

ANDRÉ MEIRELLES DOS SANTOS

**Análise do efeito do resfriamento da
via excretora durante termoablação
com radiofrequência em rim de porco**

Tese apresentada ao Departamento de Cirurgia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de doutor em
Ciências

Área de concentração: Urologia

Orientador: Prof. Dr. Lísias Nogueira Castilho

São Paulo
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, André Meirelles dos

Análise do efeito do resfriamento da via excretora durante termoablação com radiofrequência em rim de porco / André Meirelles dos Santos. -- São Paulo, 2005.

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

Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Urologia.

Orientador: Lísias Nogueira Castilho.

Descritores: 1.ABLAÇÃO POR CATÉTER/métodos 2.SUÍNOS 3.RIM/lesões
4.RESULTADO DE TRATAMENTO

USP/FM/SBD-027/05

Aos meus pais, **Ruy e Maria Lúcia**,
pelas oportunidades e pelos exemplos
que me proporcionaram.

À **Maricy** e ao **Rafael**,
pela paciência com um marido e um pai
um pouco distante,
absorto
na elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Lísias Nogueira Castilho, pelo estímulo e pelas condições que viabilizaram o projeto.

Ao Professor Doutor Giuseppe D'ippolito, pelas competentes sugestões que engrandeceram este experimento.

Ao Doutor Amílcar Castro de Mattos, médico patologista responsável pela análise anatomopatológica.

Aos alunos do sexto ano do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas Ricardo Stiegele Pires da Silva e Renato Almeida Rosa de Oliveira pela colaboração neste trabalho.

Aos Doutores Sérgio José Pieroni Santini, Luiz Eduardo Alves Ferretti, Cipriano da Cruz Formiga e Carlos Alberto dos Santos Júnior, médicos residentes de Urologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, pelo auxílio nas cirurgias realizadas.

Ao Senhor Juvenal Vieira de Assunção, biólogo do Laboratório de Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, pela ajuda valiosa e imprescindível.

Ao Senhor Walter Teixeira de Paula Filho, diretor-comercial da Medfast Implantes Especializados, pelo apoio incondicional desde o início do projeto.

Ao Professor Doutor Luís Maria Pinto, diretor do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, por permitir a utilização da estrutura de cirurgia experimental da universidade.

À Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, professores, funcionários, residentes e pacientes, a quem devo todo o meu aprendizado urológico.

Ao Senhor Marcus Vinícius do Carmo de Castro, pelo auxílio na análise estatística dos dados.

Às Senhoras Eide Gomes e Elisa Cruz, pela solicitude e disponibilidade.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de Andrade Lourenção Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP; 2004.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*, disponível em www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Ablação térmica.....	03
1.2 Estratégias para aumentar a energia aplicada.....	04
1.3 Técnica para ampliar a condução térmica	05
1.4 Meios para evitar a perda de calor	05
1.5 Ablação térmica e tratamentos complementares	06
1.6 Detalhes técnicos	07
1.7 Via de acesso.....	08
1.8 Radiofrequência e métodos de imagem.....	09
1.9 Radiofrequência e biópsia.....	11
1.10 Resultados clínicos	11
1.11 Complicações urológicas	14
2 OBJETIVOS	17
3 MÉTODOS	19
3.1 Autorização para uso de animais de experimentação	20
3.2 Animal de experimentação	20
3.3 Projeto-piloto	21
3.4 Anestesia.....	24
3.5 Procedimento cirúrgico.....	25
3.6 Controle da temperatura	27
3.7 Sacrifício.....	28
3.8 Análise estatística	29
4 RESULTADOS.....	30
4.1 Modelo animal	31
4.2 Parâmetros da radiofrequência	32
4.3 Estudo macroscópico	32
4.4 Estudo microscópico	35
4.5 Análise do urotélio.....	38
4.6 Pielografia ascendente bilateral	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÕES	50
7 ANEXOS	52
8 REFERÊNCIAS.....	59

Lista de Abreviaturas e Símbolos:

cm: centímetro

et al.: e outros

F: French (unidade de calibre)

h: hora

Hz: hertz

H & E: hematoxilina - eosina

kg: quilograma

MÁX.: Máximo

mg: miligrama

min: minuto

MÍN.: Mínimo

ml: mililitro

mm Hg: milímetro de mercúrio

NADH: nicotinamida adenina dinucleotídeo

NTA: Necrose Tubular Aguda

RF: radiofrequência

Rx: raios X

W: Watt

RESUMO

SANTOS AM. *Análise do efeito do resfriamento da via excretora, durante termoablação com radiofrequência em rim de porco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 71p.

A ablação de tumores renais com radiofrequência tem se tornado uma alternativa cada vez mais atraente dentro do arsenal de procedimentos minimamente invasivos. Uma das raras complicações desta forma de tratamento é a lesão térmica do urotélio, desencadeando fístulas urinárias, hidronefrose, estenose ureteral e estenose de junção ureteropiélica, em alguns casos, com necessidade de nefrectomia do órgão acometido. Em lesões hepáticas, ablação tumoral muito perto da via biliar pode evoluir com estenose, a menos que haja um resfriamento dos dutos biliares concomitante à aplicação da radiofrequência. Desta forma, o objetivo deste estudo foi o de propor um processo semelhante no trato urinário, comparando ablações renais próximas ao urotélio, com e sem irrigação do sistema coletor, com soro fisiológico a 2°C, analisando a integridade da via excretora e a eficácia da ablação. Métodos: Oito suínos do sexo feminino foram submetidos à laparotomia, com abertura da bexiga e cateterização de um dos meatos ureterais com cateter de duplo-lúmen, conforme sorteio realizado antes do início do procedimento. Foi realizada aplicação de radiofrequência com um ciclo de oito minutos, regulada para atingir uma temperatura média de 100°C e aplicada com uma agulha deflagrada com um centímetro de exposição, sendo produzida uma lesão superficial no terço médio do rim. O grau de profundidade da agulha foi monitorado pelo uso de ultra-som intra-operatório. No total, foram realizadas duas lesões em cada animal, uma no rim sem cateter ureteral, e outra em um rim exposto ao resfriamento da via excretora com soro fisiológico a 2°C, circulando a 30 ml/min. Os animais foram sacrificados no décimo-quarto dia de pós-operatório. Resultados: Os maiores diâmetros da lesão criada pela radiofrequência e o aspecto radiológico da via excretora, obtido por meio de pielografia ascendente bilateral, foram comparados e não houve diferença

significativa entre os rins tratados, estando ou não expostos ao resfriamento da via excretora. Conclusão: O resfriamento da via excretora durante ablação com radiofrequência não alterou a necrose de coagulação gerada, tampouco afetou a integridade da via excretora.

Descritores: 1.ABLAÇÃO POR CATETER/métodos 2.SUÍNOS 3.RIM/lesões
4.RESULTADO DE TRATAMENTO

SUMMARY

SANTOS AM. *Analysis of the cooling effect in the urinary system during renal radiofrequency thermoablation in pigs* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 71p.

Renal tumor ablation has become quite an attractive alternative among minimally invasive procedures. One of the few complications of this new technology is thermal damage to the urothelium, causing urinary fistula, hydronephrosis and ureteral and ureteropelvic junction obstruction. Some cases required a nephrectomy. In hepatic lesions, tumoral ablation near biliary ducts may cause stenosis, unless intraductal cooling of the main ducts is done simultaneously with radiofrequency ablation. This study proposed using a similar process in the urinary tract, comparing renal ablation near the urothelium, with and without cooling the collecting system with 2°C 0.9% saline, and analyzing the excretory ducts' integrity and the ablation efficiency. Methods: Eight female porcines were submitted to laparotomy and bladder opening, having one of the ureteral meatus catheterized with a double-lumen catheter according to a random selection made prior to the procedure. An eight minute radiofrequency cycle, planned to achieve a mean temperature of 100°C, was done using a needle with one centimeter of exposition, creating a superficial lesion in the renal cortex. The needle depth was monitored by ultrasound during surgery. Two lesions were made in each animal, one in a kidney without a catheter and the other in a kidney cooled with 2°C 0.9% saline circulating at 30 ml/ min. The pigs were put to death two weeks after the procedure. Results: The largest diameters were determined for each lesion and bilateral retrograde pielography was done to check the radiological aspect of the urinary ducts. No significant difference between the kidneys was observed, regardless of whether the urinary system had been cooled or not. Conclusion: Cooling the excretory ducts during radiofrequency ablation did not alter the coagulation necrosis, nor did it affect the integrity of the urinary collecting system.

Keywords: 1. CATHETER ABLATION 2.SWINES 3.KIDNEY

1. Introdução

O diagnóstico da neoplasia renal vem aumentando acentuadamente, graças aos avanços e à grande utilização dos métodos de imagem¹. Em tumores pequenos, a nefrectomia radical tem sido substituída pela nefrectomia parcial, tanto aberta como laparoscópica². Técnicas de ablação tumoral, que podem ser aplicadas por via percutânea, foram desenvolvidas para os casos nos quais a cirurgia está contra-indicada por falta de condições clínicas para suportar o procedimento e nos pacientes com perspectiva de desenvolver inúmeros tumores renais durante a vida, como na doença de Von Hippel-Lindau. Além disso, como o tumor de células renais apresenta crescimento lento, em torno de um a três milímetros por ano³, um procedimento menos invasivo é preferível em casos de insuficiência renal ou rim único, como o rim transplantado⁴, ou naquelas situações em que a expectativa de vida é limitada em função de comorbidades. Ademais, nos casos em que a ressecção não é possível o tratamento paliativo pode ser tentado por meio de ablação^{5,6}. Desta forma, a ablação de tumores renais com radiofrequência ou crioterapia⁷ tem se tornado uma alternativa cada vez mais atraente dentro do arsenal de procedimentos minimamente invasivos.

1.1 ABLAÇÃO TÉRMICA

O princípio da utilização da radiofrequência em medicina baseia-se na geração de calor para destruir células. Durante o procedimento, um eletrodo é introduzido no tecido-alvo e uma corrente alternada de alta frequência se move do eletrodo, através dos tecidos vizinhos, até a placa de retorno, gerando uma agitação iônica, pois os íons tentam acompanhar a mudança de direção da corrente alternada e terminam por aquecer o tecido⁸. Desta forma, é necessário compreender os efeitos da interação entre o calor e o tecido. A homeostasia celular se mantém com temperaturas de até 40 °C. Quando a temperatura sobe para 42 a 45 °C, a célula se torna mais suscetível à lesão por outros agentes, como quimioterapia e radiação⁹. O aumento da temperatura para 46 °C, por 60 minutos, leva a lesão celular irreversível¹⁰. Elevando-a para 50 a 52 °C, o intervalo de tempo necessário para induzir citotoxicidade reduz-se para 4 a 6 minutos¹¹. Entre 60 e 100 °C ocorre uma indução praticamente instantânea de coagulação protéica, que freqüentemente evolui para necrose de coagulação¹². Temperaturas maiores que 105 °C levam o tecido a ferver, vaporizar e carbonizar. Estas etapas, por sua vez, retardam a ablação, pois diminuem a transmissão de energia. Desta forma, a temperatura ideal de trabalho varia de 50 a 100 °C ao longo de todo o tecido a ser destruído¹¹. No entanto, o calor se distribui de forma heterogênea. Em geral, há um maior aquecimento próximo da agulha e menor temperatura nos tecidos mais distantes, pois não há condutividade plena do calor até a periferia¹¹. Além disso, a vaporização em temperaturas

extremas forma gás que funciona como um isolante térmico e aumenta a impedância do tecido, dificultando a propagação da corrente. Desta forma, uma agulha simples é capaz de produzir uma lesão máxima de 1,6 cm de diâmetro¹³.

1.2 ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A ENERGIA APLICADA

Na tentativa de aumentar a oferta de energia, é possível posicionar várias agulhas em diferentes posições. Entretanto, a sobreposição de várias ablações de maneira perfeita é uma estratégia demorada e difícil¹⁴. Este problema foi superado com o desenvolvimento de agulhas em formato de guarda-chuva, que permitem um diâmetro de coagulação maior, entre 3 e 5 cm de diâmetro e garantem uma melhor fixação do dispositivo durante o procedimento¹⁵. Outra estratégia é resfriar o tecido adjacente à agulha, pois a temperatura máxima é atingida no tecido que fica distante até 5 mm do eletrodo, o que aumenta sua impedância e dificulta a propagação do calor para os tecidos mais distantes¹⁶. Desta forma, as agulhas podem ser dotadas de um sistema de resfriamento interno, com dois lúmens, um para entrada de soro fisiológico a 0° C, e outro para retirada do líquido que se aqueceu, removendo o calor próximo do eletrodo¹⁷. Além disso, a radiofrequência pode ser aplicada de maneira pulsátil, em que o tecido próximo ao eletrodo se resfria mais do que a periferia. GOLDBERG *et al.* demonstraram em fígado de porco que, com o recurso de aplicação da RF em salvas, houve um ganho médio no tamanho da necrose tecidual da ordem de 2,1 cm \pm 0,2¹⁶.

1.3 TÉCNICA PARA AMPLIAR A CONDUÇÃO TÉRMICA

Com o intuito de aumentar a condutividade dos tecidos, alguns autores propõem a aplicação de solução salina antes ou concomitantemente à ablação com radiofrequência, pois o líquido é capaz de propagar o calor de forma mais rápida e levá-lo a áreas mais distantes. Além disso, os eletrólitos da solução aumentam a condutividade do tecido por aumentar o fluxo da corrente elétrica¹⁸. Habitualmente, utiliza-se solução salina hipertônica na velocidade de 1 ml/min, passando por dentro da agulha de radiofrequência, a qual, dependendo do fabricante, dispõe de uma via de acesso para este fim¹⁹.

1.4 MEIOS PARA EVITAR A PERDA DE CALOR

A redução da perda de calor é outro aspecto que pode ser manipulado para tentar aumentar a eficiência da ablação por radiofrequência^{20,21}. Um mecanismo de perda de calor é por convecção, em que o sangue é aquecido ao passar pela área de ablação e dissipa a energia térmica, principalmente no rim, com um fluxo sanguíneo quatro vezes maior que o do fígado²². CORWIN *et al.*²³ compararam o efeito da radiofrequência em rins de porco, com e sem clampeamento do hilo renal, e observaram lesões maiores, em torno de 0,5 a 1 cm, nos casos em que a perfusão estava reduzida. No entanto, esta manobra é arriscada, pois a isquemia pode lesar o tecido e comprometer a função renal. Outro recurso seria a redução do fluxo

sangüíneo dos vasos neoplásicos, utilizando agentes farmacológicos como o trióxido arsênico, uma droga quimioterápica com potente ação antivasular em tecido tumoral²⁴. HORKAN *et al.*²⁵ aumentaram o diâmetro de coagulação de tumores experimentais implantados em coelhos, empregando esta substância 60 minutos antes da lesão térmica. Além disso, SMITH *et al.*²⁶, realizando ablações em fígado de porco por via laparoscópica, com diferentes pressões de pneumoperitônio, variando de 2 a 24 mm Hg, concluíram que o aumento da pressão do pneumoperitônio reduz a perfusão hepática, criando lesões maiores. Desta forma, o aumento da pressão intra-abdominal, durante ablação guiada por laparoscopia, pode potencializar a eficácia da RF ao diminuir o fluxo sangüíneo renal.

1.5 ABLAÇÃO TÉRMICA E TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

A radiofrequência também pode ser aplicada em associação com a quimioterapia, como demonstraram GOLDBERG *et al.*, administrando doxorrubicina 24 horas antes da ablação por RF, obtendo 25 a 30% de aumento na coagulação de tumores hepáticos de 10 pacientes²⁷. Provavelmente, mudanças na permeabilidade vascular de tecidos expostos a lesões térmicas subletais permitem maior penetração do agente quimioterápico²⁸.

1.6 DETALHES TÉCNICOS

Ainda não existe uma padronização universal na forma de aplicação desta energia, existindo diferentes tipos de geradores e agulhas de RF. Nos Estados Unidos da América, são três empresas que comercializam este produto, cada qual com seu exclusivo design de eletrodo e algoritmo próprio de ablação. Alguns se baseiam na temperatura e outros na impedância do tecido para definir o momento ideal para interromper a ablação. Apesar das diferenças, esses três sistemas alcançam resultados semelhantes nos estudos clínicos^{29,30}, provavelmente porque as influências das propriedades elétricas do tecido e a biologia tumoral são mais importantes que a tecnologia empregada³¹. Os eletrodos podem ser únicos ou em forma de guarda-chuva, com vários arcos saindo de uma mesma agulha, o que permite uma lesão de coagulação maior.

Existe um grupo de eletrodos bipolares, nos quais o calor é gerado não só pelo eletrodo ativo, como também pela agulha de retorno, gerando uma lesão elipsóide. Desta forma, não carecem de placas de retorno e os riscos de queimadura na pele são menores. No entanto, o eixo transversal da elipse ainda é muito curto, restringindo a área de coagulação³².

1.7 VIA DE ACESSO

O órgão a ser tratado por RF pode ser acessado por laparotomia, laparoscopia ou via percutânea, sendo esta última mais barata e menos agressiva, podendo ser realizada sob anestesia local e sedação³³. A vantagem da ablação por laparotomia ou laparoscopia, realizada com o auxílio de um aparelho de ultra-som intra-operatório, é a possibilidade de visualização direta do tumor e o achado de possíveis lesões tumorais concomitantes. Além disso, estas abordagens permitem acesso ao pedículo vascular, o qual, eventualmente, pode ser controlado. A gordura perirrenal pode ser, ainda, retirada quando houver dúvida quanto à extensão extracapsular da neoplasia, apesar de que 80% dos tumores incidentais são intracapsulares, sem contato com a fásia renal³⁴.

Tumores na face posterior do rim são bem acessíveis por via percutânea, mas os localizados na face anterior e muito próximos de estruturas vizinhas podem ser abordados por via laparoscópica. A via aberta é uma boa opção para tumores múltiplos, em que alguns são ressecados e outros destruídos pela RF³⁵.

Alguns autores preocupados em aumentar a segurança do acesso percutâneo, de modo a evitar a lesão de órgãos adjacentes ao rim durante ablação com RF, propõem a insuflação de gás carbônico no espaço perirrenal ou a inserção de balões na mesma região antes da ablação térmica³⁶.

1.8 RADIOFREQUÊNCIA E MÉTODOS DE IMAGEM

O exame de imagem é ferramenta essencial para o sucesso do tratamento por RF, não apenas para fazer o diagnóstico inicial e caracterizar a neoplasia, mas, principalmente, para auxiliar na identificação da lesão-alvo e orientar a introdução da agulha no local correto, além de monitorar a região tratada durante o seguimento. No tratamento percutâneo podem ser utilizadas ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, dependendo da preferência do operador³³. A ultra-sonografia tem a vantagem de ser a de menor custo, portátil, e permite visibilizar a agulha em tempo real³⁷. O emprego da ressonância magnética permite a melhor definição do plano de clivagem entre o tumor e o tecido normal, porém tem alto custo e necessita de eletrodos especiais, que possam ser utilizados na presença de um campo magnético. A tomografia computadorizada também permite boa identificação do tumor, sendo, muitas vezes, empregada junto com a ultra-sonografia³⁷.

O controle de imagem durante o procedimento é fundamental para evitar lesões de órgãos vizinhos ou mesmo uma ablação incompleta. Infelizmente, ainda não existe um método de imagem que cumpra este papel de forma adequada. Na ultra-sonografia os focos hiperecogênicos próximos à ponta da agulha representam microbolhas de gás, que variam bastante em tamanho, forma e contorno e, freqüentemente, desaparecem após uma hora de ablação e não representam o tecido coagulado. Além disso, a hiperecogenicidade pode dificultar a identificação da agulha e seu eventual reposicionamento³⁸.

A tomografia computadorizada é um bom método para avaliar o impacto da RF. Lesões bem tratadas aparecem hipoatenuantes, sem captação de contraste. Um halo periférico com captação de contraste, freqüentemente, é encontrado nos primeiros seis meses após a ablação, porém não deve ser considerado como falha terapêutica, pois estudos clínicos e experimentais demonstraram que se trata de uma reação inflamatória em resposta à lesão térmica³⁷. Uma borda irregular, mais espessa, que capta contraste, é o aspecto mais comum da ablação incompleta³⁷.

RENDON *et al.*³⁹ questionam a tomografia como método capaz de avaliar a eficácia da RF, pois ao analisarem um grupo de seis pacientes que foram submetidos à ablação percutânea de tumor renal sete dias antes de nefrectomia aberta, detectaram que três deles apresentavam, no estudo anatomopatológico, células tumorais viáveis na periferia, embora a tomografia não mostrasse realce de contraste em dois pacientes. Entretanto, nesse trabalho, as lesões foram analisadas após serem coradas apenas com hematoxilina-eosina. MARCOVICH *et al.*⁴⁰ demonstraram que, para estudar a eficácia da ablação em peças cirúrgicas retiradas imediatamente após o procedimento, o ideal é corar as lâminas com nicotinamida adenina dinucleotídio (NADH) diaforase. A atividade desta enzima, envolvida no ciclo de Krebs, cessa imediatamente após a morte celular⁴¹. Desta maneira, pode-se avaliar a viabilidade celular do ponto de vista metabólico e definir se células morfológicamente íntegras são realmente viáveis.

1.9 RADIOFREQUÊNCIA E BIÓPSIA

A biópsia percutânea imediata ou tardia após ablação térmica não é utilizada de forma rotineira, pois muitas vezes o material obtido não representa a área de interesse. LECHEVALLIER *et al.*⁴² demonstraram apenas 63% de acurácia para biópsias de lesões sólidas renais menores que 3 cm. DECHET *et al.*⁴³ demonstraram muitas falhas, mesmo em biópsias realizadas durante nefrectomia aberta. Além do que, como os casos de ablação incompleta ou recidiva são na periferia da lesão, a agulha de biópsia deve ser milimetricamente posicionada nesta região, o que dificulta ainda mais a amostragem correta.

1.10 RESULTADOS CLÍNICOS

A maior casuística de ablação de tumor renal por RF publicada até o momento envolve 64 neoplasias, das quais 96,8% não apresentaram realce de contraste na tomografia de controle com seguimento médio de 13,7 meses³⁰. GERVAIS *et al.*³ trataram 42 tumores (tamanho médio de 3,2 cm) em 34 pacientes, sendo que, em 85,7% dos casos, não houve evidência de tumor residual ou recidiva nos exames de controle. MAYO - SMITH *et al.*⁴⁴ fizeram ablação percutânea de tumores renais em 32 pacientes e, após seguimento de 9 meses, 97% não apresentaram realce de contraste na tomografia e as complicações foram mínimas, porém tumores maiores necessitaram de duas sessões. MATLAGA *et al.*⁴⁵ analisaram 10 pacientes

com tumores renais (tamanho médio de 3,2 cm) tratados com ablação por RF, seguida de excisão cirúrgica no mesmo ato operatório, sendo que o tumor foi completamente destruído em oito casos — ressalta-se que uma das falhas ocorreu em um paciente com um tumor de 8 cm, o qual, certamente, não era um bom candidato à ablação com RF. MCGOVERN *et al.*⁴⁶ registraram 83% (15 em 18 casos) de completa resposta radiológica em tumores submetidos à ablação percutânea por RF, em seguimentos de até três anos. As três falhas que ocorreram eram em casos com tumores maiores do que 4 cm, localizados próximos ao seio renal. FARRELL *et al.*⁴⁷ trataram 35 tumores em 20 pacientes, a maioria por via percutânea. Após acompanhamento por nove meses, não foi visto tumor residual ou recorrente. PAVLOVICH *et al.*⁴⁸, acompanhando 24 tumores em 21 pacientes, identificaram realce de contraste após ablação em cinco casos. BAERE *et al.*⁴⁹, após tratamento percutâneo de cinco tumores renais de 3 a 4 cm de diâmetro, evidenciaram sucesso radiológico em todos os casos, com seguimento médio de nove meses. MIAO YI *et al.*⁸, estudando tumor implantado em rim de coelho, obtiveram 83% de cura após tratamento com RF, pois os animais sobreviveram mais de seis meses sem qualquer evidência de recidiva tumoral, considerado critério de erradicação absoluta para este tipo de neoplasia.

Por outro lado, RENDON *et al.*³⁹ relataram a presença de 5 a 10% de tumor residual viável em sete de onze tumores tratados por RF. Entretanto, utilizaram um gerador mais antigo, de potência menor, e uma agulha “Radiotherapeutics”¹, que exige um posicionamento mais difícil, pois a ponta

¹ Boston Scientific Corporation, Navik, MA, USA

da agulha deve ficar exatamente no centro da lesão, caso contrário pode gerar ablações incompletas. Além disso, o resultado da avaliação anatomopatológica é questionável, uma vez que se utilizou apenas hematoxilina-eosina como corante. MICHAELS *et al.*⁵⁰, analisando 20 tumores em 15 pacientes tratados por ablação imediatamente antes de ressecção cirúrgica, mostraram a presença de células tumorais viáveis na maioria dos casos, confirmada com o emprego do NADH. Porém, analisando o aspecto histológico da lesão tratada por radiofreqüência ao longo do tempo, vários trabalhos em rins de animais e seres humanos mostram uma lesão em cunha, quando analisada dias ou meses após o tratamento^{51,52}. Acredita-se que isto ocorre em virtude de lesão vascular pela radiofreqüência, seguida de necrose isquêmica do território à jusante. Desta forma, o efeito da ablação por radiofreqüência não se encerra com o término do procedimento. Dados em porcos sugerem que a lesão muda ao longo do tempo, ocorrendo degeneração nuclear e resposta inflamatória 30 dias após a ablação. Cicatrização, com reabsorção de áreas necróticas, acontece até 90 dias após o tratatamento⁵³.

ZAGORIA *et al.*⁵⁴, após analisarem os resultados de 27 ablações, concluíram que o sucesso do procedimento depende principalmente do tamanho do tumor. A localização, o aspecto histológico e a presença de doenças renais concomitantes interferem pouco nos resultados.

Em relação a complicações, as áreas de hipoperfusão nas margens da lesão criada pela radiofreqüência poderiam, teoricamente, aumentar a secreção de renina, desencadeando hipertensão arterial. No entanto, analisando a pressão arterial de 25 pacientes com tumores renais tratados

com ablação por radiofreqüência, BROOKE *et al.*⁵⁵ concluíram que nenhum paciente desencadeou hipertensão ou piorou da hipertensão pré-existente.

Além dos riscos habituais de punções percutâneas com agulha — como sangramento, infecção, implante tumoral e pneumotórax — o risco de queimadura no local da placa de retorno é específico do tratamento com RF. A corrente elétrica sai do eletrodo e percorre o tecido rumo às placas de retorno, as quais devem ficar em contato com amplas áreas de pele, sem pêlos, com uma interface de gel, e ficar o mais distante possível do eletrodo para dispersar o calor⁵⁶. Outra complicação possível da ablação percutânea é a lesão do plexo lombar, o qual tem estreita relação com o músculo psoas. FARRELL *et al.*⁴⁷ descreveram queixas de dor lombar após o procedimento em 15% dos pacientes. Desta forma, é aconselhável evitar o aquecimento desta área durante a ablação. Recentemente, em um estudo multicêntrico, analisando 133 ablações por RF, foram relatadas apenas 8,2% de complicações⁵⁷.

1.11 COMPLICAÇÕES UROLÓGICAS

Da análise minuciosa da literatura, destacam-se algumas complicações urológicas pela lesão térmica do urotélio. JOHNSON *et al.*⁵⁸, dentro de um grupo de 42 casos de tumores renais tratados por radiofreqüência, descreveram o caso de um paciente de 51 anos, com tumor de 2,3 cm, exofítico, em terço médio de rim direito, tratado por meio de ablação sob visão laparoscópica. Evoluiu com hidronefrose por obstrução da junção ureteropielica, seguida de progressiva perda de função, culminando em

nefrectomia onze meses após a ablação. GERVAIS *et al.*³, após ablação de 42 tumores em 34 pacientes, descreveram um caso de estenose ureteral e outro de obstrução ureteral por coágulos, ambos tratados conservadoramente por meio de cateter duplo-jota. MICHAELS *et al.*⁵⁰ trataram 15 pacientes com 20 tumores renais por meio de ablação com radiofrequência por via aberta, seguida de nefrectomia parcial no mesmo ato operatório. Um dos casos desenvolveu uma lesão térmica da pelve renal, resultando em obstrução de junção ureteropielíca, solucionada por meio de pieloplastia. HWANG *et al.*²² fizeram ablações em 24 tumores de 17 pacientes. Um deles, que apresentava o tumor adjacente ao ureter, desenvolveu estenose de junção ureteropielíca assintomática, submetido à pieloplastia nove meses após a ablação laparoscópica. MAYO-SMITH *et al.*⁴⁴, analisando os resultados de 38 ablações de tumores renais, descreveram um caso de dilatação de pólo superior detectada em uma tomografia de controle dois meses após o procedimento, provavelmente em virtude de estenose infundibular induzida pelo calor. CROWLEY *et al.*⁵¹, comparando a ablação de tecido renal normal em sete porcos, notaram fratura renal no pólo inferior de um dos animais, seguida de formação de uma coleção urinária na tomografia de controle, e constataram hidronefrose em outro. GETTMAN *et al.*²⁹ analisaram diferentes tipos de geradores de radiofrequência em sete porcos. Um dos animais apresentou moderada hidronefrose 24 horas após o procedimento guiado por laparoscopia, provavelmente em decorrência de lesão ureteral. REHMAN *et al.*¹⁹, comparando diferentes formas de destruição de tecido renal, fizeram 18 lesões em cinco porcos, guiadas por laparoscopia e protegidas por

compressas, mesmo assim um dos animais desenvolveu uma coleção urinária. MIAO *et al.*⁸, testando a ablação por radiofrequência, de tumor experimental implantado em rins de 12 coelhos, aplicada sob inspeção visual e palpação manual, notaram abscesso perirrenal em um dos casos, em virtude de fístula urinária. Ou seja, apesar de pouco freqüente, independentemente da via de acesso, as lesões de urotélio acontecem tanto nos casos clínicos como nos estudos experimentais, principalmente em ablações próximas do seio renal e da via excretora³, as quais representam 12,5% dos casos de tumores com até 4 cm de diâmetro⁵⁹.

Em lesões hepáticas, a ablação tumoral muito perto da via biliar pode promover estenoses, tanto que a literatura contra-indica a ablação de tumores situados a menos de 15 a 20 mm das vias biliares⁶⁰. Por conseguinte, DOMINIQUE *et al.* propuseram o resfriamento dos dutos biliares com Ringer Lactato a 4 °C, concomitante à aplicação da radiofrequência, em 13 casos de tumores próximos à via biliar, evitando estenose em 12 pacientes⁶⁰. Não se conhece o impacto do resfriamento do sistema coletor urinário em ablações renais próximas ao urotélio. Teoricamente, pode proteger a via excretora, evitando complicações. Por outro lado, existe a preocupação de que a ablação seja incompleta.

2. Objetivos

Comparar ablações renais próximas ao urotélio, com e sem irrigação do sistema coletor, com soro fisiológico resfriado a 2 °C; verificar, por meio de pielografia ascendente bilateral e exame anatomopatológico, se o resfriamento pode assegurar a integridade da via excretora, evitando estenoses ou fístulas causadas pelo calor.

Além disso, por meio de estudo anatomopatológico, definir se o frio pode interferir na necrose de coagulação gerada pela RF, criando lesões de tamanhos menores, comprometendo a destruição completa do tecido renal.

3. Métodos

3.1 AUTORIZAÇÃO PARA USO DE ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Todos os procedimentos experimentais foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Vida da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, analisados e aprovados, conforme atesta o protocolo **041/03**.

Os animais foram tratados em conformidade com os artigos do Colégio Brasileiro em Experimentação Animal - (COBEA), editado em junho de 1991.

3.2 ANIMAL DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados oito suínos do sexo feminino, hígidos, da raça “Large White”, de criadouro vistoriado, com idade variando de 54 a 62 dias de vida, pesando de 15,5 a 26 kg, locados em baias específicas no LTOCE, Laboratório de Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental, pertencente à Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Os animais chegaram 48 horas antes do procedimento, para que se recuperassem do estresse do transporte. Foram alojados em baias individuais com aproximadamente dez metros quadrados de área útil, sendo uma parte coberta e outra exposta ao sol, com ração para suínos (Leitoncina Nuvital – Purina)¹ e água à vontade.

¹ Purina® Nestlé Ltda

3.3 PROJETO-PILOTO

Durante a fase de maturação e desenvolvimento do método do projeto foram utilizados seis porcos. O primeiro era macho e foi operado com o intuito de checar a viabilidade técnica do procedimento. No entanto, a uretra masculina se alonga até a cicatriz umbilical, dificultando a laparotomia mediana. Desta forma, optou-se por trabalhar com animais do sexo feminino. A bexiga do porco é bastante volumosa, quando cheia, e se situa essencialmente na cavidade abdominal, facilitando bastante sua dissecação. O ureter é mais sinuoso em relação ao do ser humano, porém, com auxílio de fio guia hidrofílico associado à manipulação direta do ureter, o cateter de duplo-lúmen de 7 F progride facilmente até a pelve renal. Inicialmente, o sistema de irrigação foi tentado com o auxílio de uma bomba de infusão. Entretanto, a velocidade máxima permitida (500 ml/h) era muito baixa. Além disso, qualquer oscilação do fluxo decorrente da manipulação do cateter desligava o aparelho. Desta forma, optou-se por manter o soro gelado 60 cm acima do nível da mesa de operação, envolto por um esfigmomanômetro com pressão média de 150 mm Hg. Desta forma, conseguiu-se obter um fluxo médio de 30 ml/min. O soro permaneceu no congelador na véspera do procedimento, sendo de lá retirado duas horas antes da ablação. Quanto ao manejo do aparelho de ultra-som intra-operatório, o primeiro porco foi operado com o auxílio de um médico radiologista. A partir do segundo animal, o próprio cirurgião, já familiarizado com as imagens, responsabilizou-se pelo controle ultra-sonográfico durante a introdução da agulha de radiofrequência. O controle da temperatura corpórea é facilmente obtido com

a colocação de um termômetro convencional no reto do animal. Foi cogitado medir a temperatura do parênquima renal através de agulhas no córtex renal, porém este recurso poderia causar lesão no urotélio, gerando fístulas ou estenoses. Assim sendo, optou-se por analisar as temperaturas que a própria agulha de RF registra continuamente, uma vez que, das nove hastes retráteis do eletrodo, cinco delas têm sensores de temperatura nas pontas. As temperaturas de número um a quatro são captadas pelas hastes periféricas, enquanto o termômetro número cinco fica na haste central. Além disso, o gerador mostra, continuamente, a impedância do sistema e a potência necessária para atingir a temperatura de ablação pré-estabelecida. Foi utilizado um gerador de radiofrequência que utiliza a temperatura do tecido como parâmetro de controle da ablação (modelo 1500, RITA Medical Systems, Mountain View, Califórnia). Não houve nenhum motivo especial para esta escolha, exceto pela disponibilidade do aparelho. O trabalho poderia, em tese, ser perfeitamente realizado com outros tipos de geradores.

O eletrodo de RF utilizado possibilita a exposição gradual das hastes, criando lesões que variam de 2 a 5 cm de diâmetro. Em dois animais, com a agulha aberta o suficiente para criar uma lesão com 2 cm de diâmetro, houve uma necrose extensa. Ambos os porcos apresentaram extravasamento de contraste na pielografia, um deles tinha o ureter resfriado, o outro não. Como houve uma dúvida sobre se a causa da fístula foi a lesão térmica ou a lesão mecânica da agulha que se exteriorizou pelo parênquima, optou-se por diminuir o tamanho da lesão. Desta forma, padronizou-se a abertura da agulha em 1 cm, de maneira que todas as hastes do eletrodo permanecessem dentro do parênquima renal. Em relação

à profundidade da lesão, optou-se por tangenciar os cálices. Foi definida a espessura do córtex renal, analisando a média da distância entre a cápsula renal e o cálice mais próximo, no terço médio, de oito rins do grupo piloto, cujo valor foi de 12,1 mm ($\pm 0,94$). Assim sendo, introduziu-se o eletrodo 5 mm no parênquima renal, entrando em um ângulo de trinta graus em relação ao eixo longitudinal do rim. Nesta posição foram exteriorizadas as hastes do eletrodo, de maneira que o maior diâmetro entre elas ficasse restrito ao córtex renal (Figura 1). Além dessa sistematização, o processo de locação do eletrodo e abertura das hastes foi monitorado, em tempo real, pelo ultrassom.

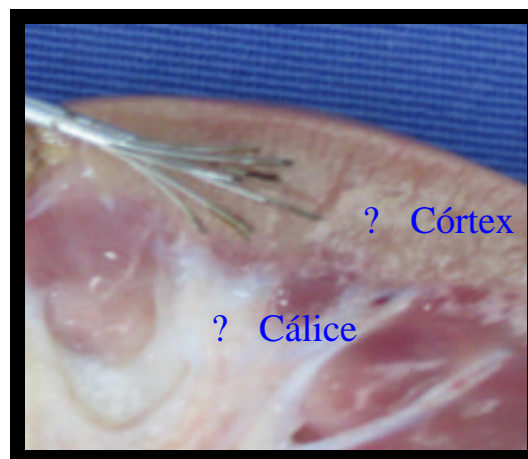


Figura 1 – Posição do eletrodo no córtex renal

Houve um óbito durante a ablação concomitante ao resfriamento do ureter, sendo a hipotermia a causa mais provável da morte, pois houve extravasamento de líquido gelado para a cavidade. Com a utilização de aspiração contínua do líquido gelado, que retornava do ureter por fora do cateter de duplo-lúmen, esta complicação foi evitada nos demais animais.

As dimensões dos rins e as medidas das lesões de ablação foram analisadas com a peça a fresco, porque após fixação em formol as estruturas ressecavam, diminuindo seus diâmetros.

Sacrificando o animal no décimo-quarto dia, o aspecto morfológico do tecido corado com hematoxilina-eosina foi bastante consistente, sem deixar dúvidas quanto à viabilidade celular. Desta forma, não foi necessário confirmar a morte celular por meio de outras técnicas de coloração.

O sorteio realizado antes do início do procedimento, visando definir qual rim seria refrigerado, foi feito após colocação de oito envelopes em uma caixa fechada, sendo que havia quatro indicações para o lado esquerdo e quatro para o lado direito. Antes do início da anestesia, o operador retirava um dos envelopes.

3.4 ANESTESIA

Ainda na baia, depois de jejum de 8 h e pesagem, o animal recebeu midazolam intramuscular (0,1 mg/kg) como sedativo. Foi conduzido ao centro cirúrgico, onde foi obtido um acesso venoso e recebeu ampicilina endovenosa (10 mg/kg) profilaticamente. A hipnose foi mantida com tiopental sódico na dose de 1 a 2 mg/kg, dose que foi reforçada de acordo com a necessidade. A analgesia foi garantida com o uso de alfentanila (0,05 a 0,1 mg/kg). O brometo de pancurônio foi utilizado para obter relaxamento muscular (0,08 a 0,1 mg/kg). O animal permaneceu com ventilação

mecânica (aparelho de Takaoka simplificado)^{II} com intubação oro-traqueal. Ao término do procedimento, o relaxamento muscular foi revertido com o uso de prostigmine (0,04 mg/kg) e atropina (0,02 mg/kg). A anestesia foi realizada pelos técnicos do laboratório, sob supervisão do veterinário responsável.

3.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Com o animal devidamente anestesiado, em decúbito dorsal horizontal, foi feita tricotomia na face dorsal das coxas, facilitando a colocação de duas placas de retorno da radiofrequência. Depois de fazer a anti-sepsia e de colocar campos cirúrgicos estéreis, foi realizada uma laparotomia longitudinal mediana, por planos, identificada e incisada a bexiga (Figura 2). Procedeu-se à cateterização de um dos meatos ureterais com cateter de duplo-lúmen 7 F^{III} (Figura 3), conforme sorteio para a escolha do lado a ser refrigerado, realizado antes do início do procedimento. Em seguida, foi feita aplicação de radiofrequência com um ciclo de 8 minutos, usando o gerador modelo 1500, "RITA Medical Systems", (Mountain View, Califórnia), regulado para atingir uma temperatura média de 100 °C, com uma potência máxima de 150 W, aplicada com uma agulha Starburst XL "RITA Medical Systems" (Figura 4), deflagrada com um centímetro de exposição, criando uma lesão superficial no terço médio do rim. O grau de profundidade da agulha foi

^{II} K. Takaoka Ltda - São Paulo, SP

^{III} Bard Access Systems - Salt Lake City, UT, USA

monitorado pelo uso de ultra-som intra-operatório (Medsom AS 600)^{IV}, com transdutor de 7,5 hz (Figura 5). Após a ablação, foi cauterizado o local da punção antes de a agulha ser retirada. No total, foram realizadas duas lesões em cada animal, uma no rim sem cateter ureteral, e outra em um rim exposto ao resfriamento da via excretora com soro fisiológico a 2 °C, em fluxo contínuo (30 ml/min). Foi retirado o cateter e feito fechamento da bexiga com categute cromado 4-0, em dois planos com sutura contínua. Após a revisão da hemostasia, o peritônio foi fechado com categute cromado 3-0, contínuo, seguido do fechamento da aponeurose com nylon O, contínuo. A pele foi suturada com nylon O, também contínuo, e ocluída com gaze e esparadrapo. Ao término do procedimento, assim que o animal demonstrou reação, foi retirada a intubação oro-traqueal e o porco foi removido da mesa cirúrgica e aquecido com cobertor. Após recuperação da coordenação e força motora, foi conduzido à baia individual, ficando em repouso e observação. A dieta foi reintroduzida conforme aceitação do animal.

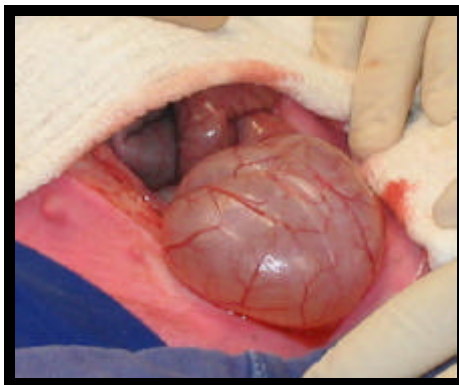


Figura 2 - Bexiga exposta

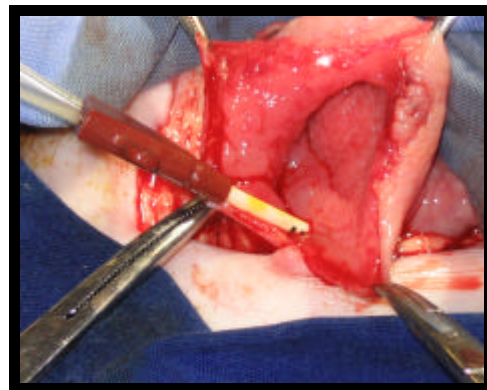


Figura 3 - Cateter no ureter

^{IV} Medison do Brasil Ltda - São Paulo, SP

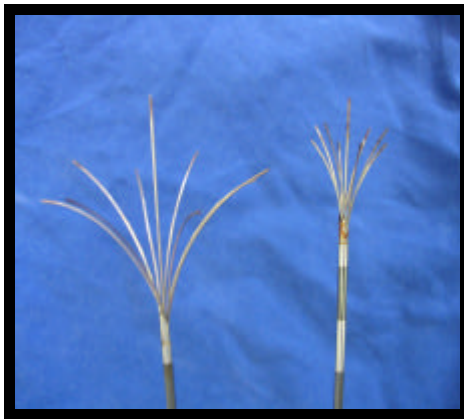


Figura 4 - Agulha de RF aberta

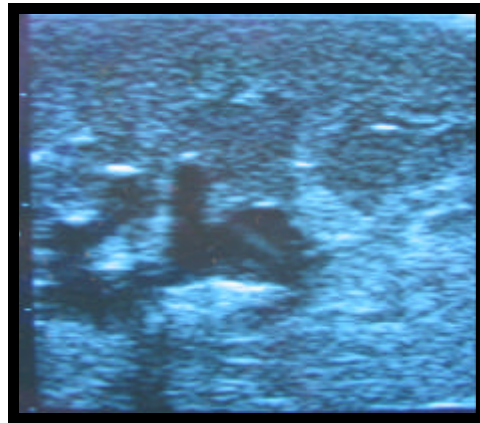


Figura 5 - Aspecto ultra-sonográfico

3.6 CONTROLE DA TEMPERATURA

A temperatura da refrigeração do urotélio foi monitorada constantemente. Após cateterização do meato escolhido, iniciava-se a infusão do líquido a 2 °C por dois minutos antes da ablação. A velocidade média de infusão foi de 30 ml/min. Ao término da ablação, a temperatura média dentro do frasco era de 7 °C. A temperatura do líquido que retornava pelo cateter duplo-lúmen era de 13,5 °C. Todos estes dados foram obtidos com termômetro digital (Testo 106-T1)^v. Durante a sessão de RF, o próprio gerador registrou diversos parâmetros: a impedância do sistema, a potência, o intervalo de tempo necessário para atingir a temperatura pré-estabelecida e as temperaturas na área de ablação. Além disso, a temperatura corpórea do animal foi monitorada por meio de medida intra-retal, oscilando entre 37°C e 38,7 °C.

^v Raymac Components – Belfast, Irlanda

3.7 SACRIFÍCIO

Foi realizado o sacrifício do animal no décimo-quarto dia pós-operatório, por meio de sedação intramuscular com midazolam, seguido de dose letal de tiopental. Foi feita abertura e inspeção da cavidade à procura de coleções, dilatação da via excretora e lesões de órgãos adjacentes ao rim. Também foi feita incisão da bexiga e cateterização de ambos os ureteres. No serviço de Radiologia, foi registrada a integridade da via excretora através de pielografia ascendente bilateral, com injeção de 5 ml de contraste radiopaco em cada lado. De volta ao laboratório, os rins foram retirados cirurgicamente e seus diâmetros foram anotados. Posteriormente, foram abertos em sua face convexa, e as maiores dimensões da lesão foram registradas: longitudinal, ântero-posterior e profundidade, a fresco, utilizando um paquímetro digital (Mitutoyo Corporation)^{VI}. O responsável pela coleta dos dados e pelo laudo anatomopatológico não sabia qual dos lados havia sido resfriado. No serviço de Patologia foram preparados blocos de parafina com a lesão criada pela RF envolvendo o urotélio adjacente e feita análise microscópica após coloração com hematoxilina-eosina.

^{VI} Mitutoyo Corporation

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A pesquisa foi experimental, controlada, prospectiva, randomizada, em relação ao lado a ser resfriado, e cega, pois o observador não sabia qual lado havia sido submetido à irrigação com soro fisiológico gelado. Houve pareamento intra-indivíduo, ou seja, o mesmo animal foi submetido a duas formas de ablação por RF. Foram analisadas variáveis da amostra: peso do animal, altura, largura e espessura dos rins, e os diâmetros da lesão criada pela RF (ântero-posterior, longitudinal e profundidade). Após a confirmação da normalidade dos dados, foi aplicado o teste t-Student, considerando os valores mínimos e máximos, o cálculo das médias e desvio-padrão. O nível de significância para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$. O tamanho da população estudada ($n=8$) baseou-se em descrições da literatura, de trabalhos semelhantes, em que o tamanho da amostra variava de cinco a doze animais^{19,29,52}. O estudo contou com o auxílio do programa computacional “The SAS System for Windows” (Statistical Analysis System), versão 6.12. “SAS Institute Inc.”, 1989-1996, Cary, NC, USA.

4. Resultados

4.1 MODELO ANIMAL

Os animais toleraram bem os procedimentos anestésicos e cirúrgicos. Todos se alimentaram 24 horas após a cirurgia. Apesar da intervenção vesical, urinaram normalmente e o trânsito intestinal se restabeleceu de forma adequada. No momento do sacrifício, todos os animais apresentavam ótima cicatrização, tanto da parede abdominal como da bexiga. Nenhum animal teve queimadura no local de inserção das placas de retorno da RF. A amostra era bastante homogênea, a julgar pelo peso dos animais e pelas dimensões dos rins, com valores de p elevados (Tabela 1) (Anexo A). Desta forma, foram controladas variáveis importantes que poderiam interferir nos resultados encontrados.

Tabela 1 - Dados da amostra submetida à termoablação com radiofrequência

	MÉDIA	DP	MÍN.	MÁX.	P-VALOR
PESO (kg)	21,44	3,58	15,1	26	
ALTURA (R)	111,38	5,7	94,5	111,7	p =0,995
ALTURA	101,39	7,24	90,3	111	
LARGURA (R)	50,18	4,38	44,2	56,7	p = 0,232
LARGURA	51,69	3,78	44,9	56,7	
ESPESSURA (R)	23,86	1,56	22,3	26,9	p = 0,329
ESPESSURA	24,63	1,86	22,6	28,1	

Unidade utilizada nas medidas de altura, largura e espessura: mm
 DP: desvio-padrão, MÍN.: mínimo, MÁX.: máximo, (R): rim resfriado

4.2 PARÂMETROS DA RADIOFREQÜÊNCIA

Durante cada sessão de radiofreqüência o próprio gerador registrou alguns dados. Primeiro, o intervalo de tempo necessário para atingir a temperatura preestabelecida da termoablação. Os procedimentos realizados com refrigeração da via excretora levaram em média 2 minutos e 27 segundos para atingir a temperatura ideal, enquanto na ablação convencional este intervalo foi de 2 minutos e 24 segundos, mostrando uma diferença muito pequena entre os dois grupos. Além disso, foi feita uma comparação da impedância do sistema, da potência necessária para atingir a temperatura preestabelecida e das temperaturas nas áreas submetidas à ablação, e não houve diferença significativa entre as lesões refrigeradas e não-refrigeradas (Anexos B, C, D e E).

4.3 ESTUDO MACROSCÓPICO

No momento do sacrifício, foi feito inventário da cavidade e não foi encontrada qualquer evidência de hematoma, coleção urinária, abscesso ou lesão de órgãos adjacentes aos rins, os quais foram retirados após a realização da pielografia bilateral.

Comparado com o ser humano, o rim do animal tem menos gordura perirrenal, os infundíbulos caliciais são mais curtos e as pirâmides estão imbricadas com os cálices.

Geralmente, as lesões causadas pela RF se apresentaram em forma de cunha, com a maior face voltada para a superfície externa do rim. De cor amarelada, algumas vezes, com áreas mais escuras compatíveis com

trombose e hemorragia vascular. Os maiores diâmetros da lesão (ântero-posterior, longitudinal e profundidade) foram anotados em milímetros, com precisão de uma casa decimal (Figuras 6, 7 e 8). Não houve diferença significativa entre os grupos, independentemente do diâmetro analisado ($p=0,232$, $0,625$ e $0,467$, diâmetro ântero-posterior, longitudinal e profundidade, respectivamente) (Tabelas 2 e 3) (Anexo F).



Figura 6 - Aspecto macroscópico da lesão



Figura 7 – Visão longitudinal e ântero-posterior

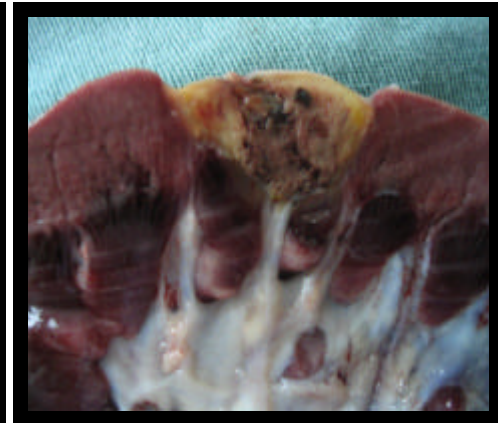


Figura 8 - Visão da profundidade

Tabela 2 - Tamanho médio das lesões dos rins resfriados e não-resfriados (mm)

	MÉDIA	DP	MÍN.	MÁX.	P-VALOR
AP(R)	11,46	1,3	10	13,2	p=0,232
AP	12,5	2,21	9,3	16,9	
LONGITUDINAL(R)	17,94	2,81	13,1	22,2	p=0,625
LONGITUDINAL	18,84	3,71	13,3	25,4	
PROFUNDIDADE(R)	11,38	1,77	7,6	13,3	p=0,467
PROFUNDIDADE	12,25	2,41	7,8	15,8	

DP: desvio-padrão, MÍN.: mínimo, MÁX: máximo, AP: ântero-posterior,
(R): Rim resfriado

Tabela 3 - Tamanho das lesões em cada animal (mm)

	Rim resfriado			Rim não-resfriado		
	AP	Long.	Prof.	AP	Long.	Prof.
Porco 1	11,3	17,8	13,5	10	13,1	7,6
Porco 2	13,2	18	14,2	10	17,4	11,3
Porco 3	12	22,5	15,8	13,2	16,6	12,7
Porco 4	16,9	25,4	11	11,7	18,9	13,3
Porco 5	13,1	17,2	12,5	12,2	17,4	12
Porco 6	13	19,7	12,1	10,2	21	11,6
Porco 7	9,3	13,3	7,8	13	22,2	12,2
Porco 8	11,2	16,8	11,1	11,4	16,9	10,3

AP: ântero-posterior, Long.: longitudinal, Prof.: profundidade

4.4 ESTUDO MICROSCÓPICO

As lesões foram analisadas após coloração com hematoxilina-eosina. A própria lâmina, ao ser vista macroscopicamente, permite identificar três áreas distintas (Figura 9). Uma mais periférica, basófila, representando o parênquima renal normal, onde glomérulos, túbulos e vasos mantêm sua arquitetura intacta, com limites bem definidos entre as células e núcleos preservados (Figuras 10 e 11). No centro há uma extensa região, mais eosinofílica, constituindo uma área de necrose de coagulação, onde os túbulos e glomérulos apresentam perda dos limites celulares, com intensa eosinofilia do citoplasma, além de algumas áreas com destruição total da arquitetura celular e sem núcleo (Figuras 12 e 13). Encontram-se também regiões com calcificações distróficas e áreas com fibroblastos e colágeno, iniciando o processo de reparação (Figuras 14 e 15). Percebe-se, no meio da zona de necrose, alguns vasos com trombose e recanalização, comprovando que a ablação térmica também lesa vasos, acrescentando lesão isquêmica à área previamente perfundida por estes vasos (Figura 16). Finalmente, entre estas duas áreas, é possível identificar um halo bem nítido, contornando a necrose central. Trata-se de uma zona de transição com necrose tubular aguda (NTA), com hipereosinofilia do citoplasma tubular, basofilia nuclear e alteração da arquitetura glomerular, acompanhados de infiltrado inflamatório (Figuras 17 e 18). A viabilidade celular nesta região é incerta, podendo ou não haver recuperação tecidual.

Não houve diferenças entre as áreas mais próximas da irrigação com soro gelado e aquelas mais distantes. Os aspectos microscópicos das

lesões eram muito semelhantes, independentemente de elas terem sido expostas ao resfriamento da via excretora ou não. Além disso, todas as células na área de necrose eram inviáveis, sem deixar dúvida quanto à morte celular.

Curiosamente, foi solicitado a três patologistas que avaliassem as lâminas, sem conhecimento prévio que se tratava de rim de suíno. Nenhum examinador percebeu a diferença, pois, microscopicamente, se assemelham muito ao rim do ser humano.

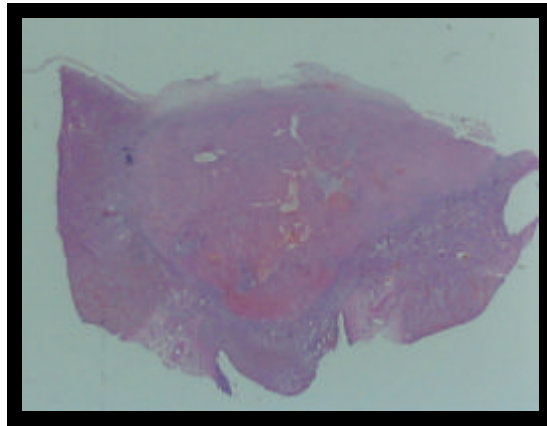


Figura 9 - Aspecto da lâmina

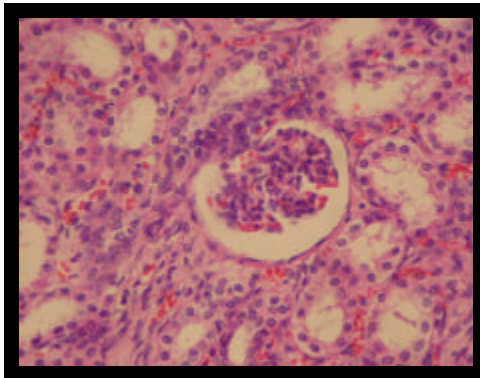


Figura 10 - Glomérulo normal
(300X)

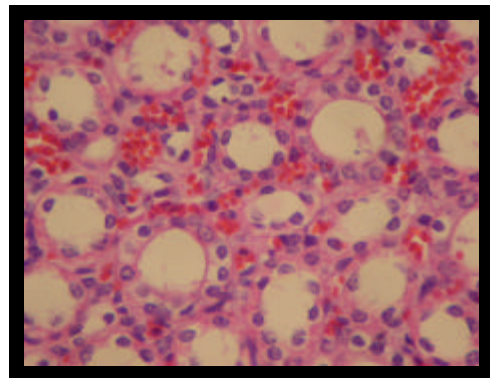


Figura 11 - Túbulos preservados
(400X)

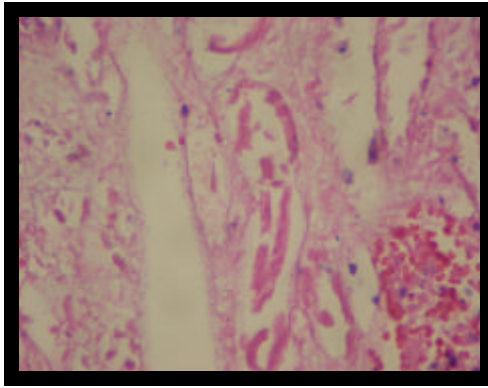


Figura 12 - Túbulos destruídos
(200X)

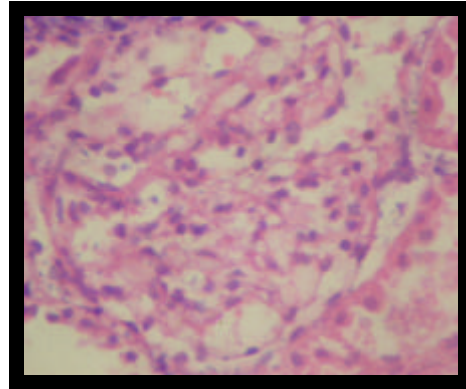


Figura 13 - Glomérulos inviáveis
(400X)

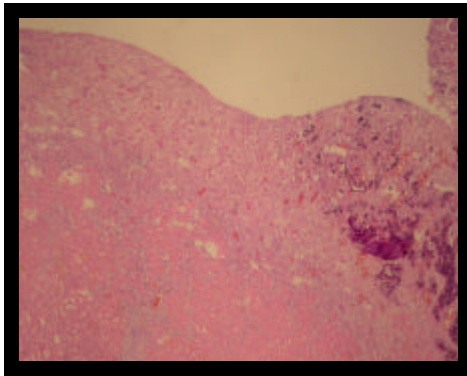


Figura 14 - Calcificação distrófica
(40X)

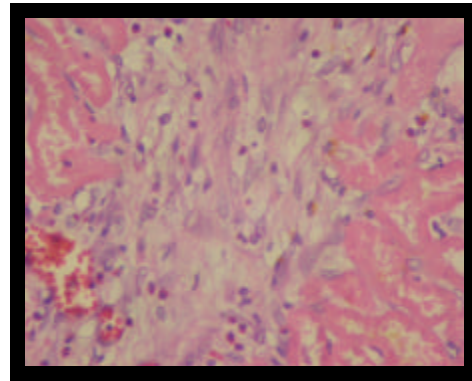


Figura 15 - Fibrose
(400X)

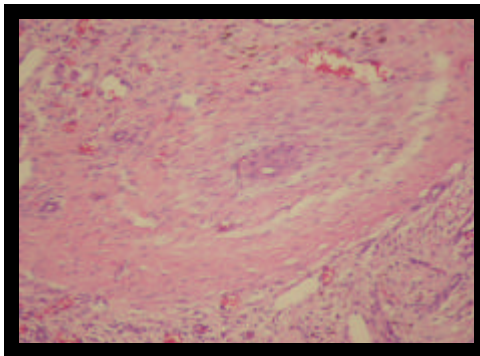


Figura 16 - Trombose Vascular
(100X)

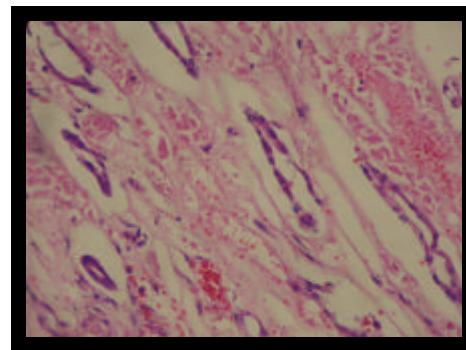


Figura 17 - Alteração tubular (NTA)
(300X)

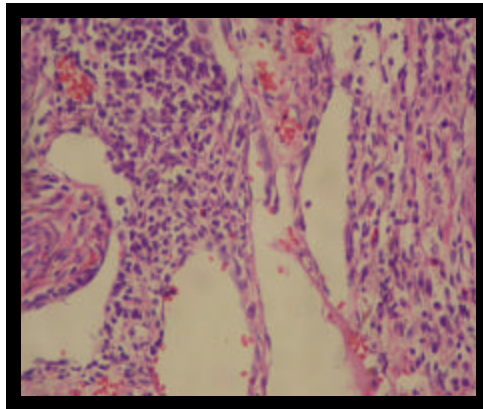


Figura 18 - Infiltrado inflamatório
(200X)

4.5 ANÁLISE DO UROTÉLIO

Foram analisadas áreas de urotélio adjacentes ao tecido tratado pela RF. Foi encontrada leve distorção da arquitetura urotelial (Figura 19). As células em guarda-chuva, que constituem a camada mais superficial do urotélio, apresentavam-se aumentadas de tamanho, com aspecto vacuolado, sugerindo entrada de líquido no espaço intracelular por alterações de permeabilidade. Havia também processo inflamatório e algumas áreas de fibrose no subepitélio. Em algumas regiões houve perda exuberante das camadas celulares, apresentando uma monocamada de células pavimentosas (Figura 20). Porém, as alterações foram discretas, sem causar necrose celular. Pelo contrário, o urotélio acometido mostrou áreas de regeneração, recuperando o número de camadas. O aspecto microscópico do urotélio era muito semelhante, tanto nos casos expostos ao resfriamento da via excretora como naqueles tratados de forma convencional.

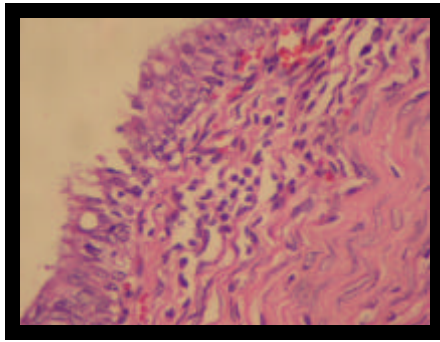


Figura 19 –Alteração urotelial
(400X)

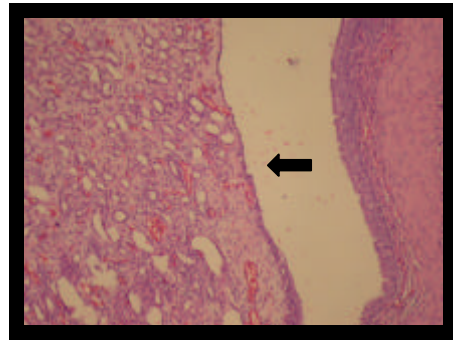


Figura 20 - Urotélio em monocamada
(40X)

4.6 PIELOGRAFIA ASCENDENTE BILATERAL

Para ter um bom preparo intestinal, os animais ficaram em jejum 24 horas antes do exame. Foi feita uma radiografia simples, seguida de mais duas exposições ao RX, após injeção de 5 ml de contraste radiopaco (iopamidol) em cada meato ureteral. Em casos de dúvida, imagens adicionais foram realizadas. As imagens obtidas foram analisadas por um urologista que não sabia qual lado havia sido resfriado. O ureter de suíno é bastante sinuoso e a pelve em formato de funil drena de oito a doze cálices menores. Além disso, a inserção do ureter na pelve é feita de maneira mais perpendicular do que no ser humano. As radiografias não evidenciaram qualquer sinal de extravasamento de contraste ou hidronefrose. Ou seja, não houve lesão da via excretora nem de um lado nem do outro (Figura 21).

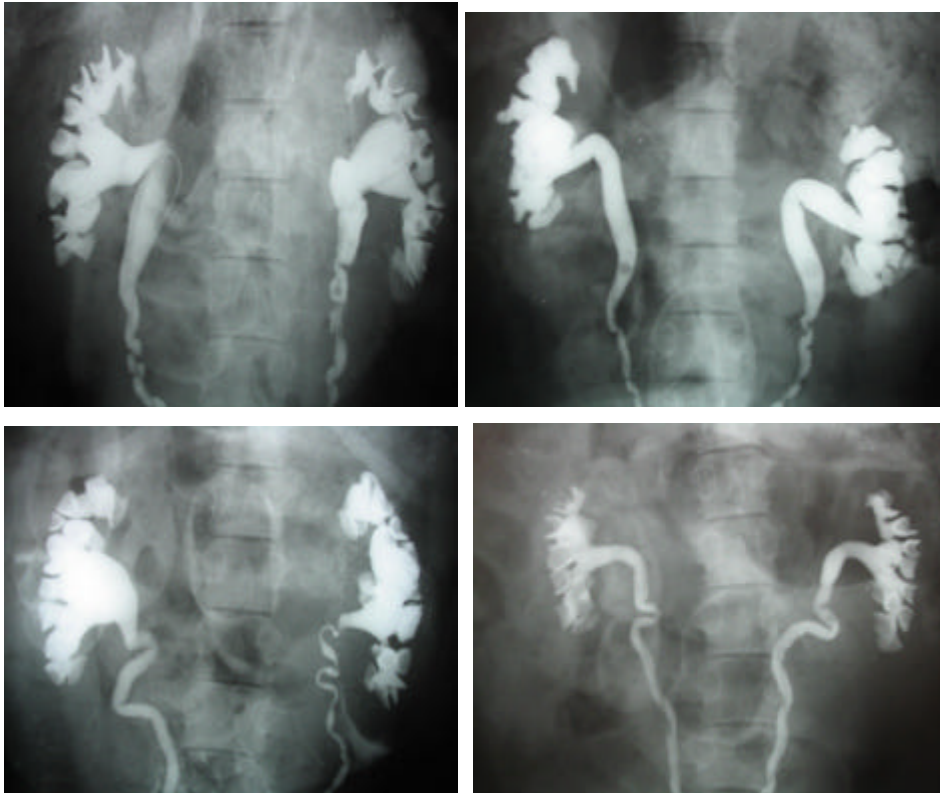


Figura 21 – Pielografia ascendente bilateral

5. Discussão

A lesão térmica do urotélio durante a termoablação de tumor renal com radiofrequência é uma das raras complicações desta forma de tratamento. Foi feita uma comparação entre ablações renais próximas ao urotélio, com e sem irrigação do sistema coletor com soro fisiológico a 2 °C. Oito suínos foram submetidos a duas sessões de RF cada um, uma em um rim exposto ao resfriamento da via excretora, enquanto o outro rim foi tratado sem resfriamento. Os animais foram sacrificados no décimo-quarto dia pós-operatório e comparados quanto aos maiores diâmetros da lesão e ao aspecto radiológico da via excretora, não sendo evidenciada diferença significativa entre os rins. Ou seja, o resfriamento da via excretora não alterou a necrose de coagulação nem, tampouco, interferiu na integridade do urotélio.

Optou-se pela ablação sob visão direta, pois a gordura perirrenal do porco é bastante escassa²², favorecendo lesão de estruturas vizinhas. Em humanos esta camada tem pelo menos 1 cm de espessura, permitindo maior proteção e funcionando como um isolante térmico durante a ablação com RF. Certamente, em casos clínicos a passagem do cateter duplo-lúmen pode ser feita por via endoscópica e a ablação realizada por via percutânea, de forma menos invasiva.

Não há consenso em relação à eficácia do uso de antibiótico profilático para pacientes a serem submetidos à ablação por radiofrequência. Optou-se por utilizá-la de forma empírica⁶¹.

Optou-se pela utilização de soro fisiológico em cateter de duplo-lúmen, com fluxo grande e contínuo, evitando soluções salinas estagnadas, que poderiam ampliar a ablação⁶², o que representaria justamente o efeito contrário à intenção deste estudo.

Não existe uma padronização na forma de aplicação da RF em lesões renais. Podem ser utilizados diversos geradores e eletrodos, com diferentes potências, e com algoritmos variados. Habitualmente, os trabalhos envolvendo ablação renal por radiofrequência baseiam-se nos protocolos de ablação hepática. Para o fígado, a empresa “RITA Medical System” preconiza aberturas progressivas da agulha, com potências, temperaturas e intervalos de ablações preestabelecidos⁶³. No entanto, os rins dos animais utilizados não toleram grandes lesões, assim sendo, padronizou-se uma abertura da agulha em 1 cm, de modo que todas as hastes ficassem dentro do parênquima renal. Entretanto, na prática clínica não há indicação de ablações tão pequenas, pelo contrário, a intenção é sempre criar uma necrose maior que o tumor, propiciando uma margem oncológica segura. Definiu-se uma temperatura média de 100 °C, sabidamente capaz de destruir o tecido¹², por oito minutos, em um ciclo, uma vez que este padrão mostrou-se efetivo no estudo-piloto. Entretanto, para este projeto isto tem relevância secundária, uma vez que, independente da metodologia empregada, foi feita de forma idêntica nos dois rins do animal.

A forma de medir a lesão renal criada pela RF também não está padronizada, uma vez que é bastante irregular. Alguns aplicam a fórmula de cálculo de volume de uma elipse³², outros analisam apenas o maior diâmetro⁵², ou os dois maiores diâmetros e multiplicam entre si⁶⁴. Neste

projeto, partiu-se do princípio de que o mais correto é analisar as maiores dimensões da lesão em três planos: longitudinal, ântero-posterior e profundidade, conforme descrito por Rehman¹⁹ e Gettman²⁹, pois desta maneira é possível ter uma noção tridimensional da lesão.

Quanto ao número de vezes que uma agulha de radiofrequência pode ser utilizada, a literatura não apresenta uma resposta definitiva. Em um mesmo paciente existem relatos de até oito ablações num mesmo procedimento. Como este trabalho foi realizado em animais e a questão de contaminação e infecção não era uma preocupação central, utilizou-se a mesma agulha em todos os procedimentos após desinfecção de alto nível, por meio de imersão em glutaraldeído a 2% por 30 minutos. De qualquer forma, até o décimo-quarto dia de pós-operatório não foi detectado qualquer indício de infecção, embora o experimento não tenha sido desenvolvido para elucidar este tema. Como houve preocupação com a eficiência da agulha ao longo do tempo, esta questão foi discutida pessoalmente com Nahum Goldberg, radiologista de Harvard, uma das maiores autoridades em ablação com RF, o qual confirmou já ter utilizado a mesma agulha centenas de vezes durante estudos experimentais⁶⁵. Além disso, o próprio gerador de RF, através da medida de impedância, acusa qualquer falha na integridade do eletrodo.

A cauterização do trajeto da agulha foi realizada com intenção apenas hemostática, pois o experimento foi realizado em tecido renal normal. No entanto, nos casos oncológicos, em virtude de relatos de metástase no local de inserção da agulha⁴⁴, é recomendável a coagulação desta antes de sua retirada.

ANIDJAR *et al.*⁶⁶, em 1999, estudaram um modelo experimental de lesão térmica ureteral em porcos, coagulando toda a circunferência do terço superior do ureter com bisturi elétrico. Após o intervalo médio de nove dias, observaram acentuada hidronefrose em todos os animais. Além disso, as descrições atuais de lesão de via excretora durante ablação tumoral por radiofrequência mostram que na grande maioria dos casos a lesão ocorre dentro da primeira quinzena após o procedimento^{22, 58}. Ademais, a extensão máxima da necrose é detectada sete dias após ablação térmica⁶⁷. Desta forma, optou-se pelo sacrifício no décimo-quarto dia de pós-operatório.

A morte celular induzida na área tratada é uma forma de avaliar a eficácia da ablação por RF. A análise anatomopatológica microscópica da lesão pode ser feita de maneira convencional após fixação da peça em formol a 10% e preparo de lâminas coradas com hematoxilina-eosina. Desta forma, os aspectos morfológicos são avaliados. Uma outra opção seria corar as lâminas com nicotinamida adenina dinucleotídio (NADH) diaforase (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri). O NADH é uma co-enzima presente no citoplasma e na mitocôndria, com participação ativa na oxidação da glicólise, no ciclo de Krebs e na respiração celular⁴¹. O NADH diaforase é uma enzima celular que catalisa a redução de substratos, transferindo elétrons do NADH. Um destes substratos é o “p-nitroblue tetrazolium” (Sigma-Aldrich), o qual, quando reduzido, produz um pigmento azul escuro que se deposita no local de atividade da NADH diaforase. Estudos demonstraram que a atividade da diaforase cessa imediatamente após a morte celular⁴¹. Desta forma, esta metodologia avalia a viabilidade celular do ponto de vista funcional e permite definir se células morfológicamente íntegras são realmente viáveis. Como a

evidência histológica de necrose de coagulação pela ablação térmica surge após 24 a 48 horas⁵² e os animais foram sacrificados no décimo-quarto dia de pós-operatório, optou-se por utilizar apenas a H & E.

O tamanho da lesão não é constante, sugerindo que cada situação impõe condições próprias, com diferentes interações entre a fonte de energia e a resposta tecidual. Esta variabilidade no tamanho das lesões deve estar relacionada ao grande fluxo sanguíneo renal. As lesões têm forma de cunha, provavelmente em virtude do padrão segmentar de circulação renal, com um fluxo no sentido da zona medular em direção à cortical. Havendo uma interrupção do fluxo central, a área à jusante fica isquêmica e sofre infarto. Desta forma, a necrose tecidual desencadeada pela ablação com RF é obtida não só por meio da lesão térmica, como também pela oclusão dos vasos, seguida de isquemia. Estes achados foram obtidos em tecido renal normal. Eventualmente, em tecido tumoral, a interação com a fonte de RF pode ser diferente.

Quanto ao mecanismo protetor do resfriamento da via excretora, é importante salientar a presença do cateter, o qual por si só pode proteger o urotélio. Tanto que a colocação de uma sonda dentro da via biliar é uma das alternativas para evitar sua estenose durante ablação de tumores hepáticos próximos à árvore biliar⁶⁰. Desta forma, estudos posteriores comparando ablações, com e sem um cateter duplo-jota, poderiam trazer resultados reveladores.

Analisando as duas fístulas que ocorreram nos animais do projeto-piloto, é interessante registrar que até o momento do sacrifício, no décimo-quarto dia de pós-operatório, os porcos, aparentemente, não tiveram

repercussão clínica da fístula, pois se comportaram de forma habitual. Não havia extravasamento de urina na cavidade no momento do sacrifício. Ou seja, uma fístula documentada radiologicamente pode não ter importância clínica, principalmente em seres humanos, que possuem uma camada de gordura em torno do rim muito mais exuberante do que a do suíno, conferindo maior proteção renal.

Observando as radiografias do último animal operado, percebe-se que a pressão de infusão do contraste, durante a pielografia ascendente retrógrada, é extremamente importante. Uma primeira imagem mostrou integridade das vias excretoras; após reinjeção forçada do material radiopaco, evidenciou-se fístula bilateral. Frank Hinman⁶⁸, em trabalho experimental em cães, concluiu que o refluxo pielovenoso ocorre a partir de pressões intra-renais acima de 30 a 35 mm Hg. Desta forma, em estudos posteriores é recomendável que se padronize a pressão de infusão do líquido de contraste.

Quanto a não haver diferença entre o tamanho da lesão do lado refrigerado e não-refrigerado, o experimento de LANDMAN *et al.*⁶⁹, comparando diferentes formas de hipotermia renal, provou que, durante o resfriamento exclusivamente realizado pela via ureteral, a temperatura intraparenquimatosa não se altera, pois a temperatura renal depende muito do fluxo arterial, o qual, enquanto não for ocluído, mantém a temperatura do órgão estável. Deste modo, é possível compreender os resultados encontrados.

Comparando os dados obtidos neste trabalho com os resultados do resfriamento dos dutos biliares, concomitante à termoablação com RF⁶⁰,

conclui-se que, na via biliar, a refrigeração é capaz de reduzir significativamente a possibilidade de estenose ou fistula. Algumas especulações podem ser feitas para tentar justificar por que não aconteceu o mesmo no urotélio. Primeiro, os diferentes tipos de epitélio de revestimento de cada estrutura. O urotélio possui varias camadas celulares com células em guarda-chuva na superfície, as quais conferem grande impermeabilidade ao tecido⁷⁰. Segundo, os constituintes da bile e da urina podem ter propriedades elétricas distintas, interagindo com maior ou menor intensidade com a radiofrequência. Finalmente, a disposição espacial da via biliar e da via urinária são diferentes. No rim, as complicações maiores acontecem após lesão do ureter ou junção ureteropielica, que se localizam distantes do córtex renal. Já no fígado, lesões de dutos biliares intra-hepáticos podem acarretar danos significativos.

Além da radiofrequência, existem outras formas de termoablação. A crioablação desencadeia morte celular por meio do congelamento, que forma cristais de gelo intra e extracelulares, criando um ambiente hiperosmolar, seguido de desnaturação enzimática, destruição do citoesqueleto e da membrana celular⁷¹. A vantagem desta tecnologia é a possibilidade de monitorar a extensão da destruição tecidual por meio de exames de imagem, que acompanham a formação de uma “bola de gelo”. No entanto, estudos experimentais sugerem que as imagens tendem a superestimar a real área de ablação⁷¹. De qualquer forma, em tratamento de tumor renal a crioablação tem sido bastante utilizada, com bons resultados em seguimentos de curto e médio prazos⁷. Dentre outras fontes de energia que empregam o calor como meio de destruição celular, podem ser citados o

ultra-som focal de alta intensidade, o microondas e o laser. No entanto, a experiência em ablação de tumor renal utilizando estes métodos ainda é muito escassa⁶.

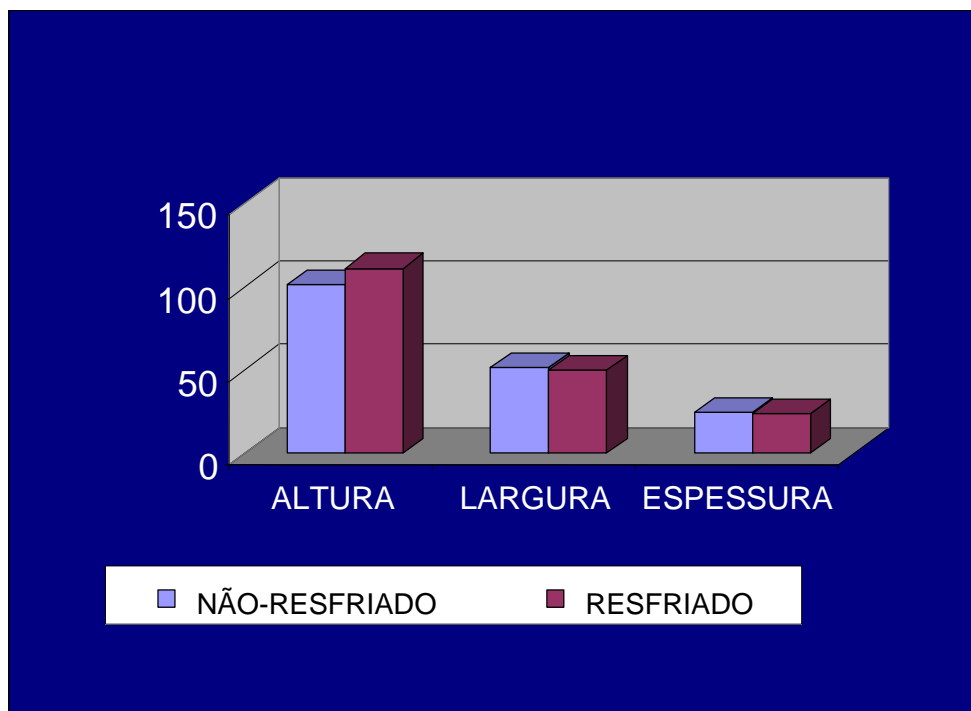
6. Conclusões

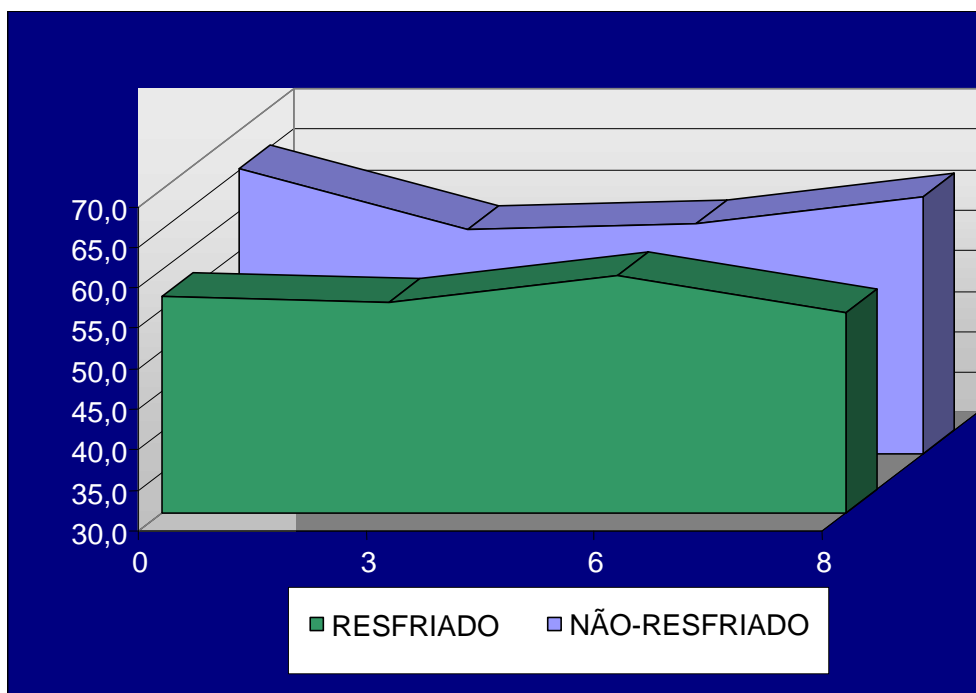
O resfriamento da via excretora durante a ablação superficial do parênquima renal não alterou a integridade do urotélio, em relação à ablação convencional, sem resfriamento, tanto do ponto de vista microscópico como radiológico.

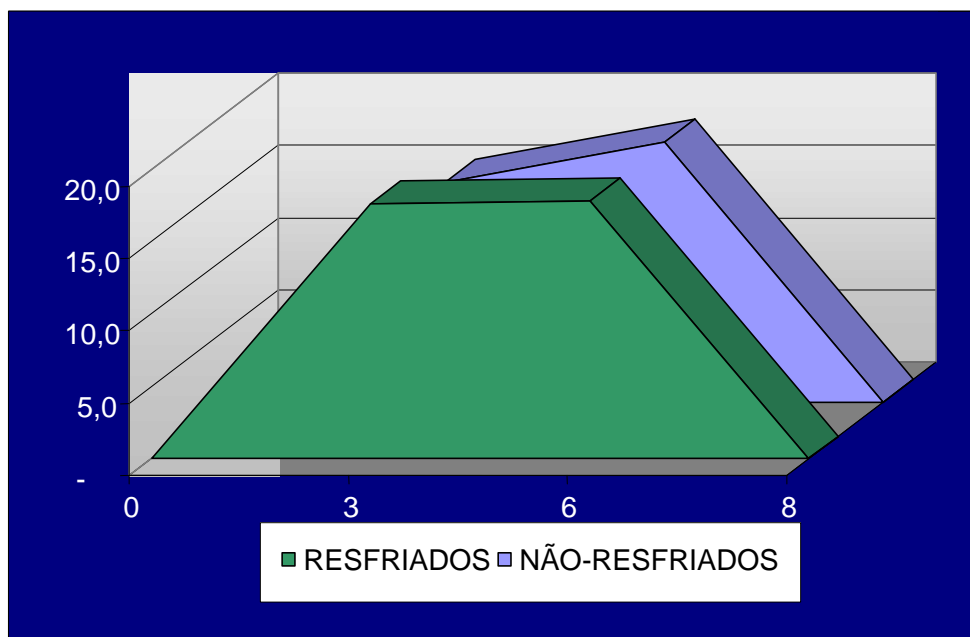
A exposição ao frio não interferiu no tamanho da necrose de coagulação gerada pela RF.

A realização de termoablação superficial no córtex renal, tangenciando a via excretora, dificilmente gera fístula ou estenose. Além disso, o dano celular no urotélio adjacente é muito discreto.

7. Anexos

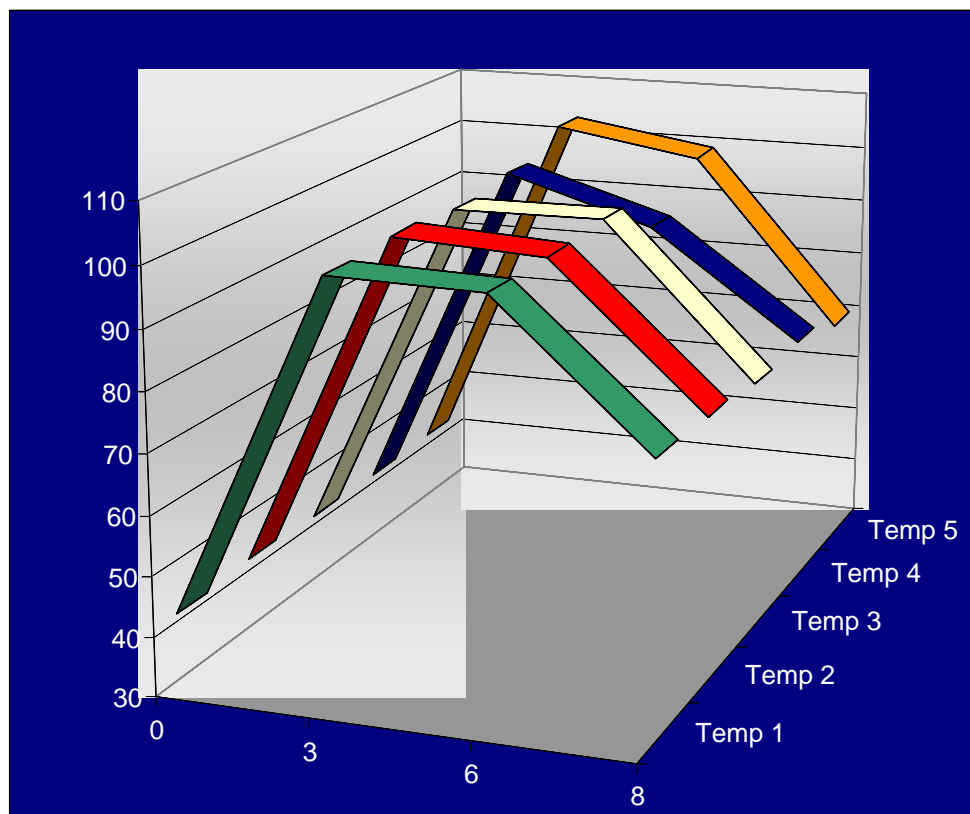
ANEXO A**DIÂMETRO MÉDIO DAS DIMENSÕES DOS RINS
RESFRIADOS E NÃO-RESFRIADOS (mm)**

ANEXO B**IMPEDÂNCIA MÉDIA DOS RINS RESFRIADOS E NÃO-RESFRIADOS (ohm X min)**

ANEXO C**POTÊNCIA MÉDIA DOS RINS RESFRIADOS E NÃO-RESFRIADOS (W X min)**

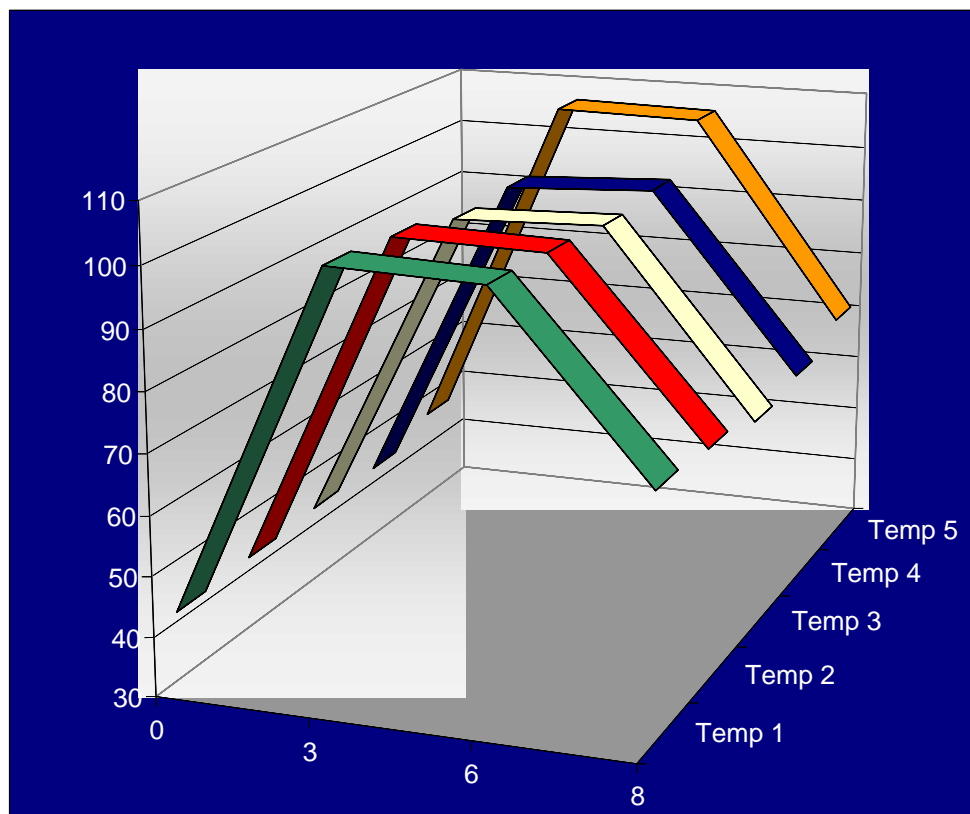
ANEXO D

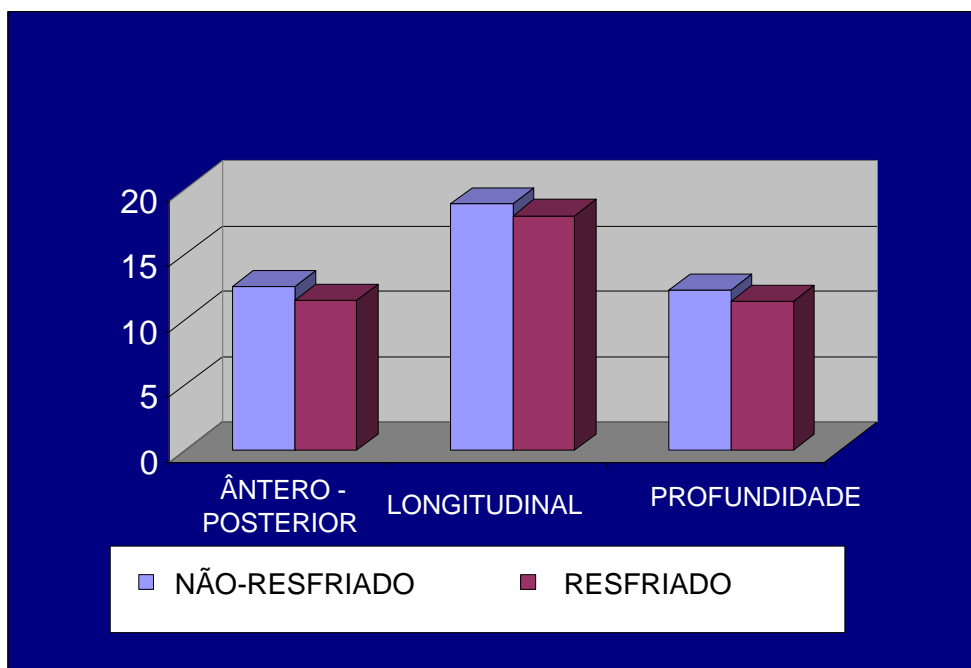
**TEMPERATURA MÉDIA NOS RINS RESFRIADOS OBTIDAS
POR MEIO DE CINCO TERMÔMETROS EXISTENTES NO
ELETRODO DE R F (°C X min)**



ANEXO E

**TEMPERATURA MÉDIA NOS RINS NÃO-RESFRIADOS
OBTIDAS POR MEIO DE CINCO TERMÔMETROS
EXISTENTES NO ELETRODO DE R F (°C X min)**



ANEXO F**DIÂMETRO MÉDIO DAS LESÕES CRIADAS NOS RINS
RESFRIADOS E NÃO-RESFRIADOS (mm)**

8. Referências

1. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998; 51: 203-5.
2. Duque JL, Loughlin KR, O'Leary MP, Kumar S, Richie JP. Partial nephrectomy: alternative treatment for selected patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 1998; 52: 584-90.
3. 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.
4. Baughman SM, Sexton WJ, Glanton CW, Dalrymple NC, Bishoff JT. Computerized tomography guided radio frequency ablation of a renal cell carcinoma within a renal allograft. *J Urol*. 2004; 172: 1262-3.
5. Wood BJ, Grippo J, Pavlovich CP. Percutaneous radio frequency ablation for hematuria. *J Urol*. 2001; 166: 2303-4.
6. Mabweesh NJ, Avidor Y, Matzkin H. Emerging nephron sparing treatments for kidney tumors: a continuum of modalities from energy ablation to laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol*. 2004; 171: 553-60.
7. Cestari A, Guazzoni G, dell'Acqua V, Nava L, Cardone G, Balconi G, Naspro R, Montorsi F, Rigatti P. Laparoscopic cryoablation of solid renal masses: intermediate term followup. *J Urol*. 2004; 172: 1267-70.

- 8 Miao Y, Ni Y, Bosmans H, Yu J, Vaninbroukx J, Dymarkowski S, Zhang H, Marchal G. Radiofrequency ablation for eradication of renal tumor in a rabbit model by using a cooled-tip electrode technique. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 651-7.
- 9 Seegenschmiedt MH, Brady LW, Sauer R. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 352-63.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Livraghi T, Tanabe KK, Hahn PF, Mueller PR. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170: 1023-8.
- 13 Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. *Acad Radiol*. 1995; 2: 399-404.

- 14 Amin Z, Donald JJ, Masters A, Kant R, Steger AC, Bown SG, Lees WR. Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology*.1993; 187: 339-47.
- 15 Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg*. 1999; 230: 1-8.
- 16 Goldberg SN, Stein MC, Gazelle GS, Sheiman RG, Kruskal JB, Clouse ME. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: optimization of pulsed-radiofrequency technique to increase coagulation necrosis. *J Vasc Interv Radiol*. 1999; 10: 907-16.
- 17 Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. *Acad Radiol*. 1996; 3: 636-44.
- 18 Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, Kruskal JB, Huertas JC, Halpern EF, Oliver BS, Lenkinski RE. 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.
- 19 Rehman J, Landman J, Lee D, Venkatesh R, Bostwick DG, Sundaram C, Clayman RV. 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.
- 20 Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, Compton CC, Solbiati L, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9: 101-11.
- 21 Goldberg SN, Hahn PF, Halpern EF, Fogle RM, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: effect of pharmacologic modulation of blood flow on coagulation diameter. *Radiology.* 1998; 209: 761-7.
- 22 Hwang JJ, Walther MM, Pautler SE, Coleman JA, Hvizda J, Peterson J, Linehan WM, Wood BJ. Radio frequency ablation of small renal tumors: intermediate results. *J Urol.* 2004; 171: 1814-8.
- 23 Corwin TS, Lindberg G, Traxer O, Gettman MT, Smith TG, Pearle MS, Cadeddu JA. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of renal tissue with and without hilar occlusion. *J Urol.* 2001; 166: 281-4.
- 24 Monzen H, Griffin RJ, Williams BW, Amano M, Ando S, Hasegawa T. Study of arsenic trioxide-induced vascular shutdown and enhancement with radiation in solid tumor. *Radiat Med.* 2004; 22: 205-11.
- 25 Horkan C, Ahmed M, Liu Z, Gazelle GS, Solazzo SA, Kruskal JB, Goldberg SN. 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.
- 26 Smith MK, Mutter D, Forbes LE, Mulier S, Marescaux J. The physiologic effect of the pneumoperitoneum on radiofrequency ablation. *Surg Endosc*. 2004; 18(1): 35-8.
- 27 Goldberg SN, Kamel IR, Kruskal JB, Reynolds K, Monsky WL, Stuart KE, Ahmed M, Raptopoulos V. Radiofrequency ablation of liver tumors: increased coagulation with adjuvant liposomal doxorubicin therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179: 93-101.
- 28 Kruskal JB, Oliver B, Huertas JC, Goldberg SN. Dynamic intrahepatic flow and cellular alterations during radiofrequency ablation of liver tissue in mice. *J Vasc Interv Radiol*. 2001; 12: 1193-201.
- 29 Gettman MT, Lotan Y, Corwin TS, Smith TG, Napper CA, Lindberg G, Cadeddu. Radiofrequency coagulation of renal parenchyma: comparison of effects of energy generators on treatment efficacy. *J Endourol*. 2002; 16: 83-8.
- 30 Matsumoto ED, Watumull L, Johnson DB, Ogan K, Taylor GD, Josephs S, Cadeddu JA. The radiographic evolution of radio frequency ablated renal tumors. *J Urol*. 2004; 172: 45-8.
- 31 Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles,

- techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174: 323-331.
- 32 Burdio F, Guemes A, Burdio JM, Navarro A, Sousa R, Castiella T, Cruz I, Burzaco O, Lozano R. Bipolar saline-enhanced electrode for radiofrequency ablation: results of experimental study of in vivo porcine liver. *Radiology.* 2003; 229: 447-56.
- 33 Gillams AR. Thermal ablation of liver metastases. *Abdom Imaging.* 2001; 26: 361-8.
- 34 Coulange C, Bretheau D. The annual national epidemiologic survey of tumors of the kidney (April 1993-March 1994: 970 patients). The Committee of Oncology of the French Society of Urology], *Prog Urol.* 1995; 5: 529-39.
- 35 Desai MM, Gill IS. Current status of cryoablation and radiofrequency ablation in the management of renal tumors. *Curr Opin Urol.* 2002; 12: 387-93.
- 36 Kam AW, Littrup PJ, Walther MM, Hvizda J, Wood BJ. Thermal Protection during Percutaneous Thermal Ablation of Renal Cell Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15: 753-8.
- 37 Cuschieri A, Bracken J, Boni L. Initial experience with laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy.* 1999; 31: 318-21.

- 38 Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, Cho OK. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics*. 2001; 21: 17-35.
- 39 Rendon RA, Kachura JR, Sweet JM, Gertner MR, Sherar MD, Robinette M, Tsihlias J, Trachtenberg J, Sampson H, Jewett MA. The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J Urol*. 2002; 167: 1587-92.
- 40 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: 1370-4.
- 41 Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25: 991-6.
- 42 Lechevallier E, Andre M, Barriol D, Daniel L, Eghazarian C, De Fromont M, Rossi D, Coulanges C. Fine-needle percutaneous biopsy of renal masses with helical CT guidance. *Radiology*. 2000; 216: 506-10.
- 43 Dechet CB, Sebo T, Farrow G, Blute ML, Engen DE, Zincke H. Prospective analysis of intraoperative frozen needle biopsy of solid renal masses in adults. *J Urol*. 1999; 162: 1282-4.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, Mueller PR. Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. *J Urol.* 1999; 161: 599-600.
- 47 Farrell MA, Charboneau WJ, DiMarco DS, Chow GK, Zincke H, Callstrom MR, Lewis BD, Lee RA, Reading CC. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180: 1509-13.
- 48 Pavlovich CP, Walther MM, Choyke PL, Pautler SE, Chang R, Linehan WM, Wood BJ. Percutaneous radio frequency ablation of small renal tumors: initial results. *J Urol.* 2002; 167: 10-5.
- 49 De Baere T, Kuoch V, Smayra T, Dromain C, Cabrera T, Court B, Roche A. Radio frequency ablation of renal cell carcinoma: preliminary clinical experience. *J Urol,* 2002; 167: 1961-4.
- 50 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.

- 51 Crowley JD, Shelton J, Iverson AJ, Burton MP, Dalrymple NC, Bishoff JT. Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: acute and chronic effects in an animal model. *Urology*. 2001; 57: 976-80.
- 52 Rendon RA, Gertner MR, Sherar MD, Asch MR, Kachura JR, Sweet J, Jewett MA. Development of a radiofrequency based thermal therapy technique in an in vivo porcine model for the treatment of small renal masses. *J Urol*. 2001; 166: 292-298.
- 53 Hsu TH, Fidler ME, Gill IS. Radiofrequency ablation of the kidney: acute and chronic histology in porcine model. *Urology*. 2000; 56: 872-5.
- 54 Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE, Hall MC, Matlaga BR, Dyer RB, Chen MY. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183: 201-7.
- 55 Johnson DB; Taylor GD; Lotan V; Sagalowsky AJ; Koenemann KS; Cadeddu JA. The Effects of Radio Frequency Ablation on Renal Function and Blood Pressure. *J. Urol* .2003; 170: 2234-6.
- 56 Goldberg SN, Solbiati L, Halpern EF, Gazelle GS. Variables affecting proper system grounding for radiofrequency ablation in an animal model. *J Vas cInterv Radiol*. 2000; 11: 1069-75.
- 57 Johnson DB, Solomon SB, Su LM, Matsumoto ED, Kavoussi LR, Nakada SY, Moon TD, Shingleton WB, Cadeddu JA. Defining the

- complications of cryoablation and radio frequency ablation of small renal tumors: a multi-institutional review. *J Urol.* 2004; 172: 874-7.
- 58 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.
- 59 Aliaev I, Al'Agbar NI, Krapivin AA, Spirin RP. Intrarenal small tumor of the kidney. *Khirurgiia.* 2003; 6: 47-9.
- 60 Dominique E, El Otmany A, Goharin A, Attalah D, de Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during intraoperative radiofrequency ablation. *J Surg Oncol.* 2001; 76: 297-300.
- 61 Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities--part II. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 1135-48.
- 62 Zlotta AR, Schulman CC. Ablation of renal tumors in a rabbit model with interstitial saline-augmented radiofrequency energy. *Urology.* 1999; 54: 382-3.
- 63 RITA SYSTEM Radiofrequency Interstitial Tissue Ablation, Model 1500X User's Guide and Service Manual. California: Mountain View; 2002.

- 64 Chang I, Mikityansky I, Wray-Cahen D, Pritchard WF, Karanian JW, Wood BJ. Effects of perfusion on radiofrequency ablation in swine kidneys *Radiology*. 2004; 231: 500-5.
- 65 Goldberg SN. *Answers about Radiofrequency* sgoldeber@caregroup.harvard.edu [mensagem pessoal] [citado 6 jul 2004]. E-mail para André Meirelles dos Santos (andremeirelles@hotmail.com).
- 66 Anidjar M, Mongiat-Artus P, Brouland JP, Meria P, Teillac P, Le Duc A, Berthon P, Cussenot O. Thermal radiofrequency induced porcine ureteral stricture: a convenient endourologic model. *J Urol*. 1999; 161: 298–303.
- 67 Schulman CC, Zlotta AR. Transurethral needle ablation of the prostate (TUNA). A new treatment of benign prostatic hyperplasia using interstitial radiofrequency energy. *J Urol (Paris)*. 1995; 101: 33-6.
- 68 Hinman F, Redewill FH. Pyelovenous back flow. *JAMA*. 1926; 87: 1287.
- 69 Landman J, Rehman J, Sundaram CP, Bhayani S, Monga M, Pattaras JG, Gokden N, Humphrey PA, Clayman RV. Renal hypothermia achieved by retrograde intracavitary saline perfusion. *J Endourol*. 2002; 16: 445-9.
- 70 Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic*. 2004; 5: 117-28.

- 71 Chosy SG, Nakada SY, Lee FT Jr, Warner TF. Monitoring renal cryosurgery: predictors of tissue necrosis in swine. *J Urol.* 1998; 159: 1370-4.