UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

Marcus Vinicius Baptista Queiroz

**Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência: estudo
experimental sobre a temperatura ideal e o impacto de drogas
vasoativas**

São Paulo

2011

MARCUS VINICIUS BAPTISTA QUEIROZ

**Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência: estudo
experimental sobre a temperatura ideal e o impacto de drogas
vasoativas**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Área de concentração: Urologia

Orientador: Dr. Ricardo Jordão Duarte

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Queiroz, Marcus Vinicius Baptista

Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência : estudo experimental em cães sobre a temperatura ideal e o impacto de drogas vasoativas / Marcus Vinicius Baptista Queiroz. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Urologia.

Orientador: Ricardo Jordão Duarte.

Descritores: 1.Neoplasias 2.Rim 3.Ablação por catéter 4.Laparoscopia

USP/FM/DBD-032/11

Dedicatória

Aos meus pais, Joaquim e Maria, exemplos a serem seguidos, pelo amor incondicional, incentivo e sustentação durante toda minha vida.

À minha esposa, Débora, e a meus filhos, Davi e Beatriz, pelo carinho constante e por entenderem minhas faltas durante este período.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Miguel Srougi, por proporcionar a oportunidade de desenvolver este estudo, estimular e oferecer ideias para o projeto.

Ao Dr. Ricardo Jordão Duarte, pela orientação segura desde o início deste estudo e pela confiança com que sempre me tratou.

Ao Prof. Dr. Anuar Ibrahim Mitre, pelo interesse e participação no aprimoramento deste estudo.

Ao Dr. Chen Jen Shan, pela participação imprescindível nas cirurgias e pelo modelo de competência.

Aos Profs. Drs. Luis Baltazar Saldanha e Katia C. Leite, e ao Dr. Rômulo, pela análise anátomo-patológica dos espécimes.

Aos funcionários do Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda no cuidado com os animais.

Ao Dr. Eduardo Pompeu e ao Prof. Dr. Roger Chammas, por proporcionarem condições para o desenvolvimento do estudo.

À Profa. Dra. Liliam Maria Criatófani pela revisão do texto.

Ao Prof. Homero Bruschini, pela oportunidade de participar do programa de pós-graduação.

A Elisa Cruz, pela ajuda constante na documentação do programa de pós-graduação.

Ao Dr. Leopoldo Alves Ribeiro Filho, pela ajuda na liberação de insumos para o estudo.

Aos funcionários da Divisão de Clínica Urológica, pelo auxílio e acolhida durante o período de atividade na pós-graduação.

À bibliotecária Rita de Cássia Ortega Borges, pelo auxílio na obtenção de material bibliográfico.

À Dra. Andreia Nascimento, pela análise estatística.

Epígrafe

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais reduzirá ao seu tamanho original”.

Albert Einstein

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento da apresentação:

Nova Ortografia da Língua Portuguesa (2009).

Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Camos Cardoso, Valéria Vilhena. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias, 2^a edição; São Paulo, 2004.

Referências: norma do International Committee of Medical Journal Editors ("Grupo de Vancouver").

Abreviaturas do título dos periódicos de acordo com o List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 MATERIAL E MÉTODOS	7
3.1 Procedimento de radiofrequência	9
3.2 Evolução, sacrifício e análise histológica	12
3.3 Análise estatística	15
4 RESULTADOS.....	17
5 DISCUSSÃO.....	28
6 CONCLUSÕES.....	37
7 REFERÊNCIAS	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Modelo da agulha do eletrodo Starburst XL, 8 array, Rita Medical Systems, Atlanta, GA.....	10
Figura 2.	Método de punção renal para ablação percutânea por radiofrequência	11
Figura 3.	Rim canino com lesão necrótica resultante de aplicação de radiofrequência (seta azul: largura; seta amarela: profundidade).....	14
Figura 4.	Microscopia tecidual de uma lesão produzida por radiofrequência mostrando área de necrose de coagulação (hematoxilina-eosina, 200 x).....	27

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Perfil individual de profundidade da lesão de acordo com a temperatura.....	18
Gráfico 2. Perfil individual da largura da lesão de acordo com a temperatura.....	19
Gráfico 3. Perfil médio de impedância de acordo com a temperatura.....	19
Gráfico 4. Comparação da profundidade (cm) da lesão resultante da ablação por radiofrequência em cães recebendo injeção de adrenalina <i>versus</i> prostaglandina E1	22
Gráfico 5. Comparação de largura (cm) de lesão produzida por ablação por radiofrequência em cães com injeção de adrenalina <i>versus</i> prostaglandina E1	23
Gráfico 6. Comparação da impedância (Ω) da lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães com injeção de adrenalina <i>versus</i> prostaglandina E1	24
Gráfico 7. Análise comparativa dos valores de largura das lesões nos três grupos.....	26
Gráfico 8. Profundidade das lesões nos três grupos.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores da média e desvio padrão para a largura e profundidade (cm) da lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães de acordo com a temperatura	20
Tabela 2 – Valores da média e desvio padrão para a impedância (Ω) do tecido em lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães de acordo com a temperatura	20
Tabela 3 – Largura e profundidade da lesão resultante de ablação por radiofrequência no rim de cães com injeção de adrenalina <i>versus</i> prostaglandina E1	22
Tabela 4 – Impedância tecidual em lesão resultante de ablação por radiofrequência no rim de cães recebendo injeções de adrenalina <i>versus</i> prostaglandina E1	23
Tabela 5 – Análise comparativa dos valores de largura, profundidade e impedância nos grupos lesão seca, adrenalina e prostaglandina E1	25

LISTA DE ABREVIATURAS

RF	radiofrequência
GA	Grupo A
GB	Grupo B
GC	Grupo C
NADH	adenina dinucleotídeo
HE	hematoxilina e eosina
COBEA	Colégio Brasileiro em Experimentação Animal

Lista de siglas e símbolos

cm	centímetro
°C	grau centígrado
p-valor	significância estatística
et al.	e colaboradores
Kg	kilograma
g	grama
mg	miligrama
min	minutos
mL	mililitro
±	desvio- padrão
Ω	impedância
mmHg	milímetros de mercúrio

Queiroz MVB. *Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência: estudo experimental sobre a temperatura ideal e o impacto de drogas vasoativas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 48p.

INTRODUÇÃO: Os tumores renais pequenos e localizados são hoje diagnosticados mais frequentemente graças ao uso mais intenso dos métodos de imagem, o que favorece técnicas de tratamento menos traumáticas e igualmente eficazes. Dentre as técnicas minimamente invasivas, uma alternativa atraente é a radiofrequência (RF) por ser eficiente, de baixo custo e fácil aplicação. **OBJETIVO:** Avaliar métodos de aprimoramento da aplicação da RF para promover lesão celular renal de forma mais eficiente, obtendo lesões maiores, utilizando diferentes temperaturas e, em seguida, administrar drogas vasoativas para comparar o tamanho das lesões. Objetivou-se avaliar também se há remanescência de células viáveis na área abrangida pela lesão. **MATERIAL E MÉTODO:** O estudo foi realizado na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008. Inicialmente, 16 cães (Grupo A) foram submetidos a RF no parênquima renal com diferentes temperaturas: 80, 90 e 100 graus centígrados. Para comparar os resultados, foi analisado o tamanho das lesões nas diferentes temperaturas por medida da profundidade e da largura, correlacionadas com a impedância. Em seguida, usando a temperatura de 90 °C, 14 cães foram submetidos a RF com injeção dos dois diferentes agentes vasoativos: como vasoconstritor, a adrenalina (Grupo B), *versus* a prostaglandina E1 (Grupo C) como vasodilatador. Após 14 dias, os animais foram submetidos a nefrectomia para avaliação das lesões e a sacrifício. **RESULTADOS:** Houve diferença estatisticamente significativa na profundidade ($p < 0,001$) e largura ($p < 0,001$) da lesão entre as três temperaturas (80, 90 e 100 °C), sendo que há um pico no tamanho das lesões renais na temperatura de 90 °C. Foi observada diferença estatisticamente significativa da impedância entre as

três temperaturas estudadas ($p < 0,001$), e se observou resultado mais favorável a 90 °C (menor impedância) e similar entre as temperaturas de 80 e 100 °C. A segunda etapa do estudo demonstrou que o uso da prostaglandina E1 resultou em lesões significativamente mais profundas e mais largas que o uso da adrenalina e também que a resistência tecidual foi menor com a prostaglandina E1. CONCLUSÕES: A temperatura de 90 °C foi mais eficiente para provocar destruição celular com a RF por produzir lesões mais extensas na largura e profundidade, quando comparada com as temperaturas de 80° e 100 °C ($p < 0,001$). A impedância também foi menor com 90 °C ($p < 0,001$). Observou-se que as lesões produzidas sem drogas não apresentaram diferença significativa comparado com o uso de prostaglandina E1. Porém, o uso de adrenalina promoveu lesões menores ($p < 0,001$) quando comparada com os dois outros grupos. Não foram observadas células viáveis na análise microscópica dentro dos limites atingidos pela RF em ambos os experimentos.

Palavras-chave: Neoplasias. Rim. Ablação por cateter de radiofrequencia. Laparoscopia.

Queiroz MVB. Percutaneous ablation of renal parenchyma by radiofrequency: experimental study on the ideal temperature and the impact of vasoactive drugs [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 48p.

INTRODUCTION: Small, localized renal tumors are diagnosed more frequently nowadays due to the more intense use of imaging methods, which favor less traumatic but equally efficacious treatment techniques. Among the minimally invasive techniques, an attractive alternative is that of radiofrequency (RF), as it is efficient, and easily applicable. **OBJECTIVE:** To assess methods for the improvement of the application of RF, for the more efficient promotion of the renal cell lesion, to obtain larger lesions, making use of various temperatures and then administering vasoactive drugs to compare the size of the lesions produced, and also to assess the existence of remaining viable cells in the area affected by the lesion. **MATERIAL AND METHOD:** The study was undertaken at the Urological Clinical Division of the Hospital das Clínicas of the Medical School of the University of São Paulo, between January 2005 and December 2008. Initially, 16 dogs (Group A) underwent RF of the renal parenchyma at various temperatures: 80, 90 and 100 degrees centigrade. For the comparison of the results, the size of the lesions at the various temperatures was analyzed by the measurement of their depth and width, correlated with the impedance. Then, using a temperature of 90 °C, 14 dogs were submitted to RF with an injection of one of the two different vasoactive agents: adrenaline, vasoconstrictor (Group B), versus with E1 prostaglandin, vasodilator (Group C). After 14 days, the animals underwent nephrectomy for the assessment of the lesions, and then were sacrificed. **RESULTS:** It was observed that, with the application of RF at the temperatures of 80, 90 and 100 °C, there was a statistically significant difference in the depth ($p < 0.001$) and width ($p < 0.001$) of the lesions as between the three temperatures, with a peak in the size of the renal lesions at 90 °C. A statistically significant difference in impedance was observed as between the three temperatures studied ($p < 0.001$), the most favorable

result occurring at 90 °C (least impedance) and similar ones occurring between the temperatures of 80 and 100 °C. The second phase of the study demonstrated that the use of the prostaglandin E1 gave rise to significantly deeper and wider lesions than did the use of adrenaline and also that the tissue resistance was less than with the prostaglandin E1. CONCLUSIONS: It was observed that the temperature of 90°C was more efficient in provoking cell destruction with RF as it produced more extensive lesions both in width and depth than those at the temperatures of 80° and 100 °C ($p < 0.001$). The impedance was also less at 90 °C ($p < 0.001$). It was observed that the lesions produced without drugs presented no significant difference with the use of prostaglandin. However, the use of adrenaline provoked smaller lesions ($p < 0.001$) than did the other two (technical) groups. No viable cells were observed by microscopic analysis within the limits attained by the RF, in either of the experiments.

Key words: Tumors. Kidney. Catheter ablation, radiofrequency. Laparoscopy.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer renal evoluiu desde a exérese total do rim acometido pelo tumor para exérese somente do tumor, preservando a parte sadia do órgão (nephrectomia parcial). Posteriormente, métodos minimamente invasivos, como a nephrectomia parcial laparoscópica, permitiram tratar os pacientes de modo menos doloroso e com recuperação mais rápida e com resultados oncológicos semelhantes. As pesquisas na área de novos métodos de tratamento ainda menos traumáticos (com menos dor e recuperação mais rápida) permitiram o desenvolvimento de técnicas como a crioterapia e a radiofrequência (RF).¹⁻⁵

A RF é utilizada na ablação de tecidos tumorais, com vários benefícios na comparação com a nephrectomia parcial do rim: taxa de complicação diminuída, tempo menor de recuperação, ausência de isquemia do órgão e possibilidade de tratamento por punção através da pele (percutânea) sob anestesia local e sedação. A RF consegue provocar necrose nas áreas onde é aplicada, eliminando as células neoplásicas por meio da hipertermia provocada pela corrente elétrica gerada pelo equipamento. Possíveis complicações ocorrem principalmente no seio renal e na via excretora, e são: hidronefrose por obstruçãoestenótica da junção ureteropielica, obstrução ureteral por coágulos,

dilatação de pólo superior, lesão térmica da pelve renal, trombose venosa e consequentes fístulas urinárias.^{4,6-16}

Se por um lado os estudos sobre a nefrectomia parcial já têm acompanhamentos de mais de 10 anos, comprovando sua eficácia no tratamento do câncer, os trabalhos investigativos sobre a ablação por RF se iniciaram mais recentemente.⁴ A média de sucesso no controle do câncer renal com RF aplicada a tumores pequenos, com acompanhamento de mais de 19 meses, é superior a 95%.^{4,17} Ainda assim, seu poder de eliminar células tumorais sem deixar remanescentes, ou seja, com ablação completa, verificada por exames anatomopatológicos dos espécimes e sem recorrência só pode ser verificado em estudos clínicos de mais longo prazo.⁴ Ainda há controvérsia quanto à sua eficiência no controle oncológico de longo prazo em séries clínicas, e encontra-se escasso material de pesquisa em animais para avaliar a eficiência da radiofrequência sobre o tecido renal.^{4,6}

A ação da RF ocorre por aquecimento do tecido através da passagem de corrente elétrica, de tal forma que promova destruição das células. Porém, a temperatura não pode ser demasiadamente elevada porque o tecido excessivamente carbonizado cria uma barreira de gás que obstrui a passagem da energia e limita a área de destruição celular aumentando a impedância tecidual (resistência tecidual à transferência de corrente) e, consequentemente, reduzindo a eficiência da RF.^{18,19} Apesar de a maioria dos protocolos utilizarem a temperatura de 105 °C por repetidos ciclos, a relação

temperatura/tempo para efetiva destruição celular e sua extensão ainda não estão padronizadas.²⁰

A RF seca é realizada com a introdução da agulha na lesão e acionamento do aparelho. Partindo-se do princípio de que a condutividade elétrica aumenta na presença de meio líquido, os pesquisadores passaram a introduzir soro fisiológico no momento do acionamento da RF, criando a modalidade “úmida” da ablação, com aumento da área de destruição celular, inicialmente em estudos no fígado²¹ e depois no rim.⁷ Se o objetivo é aumentar a área de necrose tecidual, resultando na ausência de células neoplásicas viáveis, a RF “úmida” torna-se um campo promissor de investigação e inspira a verificação do efeito com o uso de substâncias com diferentes propriedades biológicas. Já foram utilizados soro fisiológico hipertônico, ácido acético a 50% e etanol, com o objetivo de diminuir a impedância tecidual no local da ablação.⁷

Dois estudos utilizaram substâncias vasoativas por via sistêmica para reduzir a velocidade do fluxo sanguíneo e o aporte de nutrientes para o tumor. Os trabalhos utilizaram modelos tumorais VX2 em coelhos, ratos e camundongos e os estudos demonstraram que é possível aumentar as áreas de destruição tumoral por RF. No primeiro trabalho, publicado em 2004, os autores utilizaram ultrassom por Doppler para medir o fluxo sanguíneo para o tumor antes e após a injeção de trióxido de arsênico, halotano ou epinefrina. Quando verificada a redução do fluxo, era aplicada a RF. O aumento da destruição tumoral foi observado somente com trióxido de arsênico e halotano, e não com

epinefrina.²² No segundo trabalho, de 2006, realizado no mesmo centro da Harvard Medical School, foi utilizado o mesmo modelo tumoral e somente o quimioterápico trióxido de arsênico. O Doppler mostrou que o fluxo sanguíneo para o tumor também se reduziu significativamente com o uso da droga. Os autores explicam que o resfriamento do tecido provocado pela redução do fluxo tornou-o mais susceptível à necrose por coagulação. O diâmetro da área de necrose de coagulação foi maior nos tumores tratados com arsênico e RF do que naqueles tratados com RF exclusiva. O mecanismo pelo qual essa droga diminui a perfusão, no entanto, não foi ainda explicado, de acordo com os autores.²³

Além da redução da impedância verificada pelo uso das substâncias líquidas,⁷ drogas vasoconstritoras ou vasodilatadoras poderiam, teoricamente, aprimorar os resultados da ablação úmida ao permitir, além da redução da resistência tecidual, um concomitante aumento da temperatura local, contribuindo para a morte celular. Porém, na literatura, ainda não foi descrita a melhor temperatura *in vivo* para ablação do parênquima renal, levando-se em consideração a impedância do órgão. Além disso, na literatura não há referências de estudos com o uso de drogas que ajam no fluxo de sangue aplicados diretamente nos tecidos tratados.

O fluxo de sangue contínuo na área submetida à ablação por RF cria um mecanismo de troca de calor com a área exposta, esse fenômeno é denominado de drenagem de calor (*heat sink*).²⁴ Por esse mecanismo, os vasos tangenciais à ablação poderiam

“drenar” calor da região e diminuir a área de necrose, ocasionando a ablação incompleta da lesão tumoral.

As hipóteses deste estudo foram:

1) que haveria diferença entre as temperaturas de 80, 90 e 100 °C na ablação por RF no que diz respeito à extensão das lesões, e que assim se poderia identificar a melhor temperatura para ablação do parênquima renal no modelo animal, e 2) que o uso local de vasoconstritor (adrenalina) ou vasodilatador (prostaglandina E1) poderia interferir no processo de ablação por RF, resultando em maior área de morte celular que o procedimento de radioablação isolado.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo experimental controlado em cães foram:

- 1) definir as melhores condições de aplicação da radiofrequência (RF) na ablação de células renais, por meio da verificação das dimensões e características teciduais das lesões e no que diz respeito à temperatura ideal;
- 2) verificar o efeito do uso de substâncias com ação vasodilatadora ou vasoconstritora durante a aplicação de RF;
- 3) avaliar se há remanescência de células viáveis no tecido necrótico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo experimental prospectivo, realizado na Divisão de Clínica Urológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, desenvolvido no Biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o Laboratório de Investigação Médica 55, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com protocolo de pesquisa número 1078/04 (Anexo 1). Os animais foram tratados em conformidade com os artigos do Colégio Brasileiro em Experimentação Animal (COBEA), editado em junho de 1991.²⁵ Os cães foram submetidos aos procedimentos sob anestesia e foram sacrificados com injeção de cloreto de potássio também sob anestesia, de acordo com as normas do COBEA.

O estudo se dividiu em três partes: a primeira, utilizando amostra de 16 cães (Grupo A), para avaliar a temperatura mais eficiente para ablação, a segunda, com 14 animais (Grupos B e C), utilizando os parâmetros de temperatura e tempo verificados no primeiro experimento, para avaliar se a adição de duas drogas vasoativas teria influência nos resultados anátomo-patológicos, e a

terceira, em que os grupos recebendo as drogas vasoativas foram comparados com um controle, em que não foi feita injeção de substâncias.

Decidiu-se pela operação no rim direito dos animais pelo fato de que, no estudo piloto (operação inicial de um cão), em que se estabeleceram as normas para estudo, a aplicação de RF nos dois rins levou o animal a óbito por anúria. O rim direito foi escolhido pela facilidade de acesso cirúrgico. Em todos os braços do estudo, a RF foi aplicada sempre no rim direito, por facilidade técnica.

O estudo para avaliar a temperatura mais eficiente para destruição celular constou de 16 cães (*Canis lupus familiaris*), de mesmo porte. As temperaturas utilizadas foram de 80 °C, 90 °C e 100 °C em diferentes regiões do mesmo rim, sendo realizados ciclos de 10 minutos. A impedância (Ω) foi verificada no painel do aparelho.

O estudo sequencial para avaliação do efeito da injeção de substâncias vasoativas, capazes de interferir na dinâmica vascular do local da ablação durante a RF, constou de 14 animais. O fluxo de sangue contínuo na área submetida à ablação por RF cria um mecanismo de troca de calor com a área exposta, e esse fenômeno é denominado de drenagem de calor (*heat sink*).²⁴ Por esse mecanismo, os vasos tangenciais à ablação poderiam “drenar” calor da região e diminuir a área de necrose, ocasionando ablação incompleta da lesão tumoral.

Foram submetidos a ablação por RF dois subgrupos de sete animais, um (Grupo B) com cães também

submetidos à ablação, porém recebendo injeção de solução decimal de adrenalina, conforme descrito adiante, comparado com outro subgrupo (Grupo C), em que se utilizou injeção de prostaglandina E1.

Na terceira fase, realizou-se comparação dos resultados de Grupo B e Grupo C com o grupo de 16 cães (Grupo A) utilizados para o estudo da temperatura, considerando-se a temperatura ideal encontrada.

Os cães utilizados neste estudo eram todos provenientes do mesmo biotério, com peso variando entre 14 kg e 16 kg, sem raça definida, e de qualquer sexo. Para fins do estudo, foram acondicionados em baias individuais e operados no mesmo dia da chegada ao laboratório, sendo que estavam em jejum para serem submetidos à anestesia e à cirurgia.

3.1 Procedimento de radiofrequência

Os animais foram pesados e sedados antes do procedimento. Sob sedação, foram entubados para assistência ventilatória. Cada cão foi posicionado em decúbito lateral esquerdo. Foi feita incisão na região da cicatriz umbilical do animal seguida de punção com agulha de Veress, instalado o pneumo-peritôneo (12 mmHg) e confeccionado um portal de 10 mm para entrada da ótica da vídeo-

laparoscopia. Por meio da ótica, o rim foi localizado para que fosse realizado o procedimento de RF.

Foi utilizado o gerador de RF modelo 1500 do sistema Rita Medical System (Atlanta, EUA) e a RF foi aplicada com uma agulha Starburst XL de nove hastes (mesmo fabricante) para perfuração da cápsula renal (Figura 1). As hastes da agulha podem ser abertas em até 5 cm, porém neste estudo foi utilizada abertura de somente 2 cm após perfuração da cápsula.

Figura 1. Modelo da agulha do eletrodo Starburst XL, 9 array, Rita Medical Systems, Atlanta, GA

O procedimento utilizado em todos os cães foi o seguinte: a agulha foi introduzida através da pele até o rim, em sua região mais convexa, sob visão por vídeo-laparoscopia. No painel do aparelho, foram estabelecidos os valores desejados de temperatura e monitorização da impedância durante o procedimento de

radioablação. No primeiro experimento, as aplicações foram realizadas à temperatura de 80 °C, 90 °C e 100 °C comparativamente em diferentes regiões do rim (Figura 2), sendo realizados ciclos de 10 minutos. A impedância (Ω) foi registrada no painel do aparelho.

Figura 2. Método de punção renal para ablação percutânea por radiofrequência

No estudo sequencial ao primeiro, em que foi avaliado o uso de drogas vasoativas em um grupo de cães, a droga escolhida foi injetada através da mesma agulha de RF, porém imediatamente antes da aplicação da energia. Uma vez empurrado o êmbolo da agulha 2 cm adiante, ela se abriu em sua extremidade distal, permitindo a passagem da substância injetada. Posteriormente, no momento do acionamento do equipamento, as ondas de RF passaram por meio das hastes que se formaram à abertura da agulha, em diâmetro também de 2 cm. As drogas infundidas no parênquima renal foram 2 ml de solução decimal de adrenalina 1:1000 (1 ml diluído em 9 ml de água destilada) nos sete cães do Grupo B e prostaglandina E1 (1 ml ou 20 mcg) nos sete cães do Grupo C. Após a injeção da droga, foi realizado 1 ciclo de 10 minutos de RF, na temperatura de 90 graus centígrados, com potência de 100 watts. Os valores de impedância foram medidos e registrados durante a aplicação da RF.

3.2 Evolução, sacrifício e análise histológica

A incisão foi suturada com fio mononylon 3/0. Cada cão foi extubado após recuperação anestésica e, logo após, ficava em observação e era reconduzido à baia, recebia cuidados veterinários gerais e era alimentado (ração para cães e água à vontade).

Os animais foram observados por 14 dias no pós-operatório quanto à evolução clínica, hábito intestinal, diurese e estado geral. Passados os 14 dias do pós-operatório, os cães foram novamente anestesiados, com a mesma metodologia, e foi realizada nefrectomia por laparotomia. Foi feito inventário da cavidade abdominal (à procura de hematomas, urinomas etc.) e os cães foram então sacrificados, ainda sob ação anestésica.

Foi feita análise anatomopatológica das lesões: macroscopia (Figura 3), pesagem da peça e identificação. Foi seccionado o rim à altura da lesão produzida pela RF, medida sua largura e profundidade. O tamanho da lesão foi medido da seguinte forma:

- Largura: foi considerada a maior dimensão da lesão no sentido crânio-caudal do rim;
- Profundidade: era a maior medida no sentido ântero-posterior;
- Necrose: presença ou não de células consideradas viáveis à microscopia óptica pela coloração hematoxilina-eosina.

Figura 3. Rim canino com lesão necrótica resultante de aplicação de radiofrequência (seta azul: largura; seta amarela: profundidade)

Para identificar o maior diâmetro da lesão, foram realizados pelo menos três cortes paralelos no maior eixo.

A peça contendo tecido lesionado foi cortada com micrótomo e as lâminas confeccionadas foram coradas com hematoxilina-eosina. O material contendo a lesão foi colocado em bloco de parafina, as lâminas foram numeradas e analisadas em microscópio ótico para verificação da área de necrose de coagulação. O patologista que analisou as amostras não tinha conhecimento de qual técnica havia sido utilizada em cada caso.

O tecido submetido à RF foi analisado microscopicamente e os dados da análise histológica foram

registrados quanto às variáveis: profundidade, largura da lesão e a presença de células viáveis (vivas) na área submetida à ablação. A medida de impedância foi registrada e correlacionada com o tamanho das lesões.

3.3 Análise estatística

Inicialmente foram examinadas as distribuições das quatro variáveis analisadas: profundidade, largura, necrose e impedância. Os dados de largura, profundidade e impedância foram expressos como média, desvio padrão, valor mínimo e máximo, de acordo com a temperatura no Grupo A.

Verificou-se se as variáveis largura, profundidade e necrose celular tinham distribuição normal por meio o teste de normalidade de Shapiro-Wilk (p , respectivamente, de 0,44 e 0,99). A variável impedância não apresentou distribuição normal segundo esse teste ($p < 0,001$).

No caso da comparação com grupo controle, as variáveis largura e profundidade tiveram distribuição normal (p correspondente ao teste de normalidade da curtose = 0.86 e 0.14, respectivamente). Já a variável impedância não apresentou distribuição normal ($p = 0.002$).

Para comparar as distribuições das variáveis largura e profundidade segundo as drogas usadas (adrenalina ou prostaglandina E1), utilizou-se o teste t de Student para duas amostras independentes, precedido pelo teste de igualdade das variâncias (homocedasticidade). Para comparar as distribuições da variável impedância segundo os mesmos grupos, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A análise de tais dados foi realizada através da construção de um modelo de análise de variância (ANOVA) com medida repetida e as comparações foram realizadas com a construção de contrastes. Foi utilizada ANOVA para um fator, seguido de comparações múltiplas (método de Bonferroni).

Admitiu-se nível de significância estatística $p \leq 0,05$. A análise estatística foi realizada com uso do programa estatístico Stata (versão 9.0).

4 RESULTADOS

Houve homogeneidade entre os grupos de cães, quanto ao sexo e quanto ao peso dos animais, o que se refletiu também no peso do rim, que não variou de maneira significativa nos grupos de cães estudados ($p > 0,05$). Durante o período de 14 dias de observação após cada experimento, não houve complicações clínicas ou cirúrgicas entre os cães operados. Nenhum deles morreu antes do final do período do estudo e todos os rins puderam ser examinados adequadamente. Não havia hematoma, coleções ou urinomas no inventário da cavidade abdominal.

O primeiro experimento foi realizado com a intenção de se verificar a temperatura para melhor destruição celular. De acordo com o Gráfico 1, pode-se observar que há um pico nos valores da profundidade das lesões renais na temperatura de 90 °C e resultado similar dos valores de profundidade nas temperaturas de 80 e 100 °C. Foi observada diferença estatisticamente significante nos valores da profundidade nas três temperaturas ($p < 0,001$).

Gráfico 1. Perfil individual de profundidade da lesão de acordo com a temperatura

No Gráfico 2, pode-se observar que há um pico no valor da largura das lesões renais à temperatura de 90 °C e resultado foi similar nos valores da largura nas temperaturas de 80 °C e 100 °C. Observou-se diferença estatística significativa da largura da lesão nas três temperaturas ($p < 0,001$). De acordo com o Gráfico 3, houve resultado mais favorável com a temperatura de 90 °C (menor impedância) e similar entre as temperaturas de 80 e 100 °C. Foi observada diferença estatisticamente significativa comparando-se os valores da impedância entre as três temperaturas estudadas ($p < 0,001$).

Gráfico 2. Perfil individual da largura da lesão de acordo com a temperatura **Gráfico 3.** Perfil médio de impedância de acordo com a temperatura

As Tabelas 1 e 2 apresentam a média e o desvio padrão da largura, profundidade e impedância segundo a temperatura. Nelas se pode observar que, tanto para a largura como para profundidade, a maior média ocorreu na temperatura de 90 °C, enquanto para a impedância, a menor média ocorreu também com 90 °C.

Tabela 1 – Valores da média e desvio padrão para a largura e profundidade (cm) da lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães de acordo com a temperatura

	Temperatura (°C)		
	80	90	100
Largura	1,43 ± 0,32 (1,0 – 2,0)	1,94 ± 0,26 (1,0 – 2,0)	1,65 ± 0,38 (1,2 – 2,2)
Profundidade	1,34 ± 0,32 (1,0 – 2,0)	1,91 ± 0,31 (1,5 – 2,5)	1,67 ± 0,35 (1,0 – 2,1)

(p < 0,001)

Tabela 2 – Valores da média e desvio padrão para a impedância (Ω) do tecido em lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães de acordo com a temperatura

	Temperatura (°C)		
	80	90	100
Impedância	81,9 ± 7,3 (72 – 100)	73,8 ± 3,1 (70 – 81)	85,3 ± 6,3 (75 – 93)

(p < 0,001)

Uma vez que a temperatura de 90 °C demonstrou proporcionar os melhores resultados de destruição celular, o experimento seguinte foi iniciado utilizando-se esta temperatura de 90 °C em todos os procedimentos de radioablação. Nesse segundo experimento, não houve variação do número de cães machos ou fêmeas tratados com cada droga ($p > 0,999$), nem variação de peso entre eles, como previsto ($p = 0,620$). Essa homogeneidade do peso corpóreo mais uma vez refletiu-se no peso do rim, que não variou entre os grupos de cães que receberam adrenalina ou prostaglandina E1 ($p = 0,535$).

A Tabela 3 e os Gráficos 4 e 5 mostram que o uso da prostaglandina E1 resultou em lesões significativamente mais amplas ($p = 0,002$) e mais profundas que o uso da adrenalina ($p = 0,05$).

Tabela 3 – Largura e profundidade da lesão resultante de ablação por radiofrequência no rim de cães com injeção de adrenalina *versus* prostaglandina E1 (n = 14)

	Grupo B	Grupo C	
	Adrenalina	Prostaglandina E1	p
Largura (cm)			0,002*
Média	1,29	2,00	
Desvio padrão	± 0,30	± 0,38	
Mínimo – máximo	0,90 - 1,60	1,20 - 2,40	
Profundidade (cm)			0,05*
Média	1,40	1,94	
Desvio padrão	± 0,38	± 0,53	
Mínimo - máximo	0,80 - 1,80	1,20 - 2,50	

*p correspondente ao teste t de Student para duas amostras.

Gráfico 4. Comparação da profundidade (cm) da lesão resultante da ablação por radiofrequência em cães recebendo injeção de adrenalina *versus* prostaglandina E1

Gráfico 5. Comparação de largura (cm) de lesão produzida por ablação por radiofrequência em cães com injeção de adrenalina *versus* prostaglandina E1

A Tabela 4 e o Gráfico 6 mostram também que a resistência tecidual (ou seja, a impedância) foi menor ($p = 0,02$) com a injeção de prostaglandina E1, sendo que houve mínima variação da média de impedância com o uso da adrenalina.

Tabela 4 – Impedância tecidual em lesão resultante de ablação por radiofrequência no rim de cães recebendo injeções de adrenalina *versus* prostaglandina E1 ($n = 14$)

	Grupo B	Grupo C	
	Adrenalina	Prostaglandina E1	p
Impedância (Ω)			0,02*
Média	79,9	71,7	
Desvio padrão	$\pm 0,5$	$\pm 11,2$	
Mínimo - máximo	79,0 - 80,5	57,0 - 85,0	

*p correspondente ao teste de Mann-Whitney.

Gráfico 6. Comparação da impedância (Ω) da lesão resultante de ablação por radiofrequência em cães com injeção de adrenalina *versus* prostaglandina E1

A Tabela 5 e o Gráfico 7 analisam os Grupos B e C em comparação com o Grupo A, sem injeção de drogas. Eles mostram que há diferença significativa entre os três grupos quanto à largura das lesões (p correspondente à ANOVA < 0,001). A largura do Grupo A foi em média 0,65 cm maior que a do Grupo B, da adrenalina (p < 0,001) e a largura do Grupo da prostaglandina E1 (C) foi em média 0,71 cm maior que do Grupo adrenalina (p < 0,001). Não foi observada diferença significativa entre os Grupos prostaglandina E1 e lesão do Grupo sem drogas (A) (p > 0,99).

Tabela 5 – Análise comparativa dos valores de largura, profundidade e impedância nos grupos lesão seca, adrenalina e prostaglandina E1 (n = 30)

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
	n = 16	n = 7	n = 7	
Largura (cm)				
Média	1,94	1,29	2,00	
Desvio padrão	± 0,26	± 0,30	± 0,38	< 0,001*
Mediana	2,00	1,50	2,00	
Mínimo - máximo	1,40 - 2,20	0,90 - 1,60	1,20 - 2,40	
Profundidade (cm)				
Média	1,91	1,40	1,94	
Desvio padrão	± 0,31	± 0,38	± 0,53	0,02*
Mediana	1,85	1,50	2,00	
Mínimo - máximo	1,50 - 2,50	0,80 - 1,80	1,20 - 2,50	
Impedância (Ω)				
Média	75,3	79,9	71,7	
Desvio padrão	± 3,7	± 0,5	± 11,2	0,01
Mediana	73,5	80,0	77,5	
Mínimo - máximo	57,0 - 85,0	79,0 - 80,5	57,0 - 85,0	

*p correspondente ao teste de Mann-Whitney.

Gráfico 7. Análise comparativa dos valores de largura das lesões nos três grupos (n = 30)

O Gráfico 8 mostra que há diferença significativa entre os três grupos quanto à profundidade das lesões (p correspondente à ANOVA = 0,02), que no grupo lesão seca foi em média 0,51 cm maior que a do grupo adrenalina ($p = 0,02$). A profundidade do grupo prostaglandina E1 foi em média 0,54 cm maior que do grupo adrenalina ($p = 0,04$). Não foi observada diferença significativa entre os grupos prostaglandina e lesão seca ($p > 0,99$).

Gráfico 8. Profundidade das lesões nos três grupos (n = 30)

O exame anátomo-patológico revelou que, em todos os experimentos, todos os rins tratados tiveram necrose total de coagulação nas áreas submetidas à ablação por RF, sem ilhas de células viáveis como mostra o exemplo da Figura 4.

Figura 4. Microscopia tecidual de uma lesão produzida por radiofrequência mostrando área de necrose de coagulação (hematoxilina-eosina, 200 x)

5 DISCUSSÃO

A ablação por radiofrequência (RF) em massas renais já está difundida no armamentário terapêutico,⁴ pois é efetiva em causar destruição das células tumorais e é considerada como um procedimento minimamente invasivo, com baixa morbidade. Porém, é uma técnica ainda em evolução, carente de definição de parâmetros para melhora do procedimento e qualidade do tratamento a longo prazo.

As pesquisas em ablação por RF se iniciaram em fígado, sendo depois ampliadas para rim e pulmões. Os primeiros trabalhos em rim com acompanhamento de pelo menos um ano foram publicados a partir de 2004^{13,17,26,27} com mais de 94% de sucesso no controle do câncer renal, em tumores menores que 4 cm.⁴ Esses trabalhos utilizaram diferentes temperaturas para ablação, na maior parte das vezes baseados na faixa dos 105 °C, parâmetro utilizado no fígado.²⁰

O equipamento para ablação é um gerador de RF, que dispõe de eletrodo introduzido no tecido-alvo que produz corrente alternada de alta frequência. Essa corrente é transmitida através do tecido. A agitação iônica provocada pela corrente aquece o tecido, atingindo temperaturas suficientes para morte celular (necrose de coagulação). A homeostasia celular se mantém com temperaturas até 40 °C. Quando a temperatura sobe para 42 a 45 °C, a célula se torna mais susceptível a lesão por outros agentes, como quimioterapia e radiação.²⁸ O aumento da

temperatura para 46 °C, por 60 minutos, leva a lesão celular irreversível.²⁹ Elevando-se para 50 a 52 °C, o intervalo de tempo necessário para induzir citotoxicidade reduz-se para 4 a 6 minutos.³⁰ Entre 60 e 100 °C, ocorre indução praticamente instantânea de coagulação protéica, que frequentemente evolui para necrose de coagulação.³¹ Temperaturas maiores que 105 °C levam o tecido a ferver, vaporizar e carbonizar. Esta carbonização gera a formação de gás na periferia da lesão, restringindo a transmissão de energia. Desta forma a temperatura ideal foi estabelecida como entre 50 a 100 °C.³⁰

Em 2007, Walsh et al. conseguiram estabelecer uma temperatura ideal para morte do tumor renal em três diferentes tempos de exposição, porém em trabalho experimental *in vitro*, com cultura de células.³² A temperatura variava entre 55 e 65 °C. No entanto, nos tecidos dos órgãos, o calor se distribui de forma heterogênea. Em geral, há um maior aquecimento próximo a agulha e menor temperatura nos tecidos mais distantes, pois não há condutividade plena de calor até a periferia.³⁰

Recentemente, após a realização de estudos *in vitro*,³² um estudo experimental em cães demonstrou a melhor temperatura para a ablação de lesões no parênquima renal,⁶ sem a necessidade do uso de drogas sistêmicas. Nesse estudo, verificou-se que a melhor temperatura para ablação renal por RF é de 90 °C, pois essa temperatura manteve uma impedância mais baixa comparada com as outras temperaturas, melhorando a distribuição do calor no tecido e promovendo lesões maiores.⁶ A temperatura de 90 °C foi utilizada depois como padrão

de controle na comparação com os animais que receberam também injeção de adrenalina e prostaglandina E1.

Outro método, concorrente com a RF, é provocar a morte celular por congelamento, que gera a formação de cristais e a consequente desidratação da célula. Neste caso, portanto, é a temperatura baixa, e não alta, que produz o resultado clínico. Os equipamentos para crioablação utilizam nitrogênio líquido ou argônio que circula dentro de sondas (*probes*), produzindo gelo no tecido em contato com as agulhas. Sua eficácia na eliminação de tumores renais pequenos foi provada mais cedo do que a eficácia da RF, já que os trabalhos investigativos se iniciaram antes e seu uso clínico já está consagrado.³³ Entretanto, é procedimento que exige anestesia geral, diferentemente da ablação por RF, que pode ser realizada com anestesia local e sedação, o equipamento é grande e não portátil como o da RF, os *probes* são maiores e utilizados em maior número.

Recente metanálise comparando a crioablação com a RF no tratamento de tumores renais incluiu 47 estudos, representando 1.375 lesões tratadas. O estudo concluiu que o controle oncológico local e a taxa de re-tratamento foram melhores com a crioterapia. No entanto, nos trabalhos incluídos, 65% dos procedimentos de crioterapia foram realizados por via laparoscópica, e 92% das radioablações foram feitas por via percutânea.³⁴ Portanto, há que se ressaltar que a via laparoscópica permite um melhor posicionamento dos *probes*, enquanto pela via percutânea não há exame de imagem concomitante satisfatório que

sirva de guia. Neste estudo, conforme descrito, a punção renal foi realizada com a orientação vídeo-laparoscópica, que oferece maior precisão. Trabalho recentemente publicado com 243 tumores tratados com RF, com acompanhamento de 7,5 anos (média de 27 meses) demonstrou sucesso inicial com 97% de ablação em tumores de 2,4 cm, com queda para 93% após cinco anos.³⁵

A lesão produzida pela crioterapia (a bola de gelo) é facilmente visibilizada por ultra-sonografia,^{36,37} mas o mesmo exame não é capaz de fornecer uma boa imagem da lesão provocada por RF.^{36,37} Por ser um exame dinâmico, realizado em tempo real, a ultra-sonografia, ainda assim, poderá ser bastante utilizada em ablação por RF com a melhora do método.⁷ Um possível viés na avaliação da crioterapia é a dificuldade de localizar a lesão renal produzida pelo tratamento percutâneo, o que ficou evidente em outra metanálise, na qual se verificou que a eficácia da ablação tumoral renal por via percutânea é de 87%, significativamente mais baixa que a dos pacientes submetidos a cirurgias abertas ou laparoscópicas (94%) usando somente RF.³⁸ Porém, nas mãos de radiologistas experientes, a ultra-sonografia é um exame factível e poderá servir como guia durante o procedimento.³⁷ Avanços referentes à monitorização da lesão produzida durante a RF foram apresentados no Congresso Americano de Urologia (AUA 2010) com relação à modificação de 0,3-0,5 na unidade Hounsfield por grau centígrado.³⁹ Isso quer dizer que já é possível monitorizar, pela termometria não invasiva, através da tomografia computadorizada, a ablação tecidual.

O tratamento crioterápico é eficaz, porém de alto custo. Por exigir, na maioria das vezes, equipamento de laparoscopia, por si só já requer investimentos mais elevados que os da via percutânea.³⁴ A nefrectomia parcial vídeo-laparoscópica, que também concorre com a RF, tem custo significativamente maior que a RF.^{40,41} Justamente por sua viabilidade econômica e praticidade, a destruição ("queima") do tecido tumoral renal por RF é tema em que as pesquisas avançam rapidamente. Estabelecida a temperatura ideal para ablação por RF,⁶ a direção das investigações agora deve ser a do aprimoramento da técnica por meio do aumento e melhor controle da área da lesão atingida e a do melhor desfecho histológico.

A literatura indica limite de 3,7 cm como tamanho máximo dos tumores para ablação por RF, referindo que tumores acima desta medida, tratados por RF, têm aumento significativo do risco de tratamento incompleto, ou seja, de restarem células tumorais na periferia da lesão.⁴² A partir de então, técnicas para aprimoramento da RF têm sido estudadas.

Uma das chaves desse aprimoramento pode estar no estudo da impedância, ou seja, a resistência tecidual à transferência de corrente. A esse respeito, houve demonstração de que é possível melhorar a resistência (diminuindo a impedância), modificando-se a temperatura através do resfriamento do tecido imediatamente adjacente à sonda⁴³ e melhorando a condutividade elétrica com injeção de soro fisiológico em tecido hepático no momento do

acionamento da agulha de RF.^{21,44-46} Dessa maneira, calor mais uniforme é conseguido em toda a lesão, e não apenas próximo da agulha. Esse mesmo princípio do meio líquido atuando na homogeneização da temperatura foi posteriormente investigado no rim.⁴⁷ Recentemente, diferentes soluções líquidas também foram testadas em tecido renal porcino,⁷ com sucesso. Iniciou-se, assim, a linha de pesquisa em RF dita “úmida”, em oposição à RF sem injeção de substâncias.

A área de pesquisa da RF úmida era promissora quando do início do planejamento deste trabalho. Partindo do princípio de que a presença de circulação sanguínea interfere na condução elétrica e térmica na lesão renal, decidimos investigar se os efeitos histológicos da ablação por RF seriam modificados por drogas capazes de interferir na mecânica circulatória, e portanto na presença do líquido “sangue” na área da lesão a ser produzida. Assim, planejou-se comparar um fármaco vasoconstritor e outro vasodilatador no procedimento de ablação de lesão renal em cães. Realizou-se também a comparação da eficácia desse procedimento com a lesão “seca” à temperatura de 90 °C.

A adrenalina é uma substância capaz de provocar vasoconstrição. É utilizada junto a anestésicos locais para diminuir a absorção sistêmica desses fármacos. Seu poder vasoconstritor teria, hipoteticamente, uma ação benéfica na ablação por RF por reduzir o calibre dos vasos renais, permitindo uma melhor distribuição da corrente elétrica por todo o tumor e por todo o parênquima.^{48,49} Na primeira fase do estudo realizado com cães do mesmo porte,⁶ verificamos que, mesmo sem

injeção de substâncias, a ablação por RF é capaz de produzir necrose de coagulação no parênquima renal. Na segunda fase do estudo, testamos pela primeira vez o uso da adrenalina na ablação por RF, e esta também produziu adequada necrose de coagulação no tecido renal dos cães, sem ilhas de células viáveis no meio da lesão produzida por calor. No entanto, na terceira fase, verificou-se que, no grupo adrenalina, a lesão provocada pela RF foi menor que a do grupo com lesão "seca" e menor que a do grupo recebendo prostaglandina. Tal achado descarta a adrenalina como droga que possa ajudar a aumentar a lesão renal em tecido saudável de cães.

O uso de prostaglandina E1, por outro lado, revelou resultados promissores, inovadores e surpreendentes nessa linha de pesquisa. A largura ($p = 0.002$) e a profundidade ($p = 0,05$) das lesões renais neste estudo foram significativamente maiores no grupo de cães que receberam injeção local de prostaglandina E1. Em 2007, Friesenecker et al. publicaram estudo que fornece uma explicação fisiológica para este achado.⁵⁰ Os autores injetaram prostaglandina E1 endovenosa ($2,5 \mu\text{g/kg/minuto}$) em hamsters e mediram a disponibilidade de oxigênio na circulação e no tecido dos vasos antes e depois da injeção. Além da vasodilatação esperada, verificaram também aumento de até 50% de disponibilidade tecidual de oxigênio após o uso da droga.⁵⁰ O oxigênio, aumentado no tecido pela injeção de prostaglandina E1, faria também elevar a difusão térmica, na região do parênquima submetida a RF, potencializando o efeito da RF e ampliando a lesão. Na terceira fase do nosso estudo, a injeção de prostaglandina demonstrou resultados melhores

que a adrenalina quanto ao tamanho das lesões renais. Porém, não se conseguiu significância estatística na diferença entre o grupo recebendo prostaglandina e os cães com lesão sem drogas. Possivelmente o tamanho reduzido da amostra explique esse fenômeno.

No presente trabalho, a RF foi aplicada em células renais saudáveis, o que poderia ser uma crítica, já que o objetivo do desenvolvimento da técnica é o tratamento de lesões tumorais. Entretanto, destaca-se que as células tumorais são mais sensíveis a RF que células saudáveis.⁵¹

A aplicação de RF não é isenta de riscos. Entre as complicações potenciais da RF, destacam-se: o extravasamento urinário, hemorragias, hematúria, estenose de segmentos ureterais e junções uretero-piélicas, hematomas, infarto renal, implante tumoral na parede abdominal.⁵¹ No presente estudo, não foram observadas essas complicações nos animais estudados.

O método de análise histológica das células renais submetidas à ação da RF pode ser realizado com coloração por hematoxilina e eosina (HE) ou nicotinamida adenina dinucleotido (NADH). Para avaliação logo após aplicação da RF, a NADH é adequada para análise da destruição celular. Mas para análise tardia, o uso da HE é considerado mais apropriado.⁵² Além disso, alguns autores consideram a possibilidade de haver áreas com destruição incompleta e permanência de células tumorais viáveis na área submetida a RF por insuficiente calor.⁵² Para análise mais segura, aguardou-se período de 14

dias após a aplicação de RF para avaliação com HE da viabilidade celular e também extensão da lesão.⁵¹

6 CONCLUSÕES

1) Em conclusão, foi observado que a temperatura de 90 °C foi mais eficiente para provocar destruição celular com a RF por produzir lesões mais extensas na largura e profundidade, quando comparada com as temperaturas de 80° e 100 °C ($p < 0,001$). A impedância também foi menor com 90 °C ($p < 0,001$)

2) Observou-se que as lesões produzidas sem a aplicação de drogas não apresentaram diferença significativa em comparação com as lesões produzidas com o uso de prostaglandina. Porém, o uso de adrenalina promoveu lesões menores ($p < 0,001$) e menos profundas ($p = 0,05$) quando comparada com os dois outros grupos.

3) Não foram observadas células viáveis na análise microscópica dentro dos limites atingidos pela RF em ambos os experimentos.

7 REFERÊNCIAS

1. Vricella GJ, Ponsky LE, Cadeddu JA. Ablative technologies for urologic cancers. *Urol Clin North Am*. 2009;36:163-78, viii.
2. Pantuck AJ, Zisman A, Rauch MK, Belldegrun A. Incidental renal tumors. *Urology*. 2000;56:190-6.
3. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998;51:203-5.
4. Park S, Cadeddu JA. Outcomes of radiofrequency ablation for kidney cancer. *Cancer Control*. 2007;14:205-10.
5. Raman JD, Thomas J, Lucas SM, Bensalah K, Lotan Y, Trimmer C, et al. Radiofrequency ablation for T1a tumors in a solitary kidney: promising intermediate oncologic and renal function outcomes. *Can J Urol*. 2008;15:3980-5.
6. Queiroz M, Duarte R, Chan C, Saldanha L, Mitre A, Srougi M. Determination of the most efficient temperature for radiofrequency ablation of renal cells: a prospective study in dogs. *J Endourol*. 2009;23:313-6.

7. Rehman J, Landman J, Lee D, Venkatesh R, Bostwick DG, Sundaram C, et al. Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. *J Endourol.* 2004;18:83-104.
8. Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC. Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol.* 2002;168:2401-5.
9. Lehman DS, Landman J. Kidney cancer ablative therapy: indications and patient selection. *Curr Urol Rep.* 2008;9:34-43.
10. Carey RI, Leveillee RJ. First prize: direct real-time temperature monitoring for laparoscopic and CT-guided radiofrequency ablation of renal tumors between 3 and 5 cm. *J Endourol.* 2007;21:807-13.
11. Johnson DB, Saboorian MH, Duchene DA, Ogan K, Cadeddu JA. Nephrectomy after radiofrequency ablation-induced ureteropelvic junction obstruction: potential complication and long-term assessment of ablation adequacy. *Urology.* 2003;62:351-2.

12. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS, McDougal WS, Mueller PR. Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology*. 2003;226:417-24.
13. Hwang JJ, Walther MM, Pautler SE, Coleman JA, Hvizda J, Peterson J, et al. Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J Urol*. 2004;171:1814-8.
14. Mayo-Smith WW, Dupuy DE, Parikh PM, Pezzullo JA, Cronan JJ. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of solid renal masses: techniques and outcomes of 38 treatment sessions in 32 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180:1503-8.
15. Michaels MJ, Rhee HK, Mourtzinou AP, Summerhayes IC, Silverman ML, Libertino JA. Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation. *J Urol*. 2002;168:2406-9; discussion 2409-10.
16. Frisch L, Hol PK, Roy S, Mala T, Edwin B, Clausen OP et al. Experimental hepatic radiofrequency ablation using wet electrodes: electrode-to-vessel distance is a significant predictor for delayed portal vein thrombosis. *Eur Radiol*. 2006;16:1990-9.

17. Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, Lotan Y, Josephs S, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol.* 2006;20:569-73.
18. Bhowmick S, Swanlund DJ, Coad JE, Lulloff L, Hoey MF, Bischof JC. Evaluation of thermal therapy in a prostate cancer model using a wet electrode radiofrequency probe. *J Endourol.* 2001;15:629-40.
19. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, et al. Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology.* 1997;50:986-92; discussion 992-3.
20. McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol.* 1992;3:291-7.
21. Lee JM, Han JK, Kim SH, Han CJ, An SK, Lee JY, et al. Wet radio-frequency ablation using multiple electrodes: comparative study of bipolar versus monopolar modes in the bovine liver. *Eur J Radiol.* 2005;54:408-17.

22. Horkan C, Ahmed M, Liu Z, Gazelle GS, Solazzo SA, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation: Effect of pharmacologic modulation of hepatic and renal blood flow on coagulation diameter in a VX2 tumor model. *J Vasc Interv Radiol*. 2004;15:269-74.
23. Hines-Peralta A, Sukhatme V, Regan M, Signoretti S, Liu Z, Goldberg SN. Improved tumor destruction with arsenic trioxide and radiofrequency ablation in three animal models. *Radiology*. 2006;240:82-9.
24. Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(1):47-51.
25. Colégio Brasileiro em Experimentação Animal (Cobea). Princípios éticos na experimentação animal. São Paulo: Colégio Brasileiro em Experimentação Animal (Cobea); 1991.
26. McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol*. 2005;174:61-3.

27. Varkarakis IM, Allaf ME, Inagaki T, Bhayani SB, Chan DY, Su LM, et al. Percutaneous radio frequency ablation of renal masses: results at a 2-year mean followup. *J Urol*. 2005;174:456-60; discussion 460.
28. Seegenschmiedt MH, Brady LW, Sauer R. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects. *Am J Clin Oncol*. 1990;13:352-63.
29. Larson TR, Bostwick DG, Corica A. Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996;47:463-9.
30. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol*. 1996;3:212-8.
31. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Livraghi T, Tanabe KK, Hahn PF, et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1023-8.

32. Walsh LP, Anderson JK, Baker MR, Han B, Hsieh JT, Lotan Y, et al. In vitro assessment of the efficacy of thermal therapy in human renal cell carcinoma. *Urology*. 2007;70:380-4.
33. Bandi G, Hedican SP, Nakada SY. Current practice patterns in the use of ablation technology for the management of small renal masses at academic centers in the United States. *Urology*. 2008;71:113-7.
34. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer*. 2008;113:2671-80.
35. Tracy CR, Raman JD, Donnally C, Trimmer CK, Cadeddu JA. Durable oncologic outcomes after radiofrequency ablation: experience from treating 243 small renal masses over 7.5 years. *Cancer*. 2010;116:3135-42.
36. Meloni MF, Bertolotto M, Alberzoni C, Lazzaroni S, Filice C, Livraghi T, et al. Follow-up after percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: contrast-enhanced sonography versus contrast-enhanced CT or MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1233-8.

37. Veltri A, Garetto I, Pagano E, Tosetti I, Sacchetto P, Fava C. Percutaneous RF thermal ablation of renal tumors: is US guidance really less favorable than other imaging guidance techniques? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32:76-85.

38. Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1311-20.

39. Leveillee R, Salas N, Moore C, Zhang L, Peairs S, Gustafson D. Preliminary investigations of computed tomographic (ct) thermometry during percutaneous ct-guided radiofrequency ablation of renal tumors. [abstract 898]. In: AUA Annual Meeting Program Abstracts 29 May 2010 – 03 June 2010. The Journal of Urology. 2010;183:e351. Disponível em: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0022-5347/PIIS0022534710019105.pdf>. Acessado em 2010 (11 out).

40. Bensalah K, Zeltser I, Tuncel A, Cadeddu J, Lotan Y. Evaluation of costs and morbidity associated with laparoscopic radiofrequency ablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating small renal tumours. *BJU Int.* 2008;101:467-71.

41. Pandharipande PV, Gervais DA, Mueller PR, Hur C, Gazelle GS. Radiofrequency ablation versus nephron-sparing surgery for small unilateral renal cell carcinoma: cost-effectiveness analysis. *Radiology*. 2008;248:169-78.
42. Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:429-36.
43. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol*. 1998;9(1 Pt 1):101-11.
44. Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, Kruskal JB, Huertas JC, Halpern EF, et al. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology*. 2001;219:157-65.
45. Lee JM, Han JK, Kim SH, Lee JY, Park HS, Eo H, et al. Radiofrequency ablation in the liver using two cooled-wet electrodes in the bipolar mode. *Eur Radiol* 2005;15:2163-70.

46. Lee JM, Han JK, Kim SH, Shin KS, Lee JY, Park HS, et al. Comparison of wet radiofrequency ablation with dry radiofrequency ablation and radiofrequency ablation using hypertonic saline preinjection: ex vivo bovine liver. *Korean J Radiol.* 2004;5:258-65.
47. Tan BJ, El-Hakim A, Morgenstern N, Semerdzhiev Y, Smith A, Lee BR. Comparison of laparoscopic saline infused to dry radio frequency ablation of renal tissue: evolution of histological infarct in the porcine model. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):2007-12.
48. Rossi S, Garbagnati F, De Francesco I, Accocella F, Leonardi L, Quaretti P, et al. Relationship between the shape and size of radiofrequency induced thermal lesions and hepatic vascularization. *Tumori.* 1999;85:128-32.
49. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radio-frequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology.* 1998;209:761-7.
50. Friesenecker B, Tsai AG, Dünser MW, Martini J, Hasibeder W, Intaglietta M. Lowered microvascular vessel wall oxygen consumption augments tissue pO₂ during PgE₁-induced vasodilation. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:405-14.

51. Raj GV, Reddan DJ, Hoey MF, Polascik TJ. Management of small renal tumors with radiofrequency ablation. *Urology*. 2003;61:23-9.
52. Marcovich R, Aldana JP, Morgenstern N, Jacobson AI, Smith AD, Lee BR. Optimal lesion assessment following acute radio frequency ablation of porcine kidney: cellular viability or histopathology? *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1370-4.

Anexo 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 24.03.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1078/04**, intitulado: **"Ablação percutânea do parênquima renal por radiofrequência"** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Ricardo Jordão Duarte**

Pesquisador(a) Executante: **Dr. Marcus Vinicius Baptista Queiroz**

CAPPesq, 24 de Março de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br