 6) ocorreu em três dos cinco animais nos quais foi colocado o introdutor.

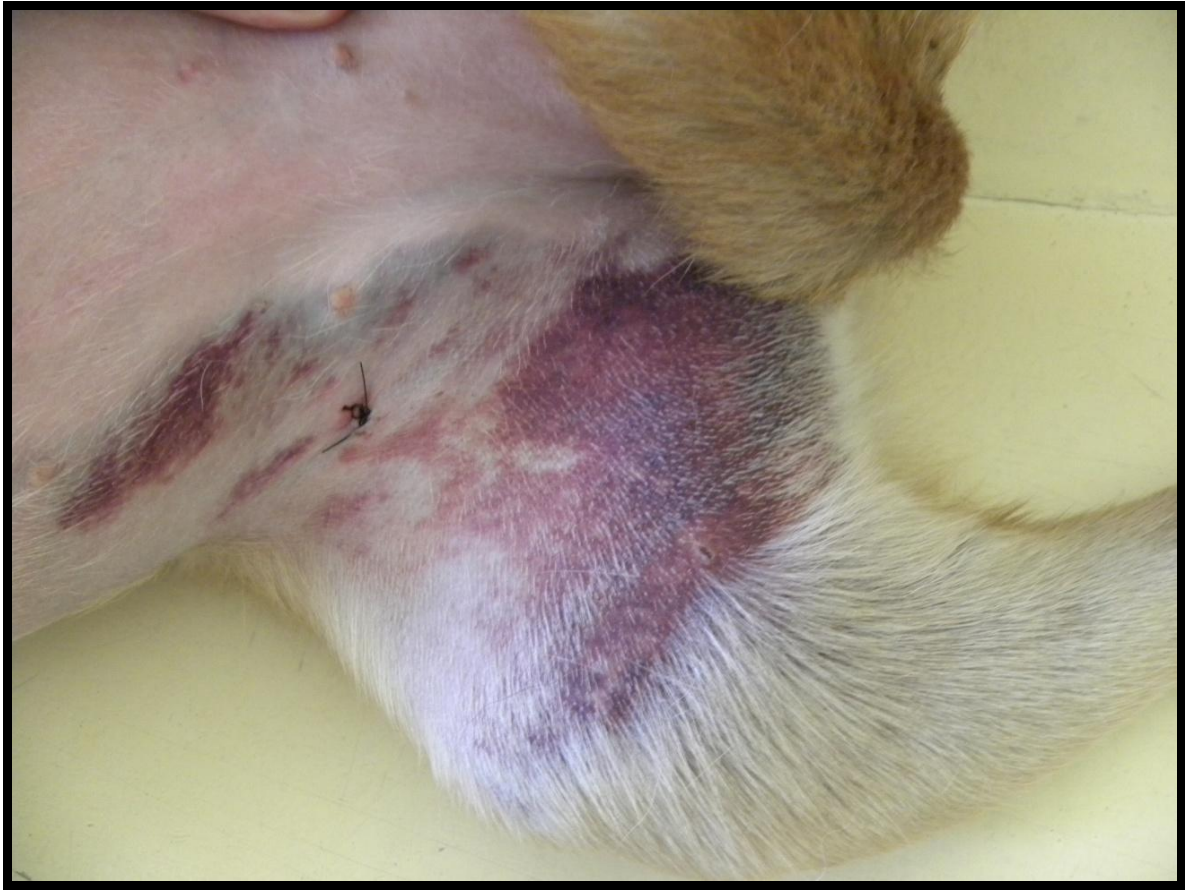


Figura 11 – Hematoma em um cão evidenciado um dia após procedimento da punção da artéria femoral.

5. DISCUSSÃO

A técnica de Seldinger modificada foi realizada para colocação de um introdutor valvulado 6F na artéria femoral, como recomendado por ARAÚJO (2003) e foi considerada de fácil aplicação. PORTILLO et al. (2006) realizaram a comparação entre a facilidade de colocação de cateteres venosos centrais em cães usando duas técnicas com acadêmico em Medicina Veterinária dos anos iniciais, sendo a técnica de Seldinger modificada considerada pouco mais difícil que a colocação de um cateter na veia cefálica, corroborando com nosso estudo que utilizou na artéria renal e também foi considerada de fácil aplicação.

O peso demonstrou relação estatística comparada com o diâmetro das artérias femorais, como o esperado. Assim, tanto o peso, como o diâmetro das artérias femorais também são estatisticamente significativos quando comparados com o número de tentativas para colocação do introdutor valvulado. Demonstrando que a utilização do introdutor valvulado 6F só foi possível de ser colocado em animais acima de 10kg neste estudo.

O tempo para colocação do introdutor variou de 5 a 23 minutos. Essa diferença de tempo ocorria, devido a necessidade de compressão de no mínimo 10 minutos da artéria femoral, após uma tentativa falha. Este tempo era para hemostasia e devido ao espasmo arterial que dificultaria nova tentativa.

A relação entre o peso e as artérias renais se demonstrou significativo estatisticamente. O tamanho da artéria renal pode influenciar na facilidade da utilização seletiva do cateter angiográfico, enquanto a utilização do cateter Fogarty não é influenciada pelo tamanho da artéria renal. Outra consideração sobre o tamanho de artéria renal é sobre a anestesia que neste estudo foi inalatória geral que acaba alterando o fluxo sanguíneo renal. Assim uma utilização de anestesia local ou regional diminuiria tais alterações.

A utilização de heparina neste estudo foi considerada adequada e relativamente segura para utilização posterior em animais com doença renal, pois apesar do risco de hemorragia, há o risco de coagulação dentro do introdutor e dos cateteres e o risco de trombose. Esse é ainda exacerbado nos pacientes nefropatas crônicos devido a alguns mecanismos multifatoriais, tais como o aumento dos níveis de fatores procoagulantes como citado por SHLIPAK et al. (2003) e diminuição dos anticoagulantes endógenos e da atividade fibrinolítica como descrito por ADAMS et al. (2008). Adicionalmente a eritropoietina recombinante utilizada comumente, pode também aumentar o risco de tromboembolismo (SINGH et al., 2006). A heparina é considerada o anticoagulante de escolha para pacientes com doença renal crônica, já que

autores como DAGER & KISER, (2010) observaram a sua curta meia-vida, reversibilidade e não excreção pelo rim. Sendo assim a escolha da utilização de heparina em estudos posteriores seria uma boa opção.

TAKABATAKE et al. (2008) relataram um método de acesso à artéria renal, no entanto era necessária a realização de laparotomia e conseqüentemente maior incisão cirúrgica. A maior vantagem da técnica utilizada no presente estudo é a necessidade de menor incisão para a realização do procedimento. Essa vantagem se torna ainda mais importante em pacientes com doença renal tratados com terapia celular, uma vez que a uremia pode interferir com a cicatrização segundo GUO & DIPIETRO (2010) e NAWAZ & BENTLEY (2011) e as CEM apresentam quimiotaxia pelo sítio de inflamação como observado por MALEK et al. (2006) e BLANCHET & MCNAGNY (2009), representando sua menor migração e implantação na ferida cirúrgica e maior implantação no rim.

A aortografia foi realizada para sua avaliação e de seus ramos como indicado por SINGH et al. (2002), e foi eficiente para localizar as artérias renais e facilitar o posicionamento dos cateteres Fogarty e angiográfico. A aortografia e a utilização da vértebras lombares como referencia para posicionamento do cateteres angiográfico e Fogarty foi eficaz e útil. Para a confirmação do correto posicionamento do Fogarty foi necessário a administração de contraste apenas quando posicionado caudal as artérias renais, já a utilização do cateter angiográfico necessitava de contraste em todos os estudos radiográficos realizados, já que esse mesmo na posição correta poderia estar rotacionado, para confirmar o fluxo seletivo do contraste na artéria renal, assim como descrito por BEHR et al. (2007). Isso poderia causar uma maior lesão renal, uma vez que nefropatia induzida por contraste é um fenômeno bem documentado em humanos e ocupa o terceiro lugar nas causas de insuficiência renal aguda adquirida em hospitais nos EUA (WONG & IRWIN, 2007)

O introdutor valvulado de tamanho 6F possui dois milímetros de diâmetro e era menor que o tamanho das artérias femorais dos animais 6 e 7, os quais não foi possível a colocação do introdutor. Acredita-se que isso tenha ocorrido devido à menor chance do cirurgião introduzir o dilatador em artérias menores, no entanto o tamanho do introdutor era compatível ao tamanho da artéria femoral. Assim acredita-se que utilização de um introdutor de menor diâmetro facilitaria a introdução nesses casos.

O balonete do cateter Fogarty 5,5F foi suficiente para oclusão da artéria aorta caudal ao rim e fez com que o contraste fosse para os rins. O balonete, segundo o fabricante, possui um diâmetro de 11mm quando totalmente inflado, sendo assim, é maior que a média do

diâmetro da artéria aorta ao nível renal ($7,29 \pm 1,18$ mm). Essas medidas foram próximas ao descrito por KAMIKAWA & BOMBONATO (2007) que encontraram uma média de 7,4mm.

Em nenhum dos cães observou-se duplicidade das artérias renais esquerda e direita, uma alteração pouco comum em cães de acordo com OLIVEIRA & GUIMARÃES, (2007). Essa alteração teria dificultado a utilização do cateter angiográfico já que seria necessário injetar em ambas as artérias para abranger todo o rim, sendo necessária a reposição do cateter. Acredita-se que com o cateter Fogarty não haveria necessidade de reposicionamento, uma vez que ele permite a administração de contraste em todos os ramos craniais e próximos ao balonete inflado deste cateter.

FURLANI et al. (2009) relataram a ocorrência de embolização da artéria femoral após a administração de CEM em um estudo em camundongos, sendo observado a oclusão do fluxo distal, provavelmente devido ao tamanho celular e à formação de agregado celular. O mesmo estudo demonstrou que também pode ocorrer seqüestro pulmonar levando o animal ao óbito. No entanto BEHR et al. (2007 e 2009) realizaram estudo semelhante em ovinos, não sendo observadas tais complicações. Ainda não foram realizados estudos em cães administrando-se CEMs por essa via, sendo de grande importância a realização de estudos prévios antes de aplicação na rotina. Além disso, recentemente foi documentado o desenvolvimento de uma substância que evita a agregação celular (FUJIMOTO et al., 2011), sendo vantajoso na aplicação de terapia celular arterialmente.

É descrito na literatura que o paciente nefropata apresenta maior risco de hemorragia pela retenção de toxinas urêmicas, ligação anormal do fator de von Willebrand, metabolismo anormal do ácido aracdônico das plaquetas e excesso de prostacilina vascular conforme RABELINK (1994). Além disso, a anemia pode exarcebar a disfunção plaquetária pela alteração da propriedade reológica da circulação, levando à diminuição do contato da plaqueta com o endotélio (LIVIO et al., 1982). No presente estudo houve a necessidade de utilização de solução heparinizada com 80UI de heparina por mililitro de solução NaCl 0,9%, para constante lavagem dos cateteres para evitar coágulos e diluição do contraste e isso pode ter aumentado o risco da formação de hematomas

A formação de hematoma ocorreu em três dos cinco animais em que foi realizada a colocação do introdutor arterial valvular, sendo citado que esta é a maior complicação observada na técnica de Seldinger modificada (SAMAL & WHITE, 2002). SCHOLZ et al. (1998) afirmam que a utilização de cateteres menores junto com os introdutores diminui o risco de complicações. Sendo assim acredita-se que a formação dos hematomas tenha ocorrido principalmente devido ao tamanho do introdutor em relação à artéria femoral e pelo

fato de os animais desse estudo não terem permanecido com o membro elevado e em total repouso por 4 a 6 horas como recomendado para humanos (SAMAL & WHITE, 2002).

FALSTROM et al. (1997) realizaram um estudo utilizando um selante de fibrina e colágeno, que reduziu significativamente o hematoma em cães que haviam recebido heparina sistêmica. WILSON et al. (2002) fizeram uma comparação entre compressão manual e injeção de trombina, e demonstrou que as complicações foram menos comuns utilizando a injeção de trombina, porém quando presentes eram mais graves. Para realização da compressão existem alguns aparelhos para auxiliar o procedimento e em estudo realizado por BENSON et al. (2005) foram comparados três dessas técnicas de compressão da femoral e demonstrou que a compressão manual foi melhor que a compressão mecânica utilizando 2 tipos de aparelhos. Por isso, decidiu-se realizar a compressão manual da artéria femoral, não sendo evidenciando nenhuma grande complicação.

A artéria femoral foi utilizada neste estudo uma vez que a literatura (SAMAL & WHITE, 2002) afirma que é o local de escolha para acesso vascular, pois possui diversas vantagens sobre os sítios de acesso arterial mais craniais. Dentre eles, o grande calibre, que permite a introdução de cateteres de maior dimensão sendo de mais fácil canulação e com maior facilidade de compressão contra cabeça femoral após a retirada do introdutor e da possibilidade de repetir o desempenho do procedimento no mesmo paciente.

A utilização de aparelho de radiologia convencional utilizando filmes radiográficos foi eficiente e foi possível realizar a nefrografia comprovando o fluxo do contraste ao rim. BEHR et al. (2007 e 2009), utilizaram cateteres para injeção de CEM na artéria renal utilizando fluoroscopia, aparelho que facilitou o procedimento, no entanto esse equipamento ainda é incomum na rotina em Medicina Veterinária no Brasil. A utilização da técnica com radiologia convencional utilizada neste trabalho aumentou a duração do procedimento devido à necessidade de revelação dos filmes radiográficos.

Quando se comparou o número de estudos radiográficos para a administração de contraste seletivamente em ambas artérias renais, necessitou-se significativamente de um maior número de filmes radiográficos quando utilizado o cateter angiográfico comparado com o cateter Fogarty. No entanto, não houve diferença significativa quando essa comparação foi em relação à apenas uma artéria renal. Dessa forma, existe essa maior vantagem quando pretende-se acessar ambas artérias renais, não somente pelo menor número de filme radiográficos utilizados quanto pelo menor tempo anestésico. Essa vantagem é ainda maior em pacientes nefropatas, visto que o menor tempo de anestesia nesses pacientes é desejável, para reduzir o risco de piora do quadro renal (WEIL, 2010).

Além disso, a lesão renal dificilmente está presente em apenas um rim, assim a utilização do Forgaty seria mais recomendável. Já em casos experimentais em que a lesão renal é realizada em apenas um rim, tal como já realizado por BEHR et al. (2007), a utilização do cateter angiográfico seletivamente em uma artéria renal seria recomendada, pois aumentaria o número de células enxertadas, sem interferir no tempo do procedimento.

6. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos nesse experimento, pode-se concluir que:

O acesso da artéria renal para administração de fármacos e terapia celular é possível utilizando-se tanto o cateter Fogarty duplo lúmen quanto o cateter angiográfico por meio de radiologia convencional como guia.

Para o acesso de ambas artérias renais recomenda-se o cateter Fogarty duplo-lúmen pela maior facilidade de aplicação, visto que em apenas um procedimento consegue-se realizar o acesso de ambas artérias renais, tornando-se dessa forma menos dispendioso e mais rápido de ser executado. Além de ser mais seguro para o paciente nefropata, uma vez que necessita de menos contraste para ser realizado e um menor tempo anestésico.

Caso seja necessário o acesso de apenas uma artéria renal, seria recomendado o cateter angiográfico, uma vez que a terapia celular seria administrada de forma mais seletiva no órgão alvo.

7. REFERÊNCIAS

ADAMS, M.J. et al. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function. **Thrombosis Research**, v.123, n.2, p.374-380, 2008.

ALKHUNAIZI, A.M.; SCHRIER, R.W. Management of Acute Renal Failure: New Perspectives **American Journal of Kidney Disease**, v.28, n.3, p.315-328, 1996

ALLEN, K.J.; BUCK N. E.; WILLIAMSON, R. Stem cells for the treatment of liver disease. **Transplant Immunology**, v.15, n.2, p.99–112, 2005.

ANDERSON, R.J. et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery. **Kidney International**, v.55, n.3, p.1057–1062. 1999.

ANDRADE, G. et al. Cateteres intravenosos fraturados: retirada por técnicas endovasculares. **Radiologia Brasileira**, v.39, n.3, p.199-202, 2006.

ARAÚJO, S Acessos Venosos Centrais e Arteriais Periféricos – Aspectos Técnicos e Práticos Revista. **Brasileira Terapia Intensiva**, v. 15, n. 2, p. 70-82, 2003.

BEHR, L. et al. Intra Renal Arterial Injection of Autologous Mesenchymal Stem Cells in an Ovine Model in the Postischemic Kidney. **Nephron Physiology**. v. 107 n.3, p.65–76, 2007.

BEHR, L. et al. Evaluation of the effect of autologous mesenchymal stem cell injection in a large-animal model of bilateral kidney ischaemia reperfusion injury. **Cell Proliferation**. v. 42 n.3, p. 284–297, 2009.

BENSON, L. M. et al. Determining best practice: comparison of three methods of femoral sheath removal after cardiac interventional procedures. **Heart & Lung: the journal of critical care**. v.34, n.2,p.115-121, 2005.

BLANCHET, M. R.; MCNAGNY, K. M. Stem cells, inflammation and allergy **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 5, n.13, p.1-7, 2009.

BREEN, D.; BIHARI, D. Acute renal failure as a part of multiple organ failure: the slippery slope of critical illness. **Kidney International Supplement** v. 66 p.25–33. 1998.

CHANG, D. et al Application of Transarterial Embolization of Renal Artery in Rabbits with Experimental Hidronephrosis **Journal of Veterinary Medical Science** v. 64, n.8, p.693-698, 2002.

CHEN, H. H. et al Local Renal Delivery of a Natriuretic Peptide A Renal-Enhancing Strategy for B-Type Natriuretic Peptide in Overt Experimental Heart Failure **Journal of the American College of Cardiology** v.. 53, n.15, p.1302-1308, 2009.

DAGER, W.E.; KISER, T. H. Systemic Anticoagulation Considerations in Chronic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 17, n.5, p.420-427, 2010.

DIBARTOLA, S.P. Renal Disease: Clinical Approach and Laboratory Evaluation. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005. Cap.257, p.1716-1730.

DREISBACH, A.W.; LERTORA J. J. L. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. **Seminars in Dialysis**; v.16, n.1, p. 45–50. 2003.

ESCHBACH, J.W. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. **Kidney International** v. 35, n.1, p.134–148. 1989.

FALSTROM, J. K. et al. Reduction of Femoral Artery Bleeding Post Catheterization Using a Collagen Enhanced Fibrin Sealant. **Catheterization and Cardiovascular Diagnosis**. v. 41, n.1 p. 79–84, 1997.

FINK, O.; VALESKY, A. Surgical Repair of Femoral Artery Puncture Sites. **Journal of Interventional Cardiology**, v.11, n. 6, p.641–645, 1998.

FISCHER, U. M., et al. Stem Pulmonary Passage is a Major Obstacle for Intravenous Stem Cell Delivery: The Pulmonary First-Pass Effect. **Stem Cells and Development**. v.18 n.5 p.683–691, 2009

FUJIMOTO, Y. et al. Aggregation-free solution for mesenchymal stem cell (MSCs) therapy. 3° encontro MISOT Mesenchymal stem cell in solid organ transplantation , Leuven, Belgica, 2011.

FURLANI, D. et al. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy. **Microvascular Research**, v.77, n.3, p.370-376, 2009.

GUO, S.; DIPIETRO, L.A. Factors Affecting Wound Healing. **Journal of Dental Research**. v.89, n.3, p.219-229, 2010.

HAYNES, R.J.; WINEARLS, C. G. Chronic kidney disease, **Surgery** v.28, n.11, p.525-529, 2010

HILL, B.; FOGARTY, T.J. The use of the Fogarty catheter in 1998 **Cardiovascular Surgery**, v.7, n.3, p. 273–278, 1999.

KAMIKAWA, L.; BOMBONATO, P. P. Ultra-sonografia da aorta abdominal e de seus ramos em cães. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.37, n.2, p.412-417, 2007.

LANGE, C. et al. Administered mesenchymal stem cells enhance recovery from ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats. **Kidney International**. v.68 n.4 p.1613–1617. 2005.

LEES, G.E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, n.4, p. 867-885, 2004.

LIVIO, M. et al. Uraemic bleeding: role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. **Lancet**, v.320, n.8306, p.1013–1015. 1982.

MALEK, S. et al. Successful implantation of intravenously administered stem cells correlates with severity of inflammation in murine myocarditis **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 452, n.3, p. 268–275. 2006.

MARIZ, A.; ESPINOSA, G. Angiografia por cateter. **Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular**, v.6, n.2, p.12-15, 1997

MORIGI, M. et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. **Journal of the American society of nephrology**, v. 15, n.7, p.1794-1804, 2004.

NAWAZ, Z.; BENTLEY, G. Surgical incisions and principles of wound healing. **Surgery** . n.29, v.2, p. 59-62, 2011.

NIKOLIC, B. et al. Stem Cell Therapy: A Primer for Interventionalists and imagers. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 20, n.8, p.999-1012, 2009.

O'BRIEN, M. M., et al. Modest serum creatinine elevation affects adverse outcome after general surgery. **Kidney International**, v. 62, n.2, p. 585–592, 2002

O'HARE, A. M. et al. Impact of renal insufficiency on short-term morbidity and mortality after lower extremity revascularization: data from the Department of Veterans Affairs' National Surgical Quality Improvement Program. **Journal of the American Society of Nephrology** v.14, n.5 p.1287–1295. 2003.

OLIVEIRA, F. S.; GUIMARÃES, G.C. Duplicidade da artéria renal em cão. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.37, n.6, p.1817-1819, 2007.

OLYAEI AJ, DE MATTOS AM & BENNETT WM. Prescribing drugs in renal disease. In Brenner BM (ed.) *The Kidney*, 6th edn. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 2606–2653. 2000.

PALEVSKY, P. M. Perioperative management of patients with chronic kidney disease or ESRD **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**. v.18, n.1, p.129–144, 2004.

PHINNEY, D. G.; PROCKOP, D.J. Concise review: mesenchymal stem/ multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. **Stem Cells** n. 25, n.11, p. 2896–2902. 2007.

PINO, C. J.; HUMES, H. D. Stem cell technology for the treatment of acute and chronic renal failure. **Translational Research**; v. 156, n.3, p.161–168, 2010.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS, S. Chronic Kidney Disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat**. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005. Cap.260, p.1756-1800.

PORTILLO, E. et al Comparison of the modified Seldinger and through the-needle jugular catheter placement techniques in the dog **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care** v.16, n. 2, p. 88–95, 2006.

RABELINK, T. J.; ZWAGINGA, J. J.; KOOMANS, H. A.; SIXMA, J.J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. **Kidney International**; v.46, n.2, p. 287–296. 1994.

ROUDEBUSH, P. et al. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease **Journal of Small Animal Practice**, v.51, n.5 p. 244–252, 2010.

SAMAL, A. K.; WHITE, C. J. Percutaneous Management of Access Site Complications. **Catheterization and Cardiovascular Interventions** v. 57, n.1, p.12–23, 2002.

SINGH, A. K, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. **The New England Journal of Medicine** v.355, n.20 p.2085-2098, 2006.

SINGH, H. et al. Quality Improvement Guidelines for Diagnostic Arteriography **Journal Vascular Interventional Radiology**. v.13, n.1, p.1–6, 2002.

SCHOLZ, K. H. et al. Complications of intra-aortic balloon Counterpulsation: The role of catheter size and duration of support in a multivariate analysis of risk **European Heart Journal**, v.19, n.3, p.458–465, 1998.

SCHREPFER, S. et al. Stem cell transplantation: the lung barrier. **Transplant Proceedings**. v.39, n. 2, p.573–576, 2007.

SHLIPAK, M. G., et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. **Circulation**, v.107, n.1, p.87-92, 2003.

SOOD, M. M. et al. The intersection of risk and benefit: Is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? **Chest**, v.136, n.4, p.1128-1133, 2009.

SWAN, S.K. & BENNETT WM. Use of drugs in patients with renal failure. In Schrier RW (ed.) *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 7th edn. Philadelphia: Lippencott Williams and Wilkins, p. 3139–3186. 2001.

TAKABATAKE, Y.; ISAKA, Y.; IMAI, E. Renal artery injection for delivery of biological materials to the glomerulus. **NEPHROLOGY**. v.13, n.1, p. 23-26, 2008.

TÖGEL, F. et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. **American Journal Physiology Renal Physiology** v.289, n.1, p.31–42. 2005.

TÖGEL, F. et al. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. **American Journal Physiology Renal Physiology**, v.292, n.5, p.1626–35. 2007.

TSETIS, D. Endovascular Treatment of Complications of Femoral Arterial Access. **Cardiovascular Interventional Radiology**. v. 33, n.3, p. 457–468, 2010.

TVEIT, D.P. et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. **American Journal Kidney Diseases**, v.39, n.5, p.1011-1017, 2002.

UBARA, Y. et al. Transcatheter Renal Arterial Embolization Therapy on a Patient With Polycystic Kidney Disease on Hemodialysis **American Journal of Kidney Diseases**, v.34, n.5, p.926-931, 1999.

VARONA, J.; NYMAN, U. Sven-Ivar Seldinger: The revolution of radiology and acute intravascular access **Resuscitation**, v.75, n.1 p.7—11, 2007.

WEIL, A. B. Anesthesia for Patients with Renal/Hepatic Disease. **Topics in Companion Animal Medicine**. v. 25, n.2, p. 87–91, 2010.

WILSON, J. S. et al. Management of Vascular Complications following Femoral Artery Catheterization with and without Percutaneous Arterial Closure Devices **Annals of Vascular Surgery**. v.16, n.5, p.597-600, 2002.

WONG, G. T. C.; IRWIN, M. G. Contrast-induced nephropathy. **British Journal of Anaesthesia**. v.99, n.4, p.474–483, 2007.

ZONTA, S. et al. Which Is the Most Suitable and Effective Route of Administration for Mesenchymal Stem Cell-Based Immunomodulation Therapy in Experimental Kidney Transplantation: Endovenous or Arterial. **Transplantation Proceedings**, v.42, n.4, p.1336–1340, 2010.