

Índice

Resumo/ <i>Abstract</i>	3
Introdução	6
Materiais e Métodos	9
Etiologia e história natural do CCR	10
Clínica, diagnóstico, variantes histopatológicas e diagnóstico diferencial do CCR	11
Tratamento do CCR:	14
• Nefrectomia parcial e radical	15
• Alternativas ao tratamento cirúrgico:	17
▪ Vigilância ativa.....	17
▪ Tratamento ablativo.....	18
Caraterísticas e breve contexto histórico da criocirurgia	20
A intervenção atual da criocirurgia na Medicina	22
O papel atual e indicações da criocirurgia no CCR	23
Mecanismos fisiopatológicos da criocirurgia.....	25
Procedimento da criocirurgia:	27
• Diferentes abordagens da criocirurgia.....	27
• Posicionamento do doente e anestesia/sedação.....	27
• Criossondas e importância dos exames imagiológicos:	28
• CP guiada por TAC versus por ecografia.....	29

• Ciclos de congelamento-descongelamento da criocirurgia	31
• Cuidados per-criocirurgia.....	32
• Biópsias per-criocirurgia	33
Vigilância pós-criocirurgia	36
Eficácia da criocirurgia	38
Conceito de “tratamento bem-sucedido” e doença residual na criocirurgia	40
Recorrência local e sobrevivência livre de recorrência da criocirurgia	43
Sobrevivência global e sobrevivência específica de cancro da criocirurgia	48
Segurança, complicações e resultados funcionais da criocirurgia	51
Custos da criocirurgia.....	61
Incertezas e perspectivas futuras da criocirurgia	63
Conclusão	65
Lista de Acrónimos	72
Agradecimentos.....	73
Referências Bibliográficas	74

Resumo

Nas últimas décadas, tem-se observado uma incidência crescente do carcinoma de células renais (CCR), principalmente à custa da deteção incidental de pequenas massas renais (PMR) localizadas, com dimensões reduzidas (≤ 4 cm) e em estadios iniciais. O tratamento *gold-standard* destas lesões é a nefrectomia parcial (NP), recomendando-se a vigilância ativa e as técnicas ablativas, como a criocirurgia e a ablação por radiofrequência (ARF), no tratamento de PMR em indivíduos considerados “maus candidatos cirúrgicos”.

Uma vez que a forma de apresentação destes tumores tem vindo a alterar-se, com o diagnóstico crescente das PMR, aliado ao conhecimento de que muitos dos doentes vêm a falecer por causas não relacionadas com o CCR (sabendo-se dos efeitos deletérios da doença renal crónica (DRC) na sobrevida), o foco da terapêutica tem sido a procura de alternativas que permitam uma maior preservação da função renal, denominadas de terapêuticas preservadoras de nefrónios (TPN). A criocirurgia é uma destas, sendo uma alternativa minimamente invasiva, que pode ser feita por via percutânea, laparoscópica e aberta. Durante o procedimento são realizados dois ciclos de congelamento-descongelamento, que através do uso de energia térmica de baixa temperatura, ativam um conjunto de mecanismos imediatos e tardios, que resultam na morte celular de determinada zona-alvo. É um tratamento seguro e eficaz que tem mostrado bons resultados oncológicos, superiores à ARF e equiparáveis à NP. Está associado a menos complicações peroperatórias e melhores resultados funcionais que o tratamento convencional, sendo melhor tolerado pelos doentes, com uma convalescença mais rápida e menos custos hospitalares.

Com o presente trabalho pretende-se expor o estado atual do conhecimento da criocirurgia, com base numa revisão da literatura mais recente, focando o papel desta técnica no CCR e noutras áreas médicas, nos seus mecanismos fisiopatológicos, no procedimento e

nas diferentes abordagens. Irá ser realçado o papel da criocirurgia no tratamento das PMR, apresentação cada vez mais frequente do CCR, nomeadamente nas vantagens e limitações desta técnica quando comparada com o tratamento *gold-standard* e a ARF, com ênfase às perspectivas futuras da criocirurgia no tratamento das PMR.

Palavras-chave: Carcinoma de células renais; neoplasia renal; criocirurgia; crioablação; técnicas ablativas.

Abstract

In recent decades we have seen a growing incidence of renal cell carcinoma (CCR), mostly at the expense of incidental detection of small renal masses (PMR), with reduced dimensions ($\leq 4\text{cm}$) and in early stages (T1a). The gold-standard treatment of these injuries is partial nephrectomy (NP), but it is recommended that active surveillance and ablative techniques such as cryosurgery and radiofrequency ablation (AFR) are used for the treatment of PMR in individuals considered to be "bad surgical candidates".

Since the presentation of these tumors has been changing, with the increasing diagnosis of PMR, coupled with the knowledge that many of the patients have died from causes unrelated to the CCR (the deleterious effects of chronic kidney disease on survival are well-known), the focus of therapy has been looking for alternatives to greater preservation of renal function, called nephron-sparing techniques. Cryosurgery is one of those, being a minimally invasive treatment that can be done percutaneously, laparoscopically and through an open approach. During the procedure two cycles of freeze-unfreeze are performed, which through the use of thermal energy at a low temperature activate a set of mechanisms, immediate and delayed, that result in cell death of a particular target area. It is a safe and effective treatment that has shown good oncological results, better than ARF and comparable to NP. It is associated with less perioperative complications and better functional outcomes

than conventional treatment, and it is better tolerated by patients, with faster recovery and fewer hospital costs.

The present work aims to expose the current state of the knowledge on cryosurgery, based on the most recent review of the literature, focusing on the role of this technique in CCR and other medical fields, its pathophysiological mechanisms, the procedure and its different approaches. The role of cryosurgery in the treatment of PMR, an increasingly frequent presentation of CCR, will be noted, especially the advantages and limitations of this technique when compared to the gold-standard treatment and ARF, with emphasis on future perspectives of cryosurgery in the treatment of PRM.

Keywords: carcinoma, renal cell; kidney neoplasm; cryosurgery; cryoablation; ablation techniques.

Introdução

O CCR é a principal neoplasia primária do rim (80-90%)¹⁻³ e a terceira neoplasia mais comum do trato geniturinário.⁴⁻⁶ No que toca à prevalência, importa notar que é uma patologia relativamente comum,⁷ representando cerca de 2-3,5% das neoplasias malignas em todo o mundo.^{1,5,8} É a sétima neoplasia mais frequente nos Estados Unidos da América (EUA),⁴ onde são diagnosticados mais de 58.000 novos casos por ano.^{3,5,7,9-14} A deteção de novos casos tem duplicado ao longo dos últimos anos,^{3,14} e a cada ano esta neoplasia é responsável por cerca de 15.000 mortes.⁷ Nas últimas décadas tem-se observado uma incidência crescente de aproximadamente 2-4,3% por ano.^{4,6,12,15} Este aumento deveu-se essencialmente a uma maior disponibilidade de exames imagiológicos não invasivos como a ecografia, a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM).^{2,4-7,9,11-31} Embora a etiopatogenia ainda não esteja devidamente esclarecida,^{13,16,31} é conhecida a sua relação com a obesidade, o tabagismo e a hipertensão, pelo que se prevê que, com o aumento da esperança de vida e à luz dos hábitos atuais, estes fatores possam contribuir para uma incidência ainda mais elevada.^{2,7,13,21,30,31} Face a essa supramencionada maior requisição de exames, a apresentação do CCR tem vindo a mudar.^{4,5,7} De facto, os exames imagiológicos contribuem para um aumento da deteção incidental de PMR localizadas, com dimensões reduzidas (≤ 4 cm) e em estadios iniciais (T1a).^{19,21,22,25}

O facto de as lesões serem descobertas cada vez mais em estadios iniciais faz com que não se justifique, em muitas situações, a realização de tratamentos muito agressivos;³¹ desta forma, a escolha de uma abordagem preservadora de nefrónios que garanta bons resultados oncológicos, preservando a função renal, tem sido o principal objetivo no tratamento.^{6,17,20,21,32} Assim, apesar de a NP ser o tratamento *gold-standard* no CCR,^{5-7,9,12-17} alguns tratamentos mais recentes, que obedecem aos princípios de uma abordagem mais preservadora da função renal, como as técnicas ablativas, têm suscitado bastante interesse,

destacando-se nesse âmbito a criocirurgia.^{4,7,12,15} A criocirurgia é uma técnica preservadora de nefrónios minimamente invasiva e eficaz que tem apresentado bons resultados oncológicos, praticamente semelhantes à NP, com um melhor perfil de segurança, menor risco de complicações peroperatórias e melhores resultados funcionais que a excisão cirúrgica.^{5,24,31,33} Os doentes podem ser tratados em ambulatório, está associada a uma recuperação mais rápida e tem permitido economizar mais recursos médico-hospitalares do que outros tratamentos.^{18,19} Tem sido preferida à outra técnica ablativa e preservadora de nefrónios, a ARF, por estar associada a um menor risco de progressão de doença, de doença residual e de recorrência e, conseqüentemente, de necessidade de re-tratamento.^{6,12,22,24} A eficácia da criocirurgia está comprovada no tratamento de PMR nomeadamente em doentes com múltiplos antecedentes médicos, considerados “maus candidatos cirúrgicos”.^{7,12-14,16,19,23,34} Todavia, há quem defenda que muito em breve a criocirurgia vai ser o tratamento preferido, mesmo em indivíduos com critérios para serem submetidos a tratamento excisional.³³ Os idosos, com múltiplas comorbidades médicas, inclusive com DRC de base, são os mais afetados pelas PMR,^{3,6,11,14,15,19,20,22} sendo principalmente estes que mais beneficiam com os melhores resultados funcionais. Assim, tudo aponta para um crescente uso da criocirurgia face ao aumento da esperança média de vida, que acarreta um aumento deste grupo de idosos com pluripatologia.^{15,21,32}

Portanto, com o presente trabalho pretende-se expor o estado atual do conhecimento da criocirurgia, com base numa revisão da literatura mais recente, focando-se na descrição desta técnica no CCR e noutras áreas médicas, nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, no procedimento e nas diferentes abordagens. Irá ser realçado o papel da criocirurgia no tratamento das PMR, apresentação cada vez mais frequente do CCR, nomeadamente nas vantagens e limitações desta técnica quando comparada com o tratamento *gold-standard* e as

outras técnicas ablativas. Por fim, será dado ênfase às perspectivas futuras da criocirurgia no tratamento das PMR.

Materiais e Métodos

A pesquisa bibliográfica usada no corrente trabalho foi realizada a 7 de novembro de 2015. A estratégia de pesquisa “PICO” e o Método de “Pull” não se adequaram ao tema, pelo que não foram utilizados. A pesquisa na base de dados *Pubmed* foi feita de acordo com os termos *MeSH "Cryosurgery"[Mesh] AND "Carcinoma, renal cell"[Mesh]*. Foi obtido um conjunto de 209 artigos, ao qual foram aplicados os seguintes filtros: data de publicação desde 01/01/2012, estudos em humanos, língua inglesa e língua portuguesa. Restringiu-se o número para 55 artigos, tendo sido excluídos 154 artigos. Dos 55 artigos, três não tive acesso aos artigos na íntegra, apenas ao *abstract*, pelo que não foram usados. Um outro não foi incluído na pesquisa por não ter sido considerado importante para o tema abordado. Por último, nas bases de dados *Index – Revistas Médicas Portuguesas* e *The Cochrane Library* não foram encontrados artigos de relevo para o trabalho.

Etiologia e história natural do CCR

A obesidade, o tabagismo e a hipertensão são fatores de risco bem estabelecidos do CCR⁷ e, uma vez que a prevalência destes fatores tem vindo a aumentar, crê-se que estes têm contribuído em grande escala para a crescente incidência do CCR.^{2,7,13,21,30,31} Vários estudos têm demonstrado um maior risco de CCR a longo prazo em doentes com um índice de massa corporal elevado e/ou com tensões arteriais aumentadas.¹³

A história natural destas lesões ainda permanece desconhecida^{13,16,31} e a regressão espontânea é um fenómeno raro e pouco compreendido.³⁵ Uma percentagem significativa de casos apresenta taxas de crescimento muito lentas ou quase nulas e um baixo risco de metastização.^{6,13,19} As taxas de crescimento são variáveis, rondando em média 0,28-0,40 cm/ano.^{6,13,16,19,22} O risco de metastização é de cerca de 1% em 34-38 meses,^{5,13,16,19,26} mas cerca de 20-25% dos doentes podem ter PMR com comportamento agressivo *ab initio*,^{5,6} e até um terço dos pacientes pode ter metástases no momento do diagnóstico.¹⁰ Estas lesões têm um comportamento heterogéneo,^{22,25} cujo potencial de metastização, apesar de baixo, é incerto e impossível de prever.^{7,13,22,25} Mais de metade dos doentes em qualquer curso da doença vai sofrer metastização.^{8,10} Este fenómeno pode demorar anos a manifestar-se e ocorrer para diferentes locais: pulmão e osso são localizações secundárias frequentes, mas mais de metade metastiza para os tecidos moles, como por exemplo para os gânglios linfáticos, para a loca renal, suprarrenais, pâncreas, fígado e cérebro.^{10,18,22,36,37} Esse risco de metastização tem sido maior para lesões com um diâmetro superior a 3 cm; porém, lesões de pequenas dimensões podem apresentar taxas de crescimento superiores se o grau de agressividade do tumor for mais elevado.¹³

Clínica, diagnóstico, variantes histopatológicas e diagnóstico diferencial do CCR

Na maioria dos casos o CCR é assintomático^{14,38} e tem um comportamento indolente.^{6,7,19,22,31} Com o diagnóstico precoce, é cada vez mais raro vermos na prática clínica doentes apresentando a tríade clássica: hematúria, dor no flanco e massa abdominal palpável.⁷ Pode surgir em qualquer género ou idade, mas o sexo masculino é o mais afetado^{9,18,23} e há um pico de incidência aos 50-70 anos.²⁴ Assim, abrange sobretudo idosos com múltiplas comorbilidades médicas, inclusive com DRC de base.^{3,6,11,14,15,19,20,22}

A apresentação destas neoplasias tem mudado, tendo-se observado uma diminuição das dimensões do CCR na altura do diagnóstico,^{4,5,7} com a observação de um maior número de diagnósticos de CCR em estadio I face ao menor número de casos em estadios mais avançados.⁷ De facto, enquanto antes o diagnóstico era feito em estadios avançados da doença, com CCR de grandes dimensões; hoje, mais de 70% dos diagnósticos do CCR são achados incidentais, descobertos na realização de um exame de imagem abdominal em indivíduos assintomáticos ou com queixas não relacionadas com o cancro.^{5-7,19,22} Portanto, são cada vez mais diagnosticados precocemente em estadios iniciais com baixo grau e um reduzido risco de metastização.^{4,6,11,12,14,15,19,21,22,25,29,31,39} As PMR são definidas como massas com dimensões iguais ou inferiores a 4cm (T1a), segundo o sistema de estadiamento tumoral *Tumor, Lymph node, Metastasis* (TNM),^{11,13,15,19} e correspondem na atualidade a mais de 60-70% dos CCR detetados inicialmente.^{12,22}

Os exames de diagnóstico imagiológicos geralmente são suficientes para distinguir neoplasias benignas e malignas.³ Contudo, em alguns casos pode ser necessário recorrer a métodos invasivos,²⁶ embora a realização de biópsias renais por rotina não seja consensual,^{6,7,9,14,26} como veremos mais à frente no corrente trabalho. Importa salientar que não é obrigatório um diagnóstico histopatológico de CCR para tratarmos estas lesões.¹⁹

Exemplo disso é o facto de a confirmação diagnóstica chegar apenas pelo estudo da peça após excisão cirúrgica.³ Com as técnicas ablativas, uma vez que nestas não há excisão de tecido (todo o tecido que é ablacionado é deixado no local), a única forma de se obter esse diagnóstico definitivo passa pela realização de biópsia peroperatória.¹⁸ Por isso, é natural que alguns dos doentes que são submetidos a tratamento, por cirurgia ou técnicas ablativas, não beneficiem deste.³⁰ Crê-se que isto ocorra em 20-25% dos casos, nos quais se observa que o estudo posterior revela a presença de neoplasias benignas.^{1,5,11,15,16,18,19,30,31} Os subtipos histopatológicos mais comuns são o CCR de células claras (o mais frequente e com um comportamento mais agressivo), seguindo-se o CCR papilar e o CCR de células cromóforas;^{2,9,15,18,30,34,40-42} muito raramente são encontrados CCR de células do ducto coletor.³⁰ Em mais de 90% dos casos, consegue-se determinar o subtipo do CCR;^{6,27} mas nos casos duvidosos, a imunohistoquímica pode ajudar na confirmação do subtipo.²⁷ O sistema de Classificação de Furhman é um sistema de graduação nuclear que pode ser usado no CCR, mas na prática tem pouco interesse e não influencia a conduta terapêutica das PMR.²⁷

O diagnóstico diferencial das PMR inclui então o CCR e diversas outras lesões benignas e malignas. As mais frequentemente encontradas dentro das primeiras, ao estudo histopatológico, são o oncocitoma e o angiomiolipoma, enquanto nas lesões malignas há a destacar o linfoma folicular ou lesões metastáticas.^{18,20,21,27,29,34,37,41}

Mesmo com a incidência crescente, a sobrevivência destes tumores tem aumentado,^{2,6,7} o que é congruente com o comportamento indolente destas lesões e com o diagnóstico precoce.^{6,22,31} Contudo, apesar do diagnóstico atempado, a taxa de mortalidade global não tem diminuído.^{2,6,7} Crê-se que os antecedentes pessoais, só por si, possam ser os grandes responsáveis por esse excesso de mortalidade que ainda hoje se verifica;¹⁹ de facto, um número significativo de doentes vem a falecer de causas não relacionadas com o CCR.^{7,14} A DRC, que está presente numa proporção dos doentes, por exemplo, constitui um conhecido

fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, uma causa frequente de mortalidade em todo o mundo.⁷ O CCR pode ser responsável por cerca de 0.6% das DRC,⁵ mas é de notar que mais de 40% dos doentes com mais de 65 anos tem DRC, independentemente da presença de neoplasia.⁴³

Tratamento do CCR

O tratamento do CCR tem mudado abruptamente nas últimas décadas^{7,24} e tem sido cada vez mais importante averiguar qual a melhor abordagem para as PMR.^{11,13,18,25,26,29,30} Decidir qual a melhor forma e é um verdadeiro desafio, havendo necessidade de contrabalançar os benefícios e desvantagens de cada opção de tratamento.²⁰

A escolha do tratamento é individualizada⁴⁴ e depende de vários aspetos: da preferência, formação e experiência do urologista, da disponibilidade tecnológica e das características do paciente e do tumor.^{11,23,29} No que diz respeito às características do paciente são importantes: a sua preferência, a idade, os antecedentes médico-cirúrgicos e a capacidade de tolerar a anestesia.^{11,29} Nas características do tumor destaca-se: a dimensão, a acessibilidade, a localização, a taxa de crescimento (avaliada pela dimensão e volume da lesão nos exames de diagnóstico).^{11,13,23,29} A dimensão, por exemplo, tem sido um tema de debate, nomeadamente na seleção do tratamento mais adequado e na escolha do *cut-off* máximo e mínimo do tamanho da lesão.^{13,19} O tamanho e a taxa de crescimento do tumor têm sido os mais usados pelos urologistas na tomada de decisão.¹³ O diagnóstico por biópsia e a identificação do subtipo histopatológico, principalmente nos extremos da idade, seria crucial na escolha do tratamento, mas não é feito por rotina.⁶ Um conhecimento da história natural, da complexidade da lesão e da probabilidade do tratamento ser bem-sucedido são os principais pilares que devem motivar os urologistas a optar por uma ou outra opção de tratamento, quer no caso de tumores primários quer recorrentes.⁴⁵

As múltiplas opções de tratamento das PMR incluem a excisão cirúrgica através da NP ou radical (NR), ou em alternativa, a vigilância ativa ou a ablação térmica pela criocirurgia ou ARF.^{7,30} O tratamento é considerado ótimo quando alcança bons resultados oncológicos e funcionais, com a mínima morbidade e com a preservação da função renal.^{6,17,20,21,32} Desta

forma, as TPN têm ganho ênfase no tratamento das PMR,^{6,7,15,20,21,28,31,32} particularmente importante em indivíduos com rim único ou com alguma redução da função renal.² Estas TPN incluem a NP e as técnicas ablativas.^{6,11-13,20,30,31} Inicialmente, foram apenas indicadas para os doentes com rim único (para quem é considerada uma indicação absoluta), tumores bilaterais ou em doentes com DRC pré-existente, mas atualmente deve ser, se possível, aplicado a todos os casos de CCR.^{6,7,13,25} Por conseguinte, com estas TPN, foi possível reduzir o risco de progressão de DRC, assim mitigando o risco associado de morte prematura, eventos cardiovasculares e de hospitalização.^{6,43}

- **Nefrectomia Parcial e Radical**

Tendo em conta a heterogeneidade destas lesões e o potencial metastático, a ressecção completa do tumor constitui a base do tratamento.^{4,13} Durante mais de 40 anos, o tratamento de CCR implicava uma NR.^{7,30,31} Hoje, com as PMR, já não se justifica um tratamento tão agressivo com uma remoção completa do rim.³¹ Desta forma, a NR tem sido menos utilizada, e atualmente, a NP é o tratamento *gold-standard*.^{5-7,9,12-17,21,22,24,25,29-32,41,46} O recurso à NR tem-se limitado às situações em que se prevê que a NP pode não ser curativa, por não ser acessível ou por não ser capaz de remover completamente o tumor, por exemplo, no caso de tumores de grandes dimensões já com invasão local avançada, ou pela proximidade de estruturas vasculares importantes.^{5,13} A NR laparoscópica tem sido a preferida visto que, para o mesmo grau de controlo tumoral, obtém melhores resultados peroperatórios, estando associada a um menor risco de hemorragia, dor e tempo de permanência no hospital, permitindo uma recuperação mais rápida que pela via aberta.⁵

A NP implica uma excisão de parênquima renal saudável, pelo que antes de excisar a massa renal, para mitigar o risco hemorrágico durante o procedimento, é necessário isolar e clampar o hilo renal (artéria e veia renais), podendo causar uma lesão isquémia/reperusão do

rim.^{7,12,16,20} O tempo e o tipo de isquêmica (quente ou fria) são variáveis e dependem do urologista e/ou do centro de intervenção.⁷ Estes procedimentos em conjunto com a habilidade necessária para a sutura na reconstrução renal, fazem da NP um tratamento com alguma exigência técnica.^{16,20} Pode ser feita por via aberta (NPA), por via laparoscópica (NPL), ou mais recentemente, por via laparoscópica assistida por robô (NPLAR).^{11,13,17,20,22,29,31,38} É um tratamento menos invasivo, com resultados oncológicos similares à NR, que tem garantido, tal como outras TPN, bons resultados funcionais com preservação da função renal, sem o impato nefasto da NR sobre a função renal (evita o sobretratamento de lesões benignas pela NR, menos risco de progressão para DRC, de morte prematura e de doença cardiovascular associada à DRC).^{5-7,12,13,24,30-32} A NR pode contribuir, por exemplo, para um aumento de 1,3 vezes de casos de morte em idosos do que a NP.⁷ As três abordagens da NP têm apresentado de forma semelhante excelentes resultados a longo prazo, principalmente no que diz respeito à sobrevivência livre de recorrência e à mortalidade relacionada com o cancro.^{16,17,29,41} Relativamente às complicações, os dados têm sido controversos, especulando-se um maior risco de hemorragia, de formação de fístulas urinárias, obstrução ureteral, insuficiência renal aguda e infeção com a NP.⁵ A abordagem laparoscópica tem implicado uma recuperação mais rápida dos doentes, com redução dos custos e da morbilidade intraoperatória, nomeadamente no uso dos analgésicos, do tempo gasto durante o procedimento, risco de hemorragias, necessidade de hospitalização, com os mesmos resultados de função renal e oncológicos que a via aberta.^{6,13,15-17} Contudo, é uma técnica mais exigente que a NPA e implica uma maior experiência clínica; tem sido associada a uma maior taxa de complicações pós-operatórias, por impor um maior tempo de isquemia e um maior risco de lesão isquemia-reperusão.^{13,15,20,32} Um maior tempo de isquemia aumenta o risco de disfunção renal (aguda ou crónica),^{7,22,27} pelo que é aconselhado uma hidratação intravenosa adequada e o uso de

fármacos renoprotetores durante o procedimento.²⁷ A NPA em alguns centros continua a ser a preferida, reservando-se a NPL para centros selecionados e com equipas experientes.^{11,15-17}

A NPLAR é a nova promessa no tratamento^{15,17} e é uma técnica mais fácil de aprender, com uma diminuição do tempo de isquémia e de hemorragia durante o procedimento, maior facilidade na sutura intracorpórea, colheita e reparação do parênquima renal, menor necessidade de conversão a nefrectomia radical, menos complicações, um reduzido decréscimo na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e uma recuperação mais rápida em comparação com a NPL.^{7,13,15,17} Contudo, é uma técnica ainda em estudo e que requer mais experiência e treino no tratamento de PMR.¹³

- **Alternativas ao tratamento cirúrgico:**

- **Vigilância Ativa**

A vigilância ativa foi considerada a primeira estratégia de tratamento das PMR.²⁵ É uma opção aceitável para todos os indivíduos com PMR e o seu uso é recomendado em determinados casos, nomeadamente nos idosos, em que não é expectável uma longa sobrevida e nos pacientes em que se prevê que o risco cirúrgico seja superior ao benefício do tratamento.^{6,7,13,17,22,30} A escolha desta abordagem ainda não tem critérios bem definidos, devendo ser explicado a todos que as PMR têm um risco real de metastização e que, ao optar pela vigilância ativa, pode perder-se a hipótese de oferecer um tratamento curável ao doente.⁷ Tem-se preferido aplicar esta abordagem especialmente em PMR imagiologicamente estáveis e com baixo risco de metastização.¹⁹ Mas é importante ter em mente que muitos destes doentes tiveram de, aquando do seguimento, ser submetidos a tratamento cirúrgico ou ablativo; isto ocorre porque, apesar de baixo, há um risco real de metastização, e a ausência de crescimento não pode ser interpretada como sinónimo de benignidade.^{6,26,30} Tem sido difícil, então, distinguir os que realmente beneficiam desta abordagem daqueles em que a vigilância

ativa funciona como ponte para o tratamento.²⁰ Por essa razão, é importante explorar o comportamento destas lesões e detetar potenciais marcadores que possamos usar na prática para prever a agressividade das PMR.⁷ Por agora, ainda há poucos estudos que confirmam o benefício desta abordagem,^{5,6,20} embora, no futuro, se preveja um aumento da percentagem de casos de vigilância ativa, face ao aumento de doentes que, pelas suas múltiplas comorbilidades, falecerão de outras causas, independentemente do tratamento das PMR.^{5,19}

- Tratamento ablativo

As técnicas ablativas são TPN minimamente invasiva que têm ganho popularidade e têm conhecido uma incidência crescente no tratamento das PMR.^{4,7,12,15,16,18,19,25,46} Devido ao comportamento indolente destas lesões, as técnicas ablativas são uma boa aposta como alternativa ao tratamento convencional.^{4,12,16,19,25} A criocirurgia e a ARF são as principais técnicas ablativas que têm sido integradas no tratamento das PMR.^{7,12,13,16,19,23,24,29,31,33} São tratamentos passíveis de se realizar em ambulatório,^{5,7,18} seguros e eficazes,^{2,24} e têm apresentado bons resultados oncológicos e funcionais.^{2,3} Estes tratamentos, por interação energia-tecido, conseguem provocar morte celular através do aquecimento (ARF) ou do congelamento (criocirurgia) de um dado volume tumoral pré-determinado.^{2,7,24,25}

A ARF tem sido recomendada no tratamento de muitas neoplasias não-renais^{19,26} e pode ser realizada, tal como a criocirurgia, por via aberta, percutânea e laparoscópica.^{4,6,7,16,19} Utiliza um tipo especial de sondas que permitem atingir temperaturas de 50-100°C durante um determinado intervalo, por exemplo, 5-8 minutos, e provocar uma necrose vascular e trombose da zona tumoral.⁷

Existem outras técnicas que ainda estão em estudo, como os ultrassons focados de alta intensidade (HIFU),^{4,6,7,13,16,19,24,25,27,31,38} a ablação por micro-ondas,^{7,13,16,24,27,31,38,47} a

eletroporação irreversível,^{24,25,31,47} a termoterapia induzida por laser,^{16,19,31,38} a termoterapia com micro-ondas,^{13,16} e a radiocirurgia.¹⁶

Ainda é pouco claro se estes tratamentos conferem melhores resultados que o tratamento convencional;^{16,32} por essa razão, o seu uso tem-se restringido a um pequeno grupo selecionado de doentes.^{7,24} Segundo as *guidelines* Associação Americana de Urologia (AAU), o uso destas técnicas está recomendado em indivíduos selecionados, com PMR e que pela sua pluripatologia têm risco cirúrgico elevado.^{7,13,19,34} Tem-se verificado um maior uso da criocirurgia relativamente à ARF (79% vs 55%),⁵ embora a escolha das duas técnicas dependa da preferência do urologista/técnico, do centro de intervenção e da localização do tumor.²³ Mas no futuro, tendo em conta os resultados promissores descritos, tudo aponta para que ambas venham a ser usadas de forma abrangente em todos os doentes com PMR.²⁵

Caraterísticas e breve contexto histórico da criocirurgia

Desde o século XIX, tem vindo a ser descrito o uso desta técnica no tratamento oncológico,^{16,31} mas há indícios que relatam que o seu uso vem desde a medicina Egípcia e da Grécia Antiga.³¹ Na urologia, surgiu na década de sessenta no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, e só mais tarde na neoplasia prostática, onde tem tido maior relevo.^{16,31} Foi a primeira técnica ablativa a ser utilizada no tratamento do CCR, numa altura em que a abordagem percutânea era um mito devido às grandes dimensões das criossondas, que tornavam essa abordagem impensável. Com os avanços tecnológicos, nomeadamente da via percutânea e dos métodos de imagem, o uso da criocirurgia tornou-se cada vez mais disseminado na prática clínica.⁴⁷ Há dez anos atrás, foi integrada no tratamento das PMR, e desde essa altura, constitui mais de metade dos tratamentos em que as técnicas ablativas são usadas.³¹ Ao longo dos tempos, tem-se assistido a uma crescente popularidade no tratamento das PMR.^{27,31}

A criocirurgia é um tratamento, pertencente ao grupo dos tratamentos térmicos, que utiliza energias de temperaturas reduzidas, com o intuito de, ao congelar, ativar um conjunto de mecanismos que provoquem a morte celular de determinada lesão-alvo, causando uma destruição completa e homogénea da lesão congelada.^{1,2,16,24,25} É um tratamento minimamente invasivo, seguro e eficaz no tratamento das PMR,³⁵ que permite alcançar bons resultados oncológicos,^{17,29,40} especulando-se que quase comparáveis à NP.³³ Está associado a um bom perfil de morbilidade, menor período de intervenção, internamento curto (ou mesmo sem necessidade de todo) e uma rápida convalescença dos doentes.^{7,12,16,23,24,46} É uma abordagem preservadora de nefrónios, associada a menos complicações peroperatórias e melhores resultados funcionais que o tratamento convencional.^{5,24,31} Segundo Kapoor *et al.*, é um tratamento que oferece uma excelente preservação da função renal e é uma viável opção em indivíduos com um comprometimento renal preexistente.³¹ Tem a vantagem de, durante o

procedimento, não necessitar de excisar tecido renal saudável nem de induzir lesão isquemia-reperusão do rim, como ocorre no tratamento cirúrgico.^{5-7,16,19-21,29,32} Garante um tratamento potencialmente curativo, bem tolerado pelos doentes e capaz de tratar PMR completamente em apenas uma sessão de tratamento.^{19,47} Contudo, os doentes submetidos a estes tratamentos devem ser informados do risco de doença residual ou de recorrência local, superior ao tratamento *gold-standard*, com necessidade de uma vigilância mais apertada e da hipótese de poderem vir a precisar no futuro de re-tratamento.^{3,7,12,13,24,29}

A intervenção atual da criocirurgia na Medicina

A utilização da criocirurgia na Oncologia não se reduz ao CCR. No início, surgiu associada ao tratamento de neoplasias da mama e do pescoço.^{16,31} Hoje, tem sido usado também noutras áreas, como nas neoplasias da pele, pâncreas, pulmão, fígado e próstata.^{36,39,48} A criocirurgia nestas áreas tem-se debruçado tanto no tratamento de lesões malignas primárias como no tratamento de doença metastizada localizada.^{36,48} Na doença metastizada de tumores sólidos, a criocirurgia não é o tratamento mais eficaz, mas é uma alternativa viável nos casos em que não se pode realizar ressecção cirúrgica.³⁶ O seu uso no tratamento de patologias benignas já se encontra descrito, como por exemplo na hiperplasia benigna da próstata.^{16,31} No rim, tem-se utilizado também no tratamento de outras lesões que se possam apresentar como massas localizadas, como é o caso dos oncocitomas.²⁶

O papel atual e indicações da criocirurgia no CCR

A criocirurgia tem sido usada numa grande diversidade de doentes, quer no tratamento de lesões renais benignas ou malignas, únicas ou multifocais, em doentes com antecedentes de neoplasias renais ipsi/contralaterais e com metastização no momento do procedimento.⁴¹ A criocirurgia tem representado um papel crucial no tratamento do CCR localizado e metastizado com intenção curativa e paliativa.^{8,48,49} Na vertente paliativa, tem sido descrito o seu uso, por exemplo, no tratamento sintomático de metástases sacrais do CCR, refratárias ao tratamento médico; nestes casos são realizados em associação com outras intervenções, como por exemplo a combinação da criocirurgia com ablação por álcool, embolização e sarcoplastia.⁴⁹ Também se tem evocado o papel da criocirurgia como uma técnica de salvamento, constituindo uma hipótese para os pacientes que tenham uma recorrência ipsilateral e que já tenham sido submetidos a tratamento anterior, cirúrgico ou ablativo.^{35,41,45} Nestes casos realizar uma NP tem um risco não desprezável de DRC, havendo ainda a realçar a maior probabilidade, comparativamente com a criocirurgia, de se ter de converter numa NR.⁴⁵ Pela baixa morbilidade associada e por ser minimamente invasiva, a criocirurgia tem-se tornado cada vez mais popular no tratamento de PMR como alternativa à cirurgia.^{14,28}

O seu uso tem-se recomendado no tratamento de PMR de doentes cuidadosamente selecionados, nomeadamente nos casos que contraindiquem a nefrectomia, como sucede com alguns idosos com múltiplas comorbilidades, e ainda naqueles que por própria iniciativa recusem a nefrectomia e a hipótese de uma vigilância ativa; indivíduos com DRC, com rim único, com tumores de grandes dimensões, bilaterais, múltiplos tumores renais síncronos ou com antecedentes de patologias que aumentam o risco de recorrência de tumores secundários (como é o caso do Von Hippel-Lindau), também podem beneficiar com este tratamento.^{1,2,6,9,12,14-17,19,21,23-25,28,29,31-33,41,44,47} De uma maneira geral, estes doentes são os que mais beneficiam de um tratamento minimamente invasivo que preserve a função renal.^{15,21,32}

Não existe ainda nenhum modo simples de selecionar os doentes e de os “estratificar”, tendo em conta o risco, separando os mais indicados para o tratamento; a taxa de crescimento ou as biópsias foram apontadas como ferramentas possíveis para esta estratificação, mas nenhuma delas até agora mostrou resultados favoráveis.³⁹

Mecanismos fisiopatológicos da criocirurgia

A morte celular na criocirurgia é desencadeada por um mecanismo direto que ocorre no imediato e por um mecanismo indireto que acontece numa fase tardia do procedimento.^{31,32}

O mecanismo direto tem início na fase de congelamento, com a formação dos cristais de gelo, e termina nas fases iniciais do descongelamento; inclui um conjunto de alterações que ocorrem simultaneamente decorrentes de um trauma mecânico e de um dano celular osmótico.^{21,31,33} O meio extracelular é o primeiro a ser afetado e só mais tarde surgem alterações no meio intracelular, por causa do efeito protetor da bicamada lipídica da membrana celular. Com a formação dos cristais de gelo ocorre uma disrupção da matriz extracelular que promove um gradiente osmótico, levando à passagem de água do meio intracelular para o extracelular, o que causa uma desidratação celular. Há uma alteração da concentração dos solutos e do pH intracelular que levam a uma desnaturação proteica e à ativação da cascata da apoptose. Mais tarde, a integridade da bicamada lipídica celular é perdida, ocorrendo a lise celular e perda dos organelos intracelulares para o exterior, precipitando a morte celular.³¹ Durante o descongelamento, o gelo ao derreter causa uma diminuição da osmolalidade extracelular que desencadeia a passagem de água do meio extracelular para o intracelular, provocando um ingurgimento progressivo até à rutura celular.³²

O mecanismo indireto é provavelmente o maior responsável pela destruição do tumor e tem um efeito tardio que pode persistir durante horas a dias após a realização do procedimento. Nesta fase, há uma lesão endotelial dos vasos em redor da área-alvo, que leva à ativação e agregação plaquetar e, em último, à formação de trombos.³¹ A isquémia e a hipoxia locais surgem em resultado da trombose vascular;^{21,31} no final, há uma necrose por coagulação dos tecidos envolventes e uma morte celular retardada das células neoplásicas que

persistiram.^{31,32} Enquanto o mecanismo direto atua essencialmente na parte central da lesão, o mecanismo indireto intervém mais à periferia.³¹ De uma forma global, o efeito da criocirurgia pode ser dividido em duas zonas: uma central, em que ocorre uma necrose por coagulação, e uma outra que a envolve, com vários graus de morte celular.²¹

Também tem sido descrito o efeito imunológico da criocirurgia, estando o uso associado a um efeito vantajoso sobre a resposta imunitária antitumoral do nosso organismo. O CCR é conhecido como um tumor com grande imunogenicidade, em que os níveis elevados das células T reguladoras presentes nesta neoplasia têm estado intimamente relacionados com o aparecimento, a progressão e a mortalidade do tumor. Estas células são células imunossupressoras, que são recrutadas ativamente pelo tumor e que diminuem a ação das células efectoras do organismo, reduzindo a resposta imunitária antitumoral. A criocirurgia mostrou uma diminuição destas células e uma ativação das células efectoras, conseguido pela ativação das células apresentadoras de antígenos em resultado dos antígenos e citocinas libertados durante a destruição tumoral. Esta resposta crioimunológica tem tido particular interesse no tratamento do CCR avançado.^{8,50}

Procedimento da criocirurgia:

- Diferentes abordagens da criocirurgia:

A criocirurgia pode ser feita por via percutânea, laparoscópica e menos frequentemente por via aberta.^{6,9,20} Tal como a ARF, esta técnica pode ser realizada por laparoscopia e feita por urologistas no bloco operatório ou por via percutânea ecoguiada ou TAC guiada, numa sala de radiologia ou num bloco operatório e ser feita por imagiologistas ou urologistas.^{6,9,16,17,19,29,35} Pode ser abordada em contexto de ambulatório,^{5,16,18,23,24} embora um terço dos doentes necessite de permanecer pelo menos um dia no hospital.⁴

A escolha da abordagem depende essencialmente da localização do tumor, apesar da preferência do cirurgião, a situação clínica do doente ou a necessidade de realizar outras intervenções também serem importantes na tomada de decisão.^{9,13,31} A criocirurgia percutânea (CP) é usada preferencialmente no tratamento de PMR de localização posterior ou lateral; as de localização anterior ou medial, como são tecnicamente mais difíceis e podem implicar manobras adicionais durante o procedimento (por exemplo, o hidrod deslocamento de estruturas sobrepostas), têm-se reservado para a criocirurgia laparoscópica (CL).^{13,17,29,31} No entanto, a localização anterior ou medial das PMR não deve ser usado como critério isolado para contraindicar a CP, uma vez que já têm surgido estudos que comprovam a sua eficácia, com bons resultados e sem um aumento do número de complicações com esta abordagem.²² Se for necessário realizar outras intervenções intraabdominais, a criocirurgia por via aberta geralmente é a abordagem preferida.⁹

- Posicionamento do doente e anestesia/sedação

Na CL, os doentes são colocados na posição lateral estendida na mesa do bloco operatório^{15,20,21,29} e a exposição renal pode ser conseguida por via retroperitoneal ou

transperitoneal,^{9,15,29} dependendo da localização e da anatomia do tumor.¹⁵ Já a abordagem percutânea é efetuada com o doente em decúbito ventral ou lateral.^{9,14,40}

Quanto à anestesia, a CP pode ser efetuada sob efeito de uma sedação moderada^{4,14,18,23,29,40} ou de uma anestesia local.^{18,28,29,41} Em determinadas situações, há vantagens na administração de uma anestesia geral,^{2,4,9,14,18,28,34,41} nomeadamente nos casos de doentes que não toleram a posição de decúbito ventral.¹⁴ A CL geralmente é feita sob efeito de anestesia geral.^{15,20,29}

- Criossondas e importância dos exames imagiológicos

Antes do tratamento, os doentes devem realizar um exame imagiológico, uma TAC ou uma RM, com o intuito de documentar as características da lesão tumoral, nomeadamente a sua dimensão e localização precisa, aferir se existem alterações relativamente ao último exame de imagem realizado e reavaliar a decisão terapêutica.^{14,28,31,40}

A identificação do tumor e a posterior introdução e o posicionamento das criossondas no interior do mesmo podem ser feitas na CP sob orientação imagiológica (geralmente por ecografia ou TAC, ou mais raramente por RM);^{9,14,28,29,34,36,37,41} nas outras duas abordagens, o mesmo pode ser realizado por visualização direta do tumor ou por monitorização imagiológica.^{9,15,17,27,29,31} A visualização direta do tumor facilita a sua manipulação e permite a utilização de criossondas de maiores dimensões,^{17,29} existindo vários tamanhos disponíveis: de 1,7mm, 2,4mm e 3,4mm.^{8,14} Os exames de imagem têm um papel crucial no procedimento porque, além de serem importantes na avaliação da extensão e da localização do tumor, permitem também monitorizar a introdução e o posicionamento adequado das criossondas no início e durante todo o procedimento.⁹

A CL, como qualquer abordagem laparoscópica, exige a formação de um pneumoperitoneu e normalmente requer três portas de entrada, mas se a localização da lesão

for anterior, pode ser necessária apenas uma porta de entrada - *laparoendoscopic single-site surgery*.^{15,21,29} O número e a localização das criossondas são determinados no momento e depende da geometria, do tamanho e da localização da lesão-alvo, bem como da necessidade de desviar estruturas sobrepostas.^{9,14,20,28,31,36,40} Deve ser usado um número suficiente de criossondas que permita incluir toda a zona-alvo e uma pequena porção de tecido saudável envolvente.^{9,14,27,28,31} Geralmente são necessárias duas a três criossondas.¹⁴ Estas criossondas não são dispostas ao acaso na zona tumoral, pelo contrário, são estrategicamente afastadas cerca de 1-2cm umas das outras, de modo a formar uma triangulação que envolva todo o tumor. Esta triangulação permite criar uma zona, chamada de “*killing zone*”, que corresponde à área de sobreposição das criossondas que consegue atingir uma temperatura fria o suficiente para induzir a morte das células tumorais.^{21,34,41} Esta temperatura no mínimo deve atingir os -40 °C e deve ser alcançada uma temperatura central/nuclear de -100°C.^{27,31} Para além dessa zona, existe uma outra mais à periferia, situada 1,27-1,87cm do raio de formação de cristais de gelo de cada criossonda, em que apesar de o gelo ser macroscopicamente visível, não alcança uma temperatura negativa o suficiente para induzir a morte celular.²¹ Por essa razão, de modo a garantir que toda a neoplasia seja tratada de forma eficaz, é importante monitorizar a temperatura através dos sensores térmicos que estão acoplados às criossondas²⁹ e, durante o procedimento, incluir uma margem de tecido saudável circundante de pelo menos 5-10mm para além da margem tumoral.^{20,28,29,34,36,38,41} Esta margem não está rigorosamente protocolada,¹⁸ mas vários estudos têm destacado que, apesar de 5mm ser suficiente, é mais seguro garantir uma margem de 10mm.^{18,31}

- CP guiada por TAC versus por ecografia

A monitorização por ecografia peroperatória na CP é de fácil manuseamento e permite obter imagens em tempo real, sem a exposição nociva da radiação. A interposição gasosa provocada por várias estruturas (como a caixa torácica, como consequência da formação da

esfera de gelo ou por interposição das criossondas) pode afetar a qualidade das imagens e dificultar a colocação das criossondas, e ser ainda mais difícil vigiar se são obtidas margens circundantes adequadas com a formação da esfera de gelo.³¹ A título de exemplo, temos os indivíduos obesos, em que a monitorização por ecografia tem sido tecnicamente desafiante, se não mesmo impossível, por causa da interposição gasosa.³⁴ Na maioria das vezes, para contornar estes artefatos, são obtidas imagens em diferentes angulações, mas em contrapartida, tem-se observado a necessidade de mais tempo de intervenção para a realização dessas imagens.³¹

A TAC garante uma monitorização adequada com imagens em tempo real durante o procedimento, mas acarreta uma exposição de radiação desnecessária para o doente e para toda a equipa médica,^{29,31} que a longo prazo pode contribuir para o desenvolvimento de novas neoplasias.^{1,3,18} A nefrotoxicidade do contraste iodado também é uma importante desvantagem, especialmente nos doentes com DRC ou com rim único.^{1,3} Estes riscos estão presentes de igual modo na vigilância pós-criocirurgia, em que os doentes são sujeitos à realização repetida de TAC de seguimento.^{1,3,13} Na obesidade, a sua aplicação também tem apresentado limitações: tecnicamente é mais difícil, necessita de instrumentos mais adaptados, há uma maior dificuldade no posicionamento das criossondas e está sujeito a um maior ruído por causa de uma inadequada penetração dos feixes, interferindo na qualidade das imagens.^{29,34}

A RM apresenta um maior destaque na vigilância pós-criocirurgia, embora possa ser usada no diagnóstico e na monitorização da CP; o seu uso implica custos mais elevados que os métodos anteriores e pode favorecer o aparecimento de fibrose sistémica nefrogénica induzida pelo gadolínio.³

Tem-se estudado a possibilidade de se usar a monitorização por ecografia e TAC na CP em simultâneo, complementando as vantagens de cada uma e permitindo fornecer imagens com uma anatomia bem definida e com precisão em tempo real, sem necessidade de exposição cumulativa da radiação. Outra alternativa em estudo tem sido o uso combinado da TAC com as técnicas estereotáxicas.³¹

- Ciclos de congelamento-descongelamento da criocirurgia

Não há nenhum método-padrão de abordagem definido.¹⁸ A realização de dois ciclos de congelamento-descongelamento é consensual em várias publicações.^{2,9,20,21,28,29,31,34,41} Quanto à duração, os ciclos são variáveis, principalmente o congelamento, porque o tempo necessário na formação de uma esfera de gelo que envolva toda a zona tumoral e uma margem de segurança adequada pode divergir de caso para caso.^{28,36,41} A maioria dos estudos descreveu um período de congelamento com uma duração de cerca de 10 minutos intercalada com um período de descongelamento de 5-8 minutos.^{2,14,22,29,41,49} Os intervalos de congelamento descritos apresentaram valores variáveis entre os 6-15 minutos.^{20,21} No descongelamento, a discrepância é maior, em que uns defendem que se deve fazer um descongelamento ativo,^{9,14,21} outros um passivo,^{2,38,41} e há ainda aqueles que intercalam um descongelamento ativo-passivo ou passivo-ativo.^{9,14,29,41} Em média, cada ciclo pode demorar cerca de 15-20 minutos.^{15,36}

O tamanho da esfera de gelo formado com o congelamento é modificado com base no princípio de Joule-Thompson,^{25,31} sendo usada a expansão dos gases de árgon e hélio a altas pressões, respetivamente, para o congelamento e descongelamento da lesão-alvo.^{15,21,25} São obtidas imagens da zona ablativa aproximadamente a cada 2-4 minutos durante o congelamento,^{28,34} com o objetivo de vigiar o tamanho da esfera de gelo e confirmar se toda a área tumoral, incluído a margem circundante, é adequadamente tratada.^{9,20,21,28,29,41}

- Cuidados per-criocirurgia

De forma geral, não são necessários muitos cuidados antes do procedimento. Na CL pode ser pedido ao doente que fique em jejum, mas não é necessário nenhuma preparação especial.²¹ Pode ser aconselhada a toma de alfa e beta-bloqueantes durante pelo menos 5 dias antes do procedimento, para diminuir o risco de arritmias se ocorrer uma lesão da glândula suprarrenal durante a criocirurgia.⁴⁰

Durante o procedimento, como noutras intervenções, os doentes estão monitorizados, sendo vigiada a ventilação, a pressão arterial e a frequência cardíaca.^{8,36} Se existirem estruturas termossensíveis sobrepostas ao campo de intervenção, estas devem ser afastadas (com particular cuidado com o intestino). Na CL, geralmente os órgãos interpostos são refletidos de modo a ter-se acesso ao rim e a evitar-se lesões.^{9,15,29} Na CP, pode fazer-se um deslocamento das estruturas com soluções hídricas ou pneumáticas; mais frequentemente opta-se por um hidrod deslocamento com a instilação de soro fisiológico entre o rim e a estrutura sobreposta, numa quantidade suficiente para conseguir um afastamento de pelo menos 20mm da margem tumoral.^{22,28,34,41} A colocação de cateteres “duplo J” ureterais e uma pieloperfusão podem ser necessários pela proximidade do tumor aos ureteres (menos de 1,5cm).^{34,40} Em alguns casos, uma embolização arterial pré-ablação com álcool polivinil, realizada no dia anterior ao procedimento, pode ser necessária para mitigar o risco de hemorragia durante o mesmo.^{34,41} É importante no fim do procedimento a realização da hemostase do local intervencionado, que se pode fazer diretamente na CL uma vez que se tem uma visualização direta da zona intervencionada; deve-se ainda garantir uma última visualização imagiológica ao retirar as sondas, com o objetivo de averiguar se não ocorreram complicações,^{17,23,29,40,41} como por exemplo a formação de um hematoma ou pneumotórax.^{29,40,41}

Depois da criocirurgia, os doentes devem fazer antibiótico profilaticamente.⁸ São depois mantidos durante um curto período de tempo, cerca de 4 horas, em observação – se nada ocorrer, têm alta; se surgirem complicações ou algum sintoma que não seria de esperar, são internados pelo menos um dia para tratamento e vigilância. Quando se trata de um indivíduo incapaz de garantir os seus cuidados no domicílio, por exemplo, um idoso com pluripatologia a residir sozinho, o melhor é interná-lo. É da responsabilidade do médico fazer esse julgamento clínico.⁴⁰

- Biópsias per-criocirurgia

A realização de biópsias seria uma mais-valia – permitiria uma confirmação histopatológica antes do tratamento e determinaria quais os doentes que beneficiariam de uma vigilância ativa e aqueles que realmente necessitariam de tratamento, ajudando, de acordo com o subtipo histológico de tumor e a agressividade, na seleção do tratamento mais adequado.^{9,18,19} Porém, a sua realização antes ou durante o procedimento não é consensual^{6,9,14,26} e depende do cirurgião/radiologista envolvido.^{9,19} Quando feitas, são efetuadas antes dos ciclos de congelamento-descongelamento;²⁷ fazem-se uma ou mais biópsias na região central da massa tumoral de modo a confirmar o estadió e a histopatologia da lesão.^{2,34,41} Tem-se preferido o uso de biópsias *core*, por serem mais sensíveis e específicas na deteção de PMR, às biópsias de aspiração por agulha fina. Podem ser obtidos essencialmente três tipos de resultados: CCR, lesões benignas ou não-diagnósticas.¹⁸

Apesar de as biópsias peroperatórias terem uma grande precisão diagnóstica (à volta de 75-100%),^{3,27} em cerca de 11% dos casos podem ser falsos negativos²² e em até 32-34% podem ser não-diagnósticas.^{4,18,26,27} As biópsias são não-diagnósticas em cerca de 11-23% e 6-32% dos casos na CP e na CL, respetivamente. Estas lesões não-diagnósticas têm um baixo risco de doença recorrente e residual, e na maioria dos casos são lesões benignas e/ou subtipos

indolentes de CCR.¹⁸ O tamanho do tumor, uma amostra de tecido inadequada ou a sobreposição de diferentes tecidos histológicos são os principais fatores que afetam a identificação histopatológica das lesões.^{3,27} O congelamento da zona tumoral também pode prejudicar a interpretação, uma vez que causa alterações arquitetônicas e morfológicas celulares como: a diminuição, empilhamento e sobreposição dos núcleos, irregularidades da membrana, um obscurecimento do padrão da cromatina e alterações dos nucléolos. Estes artefactos podem afetar a classificação de Fuhrman, embora como se viu anteriormente esta tenha muito pouco interesse na prática. No entanto, é sabido que a realização de apenas um ou dois ciclos de congelamento-descongelamento não é suficiente para interferir na identificação tumoral.²⁷

Como as biópsias podem não contribuir em nada para a decisão do tratamento,^{12,31} têm sido cada vez mais desvalorizadas^{6,9,14,26} e tem-se ponderado o benefício da sua realização face às complicações associadas, que apesar de raras não são nulas (inferiores a 5%).^{3,6} Estão associadas a uma maior morbidade, com o aumento do risco hemorrágico e de disseminação, podendo interferir na visualização do tumor, favorecer o aparecimento de complicações intraoperatórias e diminuir a probabilidade de sucesso do tratamento.^{1,12-14} O “tumor de sementeira” é raro (inferiores a 0,01%), pode demorar vários anos a manifestar-se e quando aparece é de difícil distinção de uma recidiva local; no entanto, são tumores potencialmente fatais, que têm como ponto de partida a sementeira de células tumorais ao longo do trato de saída da agulha e são um risco potencial das biópsias realizadas nos tratamentos ablativos.^{27,37,46} Pode atualmente reduzir-se este risco com a retirada a “quente” das sondas de modo a destruir as potenciais células tumorais que possam ficar alojadas no trato de saída, a utilização de uma espécie de cateter que forme um túnel para a agulha da biópsia passar sem contactar com o trato de saída, redução do número de vezes que a agulha passa, utilização de

um menor número possível de criossondas e de dimensões reduzidas, e garantir que houve um congelamento completo da lesão.^{27,37,46}

As mesmas questões têm-se aplicado à realização de biópsias pós-criocirurgia durante o *follow-up*, já que apesar de serem relativamente seguras, o seu uso por rotina também não tem sido defendido, como veremos mais à frente.²⁷

Vigilância pós-criocirurgia

Não há ainda nenhum protocolo de seguimento publicado, e esta ausência pode contribuir para duas situações distintas: por um lado, os doentes são sobrecarregados de exames e sobretratados, quando pode não acontecer nada; ou são vigiados por períodos mais desfasados e pode passar despercebida uma recidiva que pode ser fatal para o doente.⁷ A escolha do melhor seguimento idealmente deveria ser individualizada e ter em consideração o tamanho, o subtipo e grau do CCR.⁴¹ Principalmente no primeiro ano após a criocirurgia uma vigilância cuidadosa é crucial para excluir uma ablação incompleta e detetar uma eventual recidiva local ou metastização da doença.^{1,2,13,35}

Além da inexistência de um protocolo, a forma como a vigilância é feita diverge de estudo para estudo, especialmente na escolha do melhor método de vigilância.^{7,9,31} Geralmente a vigilância é realizada com base num controlo imagiológico; qualquer opção é válida, mas a TAC abdominal é a mais preferida, reservando-se a RM para as situações em que existe um comprometimento grave da função renal.^{1,13,35,40} Na maioria das publicações, o exame imagiológico é realizado periodicamente aos 3, 6 e 12 meses, e depois anualmente.^{20,22,31,41} Alguns acrescentam ainda a realização de controlo imagiológico no primeiro dia após o procedimento.^{14,17,28,29}

Os exames de imagem estão longe de serem considerados o método ideal de vigilância,² porque a sua interpretação pode ser difícil, não é feita de forma uniforme e depende do observador.⁷ Nem todos os achados detetados nos exames de imagem são relevantes, havendo uma fraca correlação entre as imagens e a histopatologia da lesão.¹³ Por exemplo, em aproximadamente 15-20% dos casos, podem detetar-se realces focais ou difusos na proximidade do local tratado logo após o tratamento ou durante o período de vigilância, que desaparecem espontaneamente em cerca de metade dos casos: ou seja, na prática são

insignificantes, mas podem conduzir a interpretações erradas de ablação incompleta ou recidiva local.^{31,35,51} Estes “pseudorreales” podem surgir em resultado de lesões epiteliais, pequenas hemorragias,³¹ interposição de tecidos inflamatórios benignos (como a infiltração por gordura peri-renal),⁵¹ ou provocados por agentes hemostáticos usados no procedimento (*Surgigel*).⁴⁵ Já se encontra documentado o aparecimento tardio de tecidos benignos inexplicáveis no local de ablação ou ao longo do trato de punção das criossondas,⁵¹ e estudos em animais demonstraram o início de uma resposta imunológica no local da ablação, constituída por um infiltrado inflamatório rico em neutrófilos, macrófagos e linfócitos CD4 e CD8.³⁵ Os exames imagiológicos são capazes de distinguir estas alterações benignas, embora por vezes possam não conseguir.^{35,51} Por outro lado, são também pouco sensíveis e específicos,⁵¹ pelo que podem ser completamente normais e haver achados confirmatórios de recorrência na biópsia pós-criocirurgia. Por isso, não se pode afirmar com total segurança que não haja recorrência local apenas com base nos exames imagiológicos.^{12,31,38,50} Tem sido sugerido o benefício da realização de biópsias pós-criocirurgia na vigilância destes doentes para contornar estas situações, mas a sua aceitação não tem sido linear pelas razões que já foram apontadas anteriormente.³¹ Por essa razão, não estão incluídas no seguimento habitual destes doentes e o seu uso tem-se reservado especialmente para as circunstâncias em que é necessário uma confirmação histopatológica de lesões suspeitas detetadas à imagiologia.^{27,35,45,51}

Além dos exames de imagem, também é importante a realização de um exame físico cuidadoso e a monitorização da função renal,^{9,14} uma vez que, durante o procedimento, pode ocorrer uma lesão ou destruição acidental de tecido renal saudável que pode passar despercebida.²

Eficácia da criocirurgia

A eficácia de um tratamento é influenciada pela experiência do clínico e pelas características do tumor (por exemplo, a localização)⁴⁷ e depende ainda da taxa de sucesso da técnica, da sobrevivência específica de cancro e da ausência de evidência imagiológica de recidiva local, progressão de doença ou metastização à distância.¹⁶ Os estudos, como forma de avaliar, utilizam diversas formas: as taxas de sucesso do tratamento e de doença residual, a sobrevivência global, a sobrevivência específica de cancro, a sobrevivência livre de recorrência, a recorrência local e de metastização, relacionando-as com os resultados funcionais e a taxa de complicações do procedimento.^{14,41} Estes resultados oncológicos na maioria dos estudos centram-se nos critérios imagiológicos e não na confirmação histopatológica.^{12,14,29}

A criocirurgia tem eficácia comprovada no tratamento de PMR,³⁵ quer na abordagem de PMR de doentes sem indicação cirúrgica,^{2,9,12,14,29,41} quer como alternativa aceite à NP no tratamento de doença primária.^{14,37} As abordagens percutânea e laparoscópica da criocirurgia têm apresentado uma eficácia semelhante, garantindo bons resultados oncológicos,^{14,17,29} quase comparáveis com a NP.^{18,32,40} Dados publicados têm sugerido uma eficácia com a criocirurgia de aproximadamente 90-99,2% dos casos, com resultados ligeiramente mais reduzidos do que as abordagens convencionais. Georgiades *et al.*, no seu estudo prospetivo, mostrou que a CP alcança resultados consecutivos de eficácia de 99,2%, 99,2%, 98,9%, 98,5% e 97% anualmente num seguimento de 5 anos.⁴⁰ Em comparação com a ARF, uns têm considerado uma eficácia semelhante à criocirurgia, de 90-97%,^{16,47} enquanto outros têm considerado a criocirurgia mais eficaz⁴⁰ e com melhores resultados oncológicos que a ARF.^{15,32} A causa desta divergência de resultados ainda não é conhecida, mas crê-se que a justificação se deve ao facto da criocirurgia ser capaz de, através da formação da esfera de gelo em tempo-real, avaliar no imediato e reajustar o tratamento de modo a incluir toda a zona

necessária, garantindo uma ablação completa.^{13,15,22,40,49} Com base nessa justificação, a criocirurgia tem sido a preferida no tratamento das PMR.^{25,32} Por uns é defendido que em breve a criocirurgia irá tornar-se o tratamento preferido, mesmo em indivíduos com critérios para serem submetidos a tratamento excisional.³³ Outros são da opinião que, apesar dos bons resultados alcançados com os tratamentos ablativos, estes ainda são ligeiramente inferiores em comparação à excisão cirúrgica.^{19,24,31,40}

Conceito de “tratamento bem-sucedido” e doença residual na criocirurgia

Não existe um conceito de “tratamento bem-sucedido” linear, que seja adotado por todas as equipas médicas,¹⁸ nem nenhum método disponível que permita confirmar a completa necrose do tumor.² Diferentes abordagens e definições são aplicadas no dia a dia.^{24,44} Na maioria dos casos um “tratamento bem-sucedido” é entendido como aquele em que não há evidência de realce detetado pelos exames de imagem (TAC ou RM) no local de origem do tumor após ablação.^{1,9,13,16,18,19,22,31,35} Para que o tratamento seja bem-sucedido, alguns autores são da opinião que é essencial a visualização, durante o procedimento, do envolvimento de todo o tumor e da margem de segurança através da esfera de gelo.^{34,41} Esta interpretação em alguns estudos corresponde aos achados detetados no momento do procedimento;^{22,41} e em outros inclui as alterações detetadas nos primeiros 3-6 meses.^{9,16,19,28,34,35,41} Nesses primeiros meses, a ausência de crescimento ou a diminuição do tamanho das lesões residuais detetados nos exames imagiológicos também são considerados por alguns autores critérios que definem um “tratamento bem-sucedido”.^{1,13,18,31,40}

Quando o tratamento não é “bem-sucedido”, podemos dizer que há uma falência do tratamento, o que significa que a ablação foi incompleta^{9,16} e há doença residual, que é definida como a persistência ou aumento do realce do tumor detetado nos exames imagiológicos nos primeiros 3-6 meses.¹⁸ Até 25% dos doentes submetidos a criocirurgia podem apresentar uma ablação incompleta e vir a necessitar de um segundo tratamento.⁴⁵

A Tabela 1 resume alguns resultados publicados sobre a taxa de sucesso de tratamento e de doença residual da criocirurgia no CCR. Com base nesses resultados, as taxas de sucesso com a CP na ordem dos 87-99%^{14,22,41} e uma taxa de doença residual, independentemente da abordagem escolhida, entre os 0-7,4%.^{9,18,29}

Tabela 1 – Resultados publicados sobre a taxa de sucesso de tratamento e de doença residual da criocirurgia no CCR.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	TST (%)	Doença residual (%)
Zargar <i>et al.</i> ²⁹ (2015)	CL	275	2,5	4,4A	--	6,6
	CP	137	2,2	3,1A	--	6,9
Breen <i>et al.</i> ²² (2013)	CP	104	3,3	20,1M	92,4	--
Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2013)	CP	124	2,7	33M	87	--
Schmit <i>et al.</i> ⁴¹ (2012)	CP	116	3,4	21M	99	--
Duffey <i>et al.</i> ⁹ (2012)	CRIO	116	2,76	27,4M	--	6
Babaian <i>et al.</i> ¹⁸ (2015)	CRIO	114	2,5-2,2	22,0-26,5M	--	--
		72 BPC	2,5	26,5M	--	1,4
		27 BN	2,2	22,0M	--	7,4
		18 BPB	2,5	26,0M	--	0

Abreviaturas: A - anos; BPB - biópsia positiva para doença benigna; BPC – Biópsia positiva para CCR; BN – biópsia não-diagnóstica; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; CRIO – criocirurgia; M – meses; N – número de doentes; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão; TST – taxa de sucesso do tratamento.

A equipa de Zargar *et al.* mostrou que a CP e a CL têm valores semelhantes no que diz respeito à doença residual (6,9 vs 6,6%, respetivamente).²⁹ As diferenças na forma como o procedimento é realizado, por exemplo ao nível do uso de tempos de congelamento variáveis ao invés de fixos, podem estar na base na divergência dos valores obtidos.¹⁴ Babaian e os seus colegas mostraram que a taxa de doença residual, ao contrário do que seria de esperar, foi superior nos doentes em PB que o resultado da biópsia foi não-diagnóstico em comparação com aqueles que foram positivos para CCR (7,4 vs 1,4%).¹⁸ Tem sido referido um risco de doença residual mais elevado na ARF do que na criocirurgia,^{22,24} cerca de 0-19% face aos 1,3-8,2% documentados na última.²⁴

Vários fatores são apontados como possíveis favorecedores de uma ablação incompleta: as características do tumor, principalmente dimensões acima dos 3 cm;^{5,9,14} um mapeamento pouco preciso do tumor, que pode prejudicar a colocação correta das criossondas;³¹ o uso de um número mais reduzido de criossondas do que realmente é

necessário;^{5,9} a proximidade de estruturas vasculares;⁹ a escolha de tempos de congelamento fixos em oposição a variáveis (em que os últimos não são pré-determinados, isto é, espera-se tempo suficiente para que haja envolvimento de toda a zona tumoral pelo gelo); e a utilização de outros tipos de sedação além da anestesia geral, uma vez que esta permite uma melhor visualização do tumor e a colocação das criossondas de forma mais precisa.¹⁴

Recorrência local e sobrevivência livre de recorrência da criocirurgia

Tal como ocorre com a doença residual, não existe nenhuma definição absoluta de recorrência local.^{13,24,51} Por essa razão, tem sido muito difícil conseguir estabelecer comparações adequadas entre estudos com diferentes conceitos.²⁴ Numa grande maioria, a recorrência local ou doença recorrente foi definida como todo o realce *de novo* detetado no local de ablação ou na sua proximidade ou a progressão do tamanho de uma lesão persistente, alterações vistas nos exames imagiológicos, num período superior a 3-6 meses, em doentes que até então não exibiam alterações imagiológicas suspeitas.^{18,19,28,29,34,41} Para aqueles que realizam biópsias pós-criocirurgia, a evidência histopatológica de CCR após a ablação também é tida como recorrência local.^{24,29} A sobrevivência livre de recorrência corresponde ao intervalo de tempo entre o tratamento e o diagnóstico de recorrência local ou à distância.⁴¹ Em qualquer um dos casos, se confirmada a recorrência, os doentes podem ser novamente submetidos a criocirurgia (criocirurgia de resgate),³⁵ mas antes, importa notar que qualquer alteração suspeita ou inconclusiva num exame imagiológico requer a realização de um novo exame imagiológico para confirmá-la ou de uma biópsia.^{18,25}

A principal vantagem da NP face ao tratamento ablativo tem sido a sobrevivência livre de recorrência superior, com uma taxa de recorrência local e um risco de progressão de doença mais reduzido do que o descrito para os outros tratamentos, inclusive na criocirurgia.^{5,15,16,19,21,30} Face à maior taxa de recorrência, há uma maior probabilidade de termos de sujeitar o indivíduo a um novo tratamento.^{7,15} Numa grande quantidade de casos, quer de doença residual ou recorrente, a criocirurgia volta a ser o tratamento escolhido na segunda intervenção,^{14,15,18,22,29} mas em algumas circunstâncias pode ser impossível evitar uma NR.^{14,18,22} Mesmo após a segunda criocirurgia, os doentes podem vir a ter uma segunda recorrência.¹⁸

A Tabela 2 resume alguns resultados publicados da taxa de recorrência local, sobrevivência livre de recorrência e de metastização das diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Tabela 2 – Resultados publicados da taxa de recorrência local, sobrevivência livre de recorrência e de metastização das diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	SLR (%)	Recorrência local (%)	Met. (%)
Zargar <i>et al.</i> ²⁹ (2015)	CL	275	2,5	4,4 ^a	79(5A)	13,1(12,55M)	--
	CP	137	2,2	3,1 ^a	80(5A)	14,6(7,6M)	--
Georgiades <i>et al.</i> ⁴⁰ (2014)	CP	134	2,8	5 ^a	97(5A)	3	0
Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2013)	CP	124	2,7	33M	85(3A)	14(8,7M)	--
Blute <i>et al.</i> ²⁸ (2013)	CP	139	2,4	2 ^a	--	7,2	--
Tanagho <i>et al.</i> ¹² (2013)	CP/CL	267	2,5	3,3 ^a	83,1(5A)	12,7(16,2M)	--
	NPLAR	233	2,9	1,8 ^a	100(5A)	0	--
Guillotreau <i>et al.</i> ¹⁷ (2012)	CL	226	2,2	44,5M	--	11 (11,5M)	5,6
	NPLAR	210	2,4	4,8M	--	0	0,6
Da Silva <i>et al.</i> ²¹ (2014)	CL	50	2,7	176M	--	0	0
Schmit <i>et al.</i> ⁴¹ (2012)	CP	116	3,4	21M	97,3(1A)	1(11M)	0
Emara <i>et al.</i> ¹⁵ (2014)	CL	56	2,6	31,3M	--	3,6	--
	NPLAR	47	3,3	16,5M	--	0	--
Duffey <i>et al.</i> ⁹ (2012)	CRIO	116	2,76	27,4M	89(2A) 86(5A)	--	--
BPC: 83(2A) 77(5A)							
Babaian <i>et al.</i> ¹⁸ (2015)	CRIO	114	2,5- 2,2	22,0- 26,5M	93,7(2A) 87,3(5A)	6,8	--
		72 BPC	2,5	26,5M	90,2(2A) 81,2(5A)	12,5(23,2M) 4,2(2 ^a CRIO)	--
		27 BN	2,2	22,0M	100	0	--
		18 BPB	2,5	26,0M	100	0	--

Abreviaturas: A- anos; BPB - biópsia positiva para doença benigna; BPC – Biópsia positiva para CCR; BN – biópsia não-diagnóstica; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; CRIO – criocirurgia; M – meses; Met. – metastização; N – número de doentes; NPA – nefrectomia parcial por via aberta; NPL – Nefrectomia parcial laparoscópica; NPLAR – Nefrectomia parcial laparoscópica assistido por robô; SLR – sobrevivência livre de recorrência; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão.

Com base nestes estudos publicados, independentemente da confirmação histopatológica do CCR, a criocirurgia tem apresentado uma sobrevivência livre de recorrência variável de 77 a 100% nos primeiros 5 anos^{9,18,40} e uma taxa de recorrência local de 0-14,6%.^{18,21,29} Com a confirmação histopatológica de CCR, a sobrevivência livre de recorrência foi ligeiramente inferior, tal como foi observado por Duffey e os seus colaboradores (86-89% vs 77-83% para biópsias positivas para CCR aos 2-5 anos) e Babaian *et al.* (87,3-93,7% vs 81,2-90,2% para biópsias positivas para CCR aos 2-5 anos).^{9,18} Babaian e os seus colaboradores reforçam que as lesões não-diagnósticas têm um risco nulo de recorrência local,¹⁸ daí que seja natural que a sobrevivência livre de recorrência seja superior quando incluímos estas lesões.

O risco de recorrência na criocirurgia é independente da abordagem escolhida.^{17,29} O mesmo foi comprovado por Zargar *et al.* que confirmou a presença de resultados similares na sobrevivência livre de recorrência na CP e na CL (80% vs 79% aos 5 anos) e na taxa de recorrência local (14,6% vs 13,1%).²⁹ Uma recente metanálise publicada no “*The Journal of Urology*” referiu uma sobrevivência livre de recorrência de 90,5% com a criocirurgia, num total de 644 doentes, num seguimento em média de 19,5 meses, muito inferior à sobrevivência de 98,0-99,2% num seguimento em média de 22,9-59,3 meses alcançada com a NR e a NP.⁴¹ Gervais *et al.* foi ao encontro do que foi publicado e destacou uma sobrevivência livre de recorrência na criocirurgia por volta de 87-97%, em contraste com a sobrevivência superior a 97% da NP num período de 5 anos.⁴⁷ No que diz respeito à taxa de recorrência local, a criocirurgia tem apresentado valores mais elevados do que os 0-4,8% observados na NP.^{11,13,15,17,19} Nos estudos publicados, apesar de só incluirmos a abordagem assistida por robô, os resultados foram consistentes com o que foi dito, constatando-se uma sobrevivência livre de recorrência superior (100% aos 5 anos)¹² e uma taxa de recorrência nula (0% versus 3,6-12,7% na criocirurgia).^{12,15,17}

Em comparação com a ARF, a criocirurgia tem apresentado melhores taxas de recorrência local, necessidade de retratamento e progressão de doença.^{6,12,22,24} Várias publicações salientaram uma taxa de recorrência local na ARF de cerca de 0-19%.^{5,13,24} Há quem refira ainda que cerca de 8-8,5% dos doentes submetidos a ARF vão necessitar de uma segunda intervenção, muitos mais do que os 1-1,3% casos que surgem na criocirurgia.^{13,30} A criocirurgia tem-se mostrado mais eficaz no retratamento destas lesões que a ARF.³⁰ Alasker e os seus colaboradores relatam um estudo interessante que apresenta uma taxa de recorrência local de 11,7% para a ARF, de 4,6 % para a criocirurgia e 2,6% para a NP.¹³ Castro *et al.* fez uma revisão das publicações mais recentes sobre as técnicas ablativas e observou que a criocirurgia apresenta uma sobrevivência livre de recorrência de 80-100% aos 61 meses a 6 anos, muito semelhante à sobrevivência livre de recorrência da ARF de 88-98% aos 5 anos.²⁵ O mesmo foi feito por Wagstaff e os seus colaboradores, que mostraram que a sobrevivência livre de recorrência na ARF pode atingir valores variáveis de 83,1 a 97% aos 5 anos, e outro estudo apresentado por eles demonstrou ainda que a técnica pode alcançar uma sobrevivência livre de recorrência semelhante à da NP aos 6,1-6,5 anos (91,7 vs 94,6).²⁴ Gervais *et al.* refere que a diferença da sobrevivência livre de recorrência nas técnicas ablativas é diminuta, e que por enquanto ainda são obtidos resultados inferiores com a excisão cirúrgica.⁴⁷ Quanto à progressão de doença, esta é significativamente mais evidente na ARF do que na criocirurgia (12,9 vs 5,2),^{13,30,47} e segundo Johnson *et al.*, a criocirurgia obtém uma sobrevivência livre de progressão de 90,5% ao final de 10 anos.²⁰ Os dados da Tabela 2 são escassos quanto à metastização, mas apresentaram uma taxa de metastização com a criocirurgia de 0-5,6%,^{17,21,40} superior à NP (0,6%);¹⁷ estes resultados são o oposto do que foi dito anteriormente, nomeadamente que o risco de metastização das PMR seria cerca de 1%.^{5,13} No entanto, são necessários mais estudos para chegar a conclusões mais concretas.

A comparação da criocirurgia e da ARF com a NP tem levantado algumas controvérsias por causa da grande disparidade entre as características dos doentes tratados com as diferentes abordagens, essencialmente no facto dos doentes submetidos à NP serem tipicamente mais jovens, mais saudáveis e com uma expectativa de vida maior. Ainda está por provar em que medida é benéfico propor a criocirurgia a um doente, sabendo que este tratamento tem uma taxa de recidiva superior à NP, aliada ao conhecimento de que a NP oferece uma sobrevivência livre de recorrência superior a 97%.¹¹ Da Silva *et al.* afirma que a criocirurgia é uma opção viável desde que facilite a realização de outros procedimentos que possam vir a ser necessários, evitando a disseção cirúrgica do hilo renal.³²

O risco de recidiva local é maior na criocirurgia quando há um realce intenso (> 35UH) detetado nos exames imagiológicos,³¹ maior distância pele-tumor (por cada centímetro de distância, o risco é maior em 1,5 vezes),²⁸ tamanho superior das PMR, lesões endofíticas, lesões de localização anterior e no polo superior.^{12,18,24,28,29} Este risco foi explicado pelo difícil acesso destas lesões, que pode dificultar a localização das criosondas.^{12,28} Os tumores de localização central também são mais difíceis de aceder, são muito vascularizados e têm uma drenagem linfática rica e, por isso, estão associados a um maior risco de recidiva local.¹²

Sobrevivência global e sobrevivência específica de cancro da criocirurgia

Apesar dos diferentes procedimentos, tempos de *follow-up* e parâmetros de avaliação, a criocirurgia tem apresentado bons resultados, semelhantes nas duas abordagens, em relação à sobrevivência global e à sobrevivência específica de cancro.^{17,29,40} Os resultados obtidos a curto e médio prazo são praticamente similares à NP,^{30,33} com diferenças mínimas, não mais do que 10%.⁴⁷ A Tabela 3 resume alguns resultados publicados da sobrevivência global, sobrevivência específica de cancro e mortalidade das diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Tabela 3 – Resultados publicados da sobrevivência global, sobrevivência específica de cancro e mortalidade das diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	SG (%)	SEC (%)	Mortalidade (%)
Zargar <i>et al.</i> ²⁹ (2015)	CL	275	2,5	4,4A	89(5A)	--	--
	CP	137	2,2	3,1A	82(5A)	--	--
Georgiades <i>et al.</i> ⁴⁰ (2014)	CP	134	2,8	5A	97,8(5A)	100(5A)	--
Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2013)	CP	124	2,7	33M	85(3A)	100 (3A)	--
Tanagho <i>et al.</i> ¹² (2013)	CP/CL	267	2,5	3,3A	77,1(5A)	96,4(5A)	--
	NPLAR	233	2,9	1,8A	91,7(5A)	100(5A)	--
Johnson <i>et al.</i> ²⁰ (2014)	CL	92	2,3	97,9M	90,5(5A)	100 (5A)	--
					86,5(10A)	98,7(10A)	
					BPC: 88,2(5A) 70,7 (10A)	BPC: 100(5A) 98,2 (10A)	
Schmit <i>et al.</i> ⁴¹ (2012)	CP	116	3,4	21M	94,9 (1A)	100(1A)	14 (MNRC)
Khoder <i>et al.</i> ³⁸ (2014)	NPA	20	3,1	13,3M	--	--	0
	NPL	21	2,7	27M	--	--	0
Whitson <i>et al.</i> ³⁰ (2012)	CRIO/ ARF	1114	2,6	2,8A	--	96,6(5A)	1,7(MRC)
	NP	7704	2,4	1,6A	--	98,3 (5A)	1,2 (MRC)

Abreviaturas: A- anos; ARF – ablação por radiofrequência; BPC – Biópsia positiva para CCR; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; CRIO – criocirurgia; M – meses; MNRC – morte não relacionada com o cancro. MRC – morte relacionada com o cancro; N – número de doentes; NPA – nefrectomia parcial por via aberta; NPL – Nefrectomia parcial laparoscópica; NPLAR – Nefrectomia parcial laparoscópica assistido por robô; SEC – Sobrevivência específica de cancro; SG – Sobrevivência Global; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão.

Baseando-me nos dados publicados, a sobrevivência específica de cancro em 10 anos na criocirurgia é de 96,4-100%, com resultados semelhantes nas suas duas abordagens reforçando a ideia já explicitada acima.^{12,14,20,40} Na NP, a sobrevivência específica de cancro foi de 98,3-100% aos 5 anos,^{12,30} equiparada à criocirurgia. Whitson e os seus colaboradores demonstraram que a criocirurgia e a ARF permitem alcançar resultados tão bons quanto a NP (96,6 vs 98,3% aos 5 anos); no entanto, como foi evidenciado anteriormente, estes autores reforçam que os resultados apresentados nas técnicas ablativas são superiores aos valores reais, uma vez que é também incluído os resultados de tratamento das lesões benignas.³⁰ Já a opinião de Johnson e os seus colaboradores foi diferente, ao demonstrarem que a confirmação histopatológica de CCR pouco se repercutiu na sobrevivência específica de cancro e na sobrevivência global destes doentes.²⁰ Em comparação com a sobrevivência global, a sobrevivência específica de cancro é relativamente superior em qualquer um dos tratamentos escolhidos,^{12,14,20,40,41} o que apoia a ideia de que muitos destes doentes vêm a falecer de causas não relacionadas com o CCR. O estudo de Georgiades *et al.* veio corroborar esse ponto de vista ao demonstrar que a CP em 134 doentes alcançou uma sobrevivência específica de cancro de 100%, mas uma sobrevivência global de 97,8% aos 5 anos, tendo-se observado durante o seguimento três mortes, todas elas sem relação com o CCR.⁴⁰ A criocirurgia obtém uma sobrevivência global de 77,1-97,8% em 10 anos.^{12,14,20,40,41} Tanagho *et al.* comprovou no seu estudo que a sobrevivência global na criocirurgia é relativamente inferior à da NP,¹² o que está de acordo com o que foi dito no risco de recorrência; ou seja, o facto de os doentes submetidos a NP serem tipicamente mais jovens, saudáveis e com uma expectativa de vida mais prolongada, faz com que venham a falecer em menor número.

Em relação à ARF, os resultados obtidos são semelhantes aos da criocirurgia. Segundo Castro *et al.*, a ARF tem uma sobrevivência específica de cancro de 83-100% aos 5 anos,²⁵ já Wagstaff e os seus colaboradores sugerem que a ARF é responsável por uma sobrevivência

específica de cancro de 96,4-100% aos 5 anos (muito semelhante à da criocirurgia referida anteriormente), e uma sobrevivência global de 63-97,8% aos 5 anos.²⁴

Segurança, complicações e resultados funcionais da criocirurgia

A maioria dos estudos utilizou o sistema de classificação Clavien para agrupar as complicações em: complicações major, que são as que requerem intervenção médica, definidas como maiores ou superiores a dois ou a três, dependendo dos estudos; e as complicações minor, que não necessitam de intervenção, e correspondem às complicações inferiores a dois ou três.^{9,14,17,22,24,34,41,52} São incluídas todas as complicações observadas intraoperatoriamente e no pós-operatório, no prazo de 30 dias.^{15,16,28}

As técnicas ablativas, tanto a criocirurgia como a ARF, são seguras e apresentam, em comparação com a excisão cirúrgica, resultados funcionais superiores e um menor número de complicações associadas ao procedimento.²⁴ A criocirurgia tem apresentado um melhor perfil de complicações em relação ao tratamento convencional.^{5,12,31,33,40} O risco de complicações da criocirurgia é baixo, mas não é inexistente nem raro, podendo provocar lesões graves dos órgãos adjacentes ou cursar com hemorragias abundantes potencialmente letais.³³ Um número significativo de complicações na criocirurgia são minor (> 95%)^{19,31,52} e segundo a AAU, cerca de 9,9% das complicações são major.⁴¹ A Tabela 4 resume alguns resultados publicados das complicações de diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Tabela 4 – Resultados publicados das complicações de diferentes técnicas de tratamento do CCR.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	Total de complicações (%)	Complicações minor (%)	Complicações major (%)
Zargar <i>et al.</i> ²⁹ (2015)	CL	275	2,5	4,4A	7,27	--	0,7
	CP	137	2,2	3,15A	7,29	--	3,6
Georgiades <i>et al.</i> ⁴⁰ (2014)	CP	132	2,8	5A	6	--	--

Breen <i>et al.</i> ²² (2013)	CP	104	3,3	20,1M	--	--	4,6
Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2013)	CP	124	2,7	33M	9	--	2
Blute <i>et al.</i> ²⁸ (2013)	CP	139	2,4	2A	12,9	--	2,2
Tanagho <i>et al.</i> ¹² (2013)	CP/CL	267	2,5	3,3A	8,6	--	--
	NPLAR	233	2,9	1,8A	9,4	--	--
Guillotreau <i>et al.</i> ¹⁷ (2012)	CL	226	2,2	44,5M	12	8	3
	NPLAR	210	2,4	4,8M	20	17	3
Emara <i>et al.</i> ¹⁵ (2014)	CL	56	2,6	31,3M	--	5,4	1,8
	NPLAR	47	3,3	16,5M	--	4,3	4,3
Duffey <i>et al.</i> ⁹ (2012)	CRIO	116	2,76	27,4M	19,8	92,6	1,7
El Dib <i>et al.</i> ¹⁶ (2012)	CRIO	457	2,5	17,9M	19,9	--	--
	ARF	426	2,7	18,1M	19,0	--	--

Abreviaturas: A- anos; ARF – ablação por radiofrequência; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; CRIO – criocirurgia; M – meses; N – número de doentes; NPLAR – Nefrectomia parcial laparoscópica assistido por robô; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão.

Estas publicações apresentam uma taxa de complicações na criocirurgia que varia entre 6-19,8%,^{9,12,16,40} com resultados semelhantes na CP e na CL (6-12,9% vs 7,27-12%).^{17,28,29,40} Kapoor e os seus colaboradores referem que a taxa de complicações da criocirurgia publicada nos estudos que utilizam o sistema de classificação Clavien é de aproximadamente 13%.³¹ Klatter *et al.* diz que a taxa de complicações na criocirurgia varia entre 10-20%, mas a maioria das complicações são minor.¹⁹ Duffey *et al.* aplicou as três abordagens de tratamento da criocirurgia em 116 massas renais, sendo que apenas 19,8% dos casos desenvolveram complicações, das quais 92,6% eram complicações minor,⁹ dados consensuais com os que referidos anteriormente, no que toca ao facto de a maioria das complicações serem minor; quanto às major, são observadas em 0,7-4,6%.^{14,22,29} Alguns autores consideram a CP uma técnica mais segura e com menor número de complicações do

que a CL,^{14,31} ao passo que outros são da opinião de que ambas as abordagens são seguras e têm um risco de complicações semelhante.^{17,19,29,40} Georgiades *et al.* refere ainda que muitas das complicações que surgem na CP são passíveis de ser evitadas.⁴⁰ Zargar *et al.* comparou no seu estudo as duas abordagens e obteve taxas de complicações praticamente iguais (7,27 vs 7,29%), embora tenha observado um número ligeiramente superior de casos de complicações major na CP (3,6 vs 0,7%).²⁹ Nos dados publicados, não houve grande diferença no risco de complicações major nas duas abordagens, sendo a CL responsável por aproximadamente 0,7-3%^{15,17,29} e a CP por 2-4,6%.^{22,28,29} No estudo de Johnson *et al.*, a CL foi responsável por apenas 6,5% de complicações durante o procedimento e 9,8% após a intervenção,²⁰ e no estudo de Guillotreau *et al.* por 0% e 12%, respetivamente;¹⁷ é possível deste modo concluir que uma grande parte das complicações descritas ocorre após o procedimento.

A NP está associada a um risco de complicações de 9,4-20%, e tal como na criocirurgia, as minor são mais comuns.^{12,53} Outras publicações referem que a NPA e a NPL são responsáveis por uma taxa de complicações de 11,5-33%;^{7,40} com um maior risco de complicações durante o procedimento do que a criocirurgia, incluindo de complicações major.¹⁹ As complicações major podem estar presentes em 2-13,5% dos casos, quer em indivíduos submetidos à NPA ou a NPL.^{24,41} Alguns autores acreditam que o surgimento da NPLAR veio mudar a ideia de superioridade da criocirurgia relativamente à excisão cirúrgica,⁴⁴ aparecendo como uma abordagem segura com complicações peroperatórias semelhantes à criocirurgia;¹⁹ apresenta uma taxa variável de complicações de 4,3-23%,^{7,12,15,17} sendo a maioria também complicações minor (> 75%)⁷ e cerca de 3-4,3% complicações major.^{15,17} A NPLAR pode ser responsável por 3% e 20% de complicações durante e após o procedimento, respetivamente;¹⁷ e tal como a criocirurgia, o risco de complicações é superior após o procedimento. Há mesmo quem acredite que a NPLAR surgiu e “matou” a NPL convencional e a criocirurgia, embora o seu papel atual ainda esteja em estudo!⁴⁴ Outros

estudos apresentam uma opinião contrária e defendem que a CL, por exemplo, apresenta um menor risco de complicações e de perda de sangue que a NPLAR.^{19,21} Tanagho e os seus colaboradores mostraram que a NPLAR tem um risco de complicações ligeiramente superior à criocirurgia (9,4% vs 8,6%), e Guillotreau *et al.* apresentou no seu estudo um risco ainda mais acentuado na NPLAR (20% vs 12%), contudo sem diferenças nas complicações major (3% vs 3%).^{12,53} A necessidade de converter o tratamento a NRL tem sido mais evidente na NPLAR (1,9-4,3% dos casos),^{15,17} por causa, por exemplo, de uma maior dificuldade em controlar a hemorragia durante a dissecação hilar, mas depende essencialmente da experiência do urologista e das características do tumor.¹⁵

A ARF apresenta taxas de complicações inferiores à NP^{19,32} e semelhantes à criocirurgia.^{16,32} A prevalência de complicações neste tratamento é de cerca de 9,8%-19%,^{4,7,16} em que as complicações major correspondem a 3 % dos casos.⁴ O risco de complicações é independente da abordagem escolhida.⁷ El Dib *et al.*, ao comparar a criocirurgia com a ARF, notou um risco de complicações semelhante nas duas técnicas (19,9 vs 19,0%).¹⁶ Um estudo apontado por Kapoor e seus colaboradores foi da mesma opinião e verificou uma taxa de complicações semelhante na ARF e na criocirurgia (9,8 vs 12,2%).³¹ A ARF não é recomendada no tratamento de PMR com localização central que estejam em contato com o hilo e/ou ureteres, reservando-se para estes casos a criocirurgia, pelo facto de a ARF estar associada a um maior risco de lesões do urotélio no tratamento das PMR nessa localização.^{7,19,47} Por outro lado, no tratamento de massas posteriores, tem sido a ARF a preferida.⁴⁷

A principal complicação associada aos diferentes tratamentos é o risco hemorrágico com necessidade transfusional, associado a uma grande probabilidade de formação de um hematoma.^{4,16,19,22,33,34,38,40,41} A ocorrência de hemorragia é observada essencialmente no período de uma semana após o procedimento, especialmente em doentes medicados

anteriormente com varfarina.⁴⁰ Este risco está presente em até 10% dos doentes submetidos a NP, em comparação com os 5% dos casos observados na CL¹⁹ ou dos 1,6% presentes na CP.⁴⁰ Em relação à NPLAR, não existem grandes diferenças em relação ao risco hemorrágico observado na criocirurgia,¹⁵ tendo sido obtidos valores de 5,1%.⁷ Além da hemorragia e do hematoma perirrenal que podem necessitar de embolização arterial e de transfusões, outras complicações podem implicar intervenções médicas de urgência, como por exemplo estenoses ureterais, obstrução dos ureteres com detritos, lesões pielocaliciais, três situações em que a colocação de stents temporários pode ser necessária; ou a colocação de dreno torácico devido a pneumotorax.²² Também podem ocorrer hematúria, retenção urinária, infecções do trato urinário, hidronefrose, abscesso renal, lesão de órgãos e estruturas adjacentes (pleura, diafragma, intestinos, baço, fígado, ureteres, nervos e vasos), fístulas urinárias (por exemplo, enterorrenais), parestesias no flanco, equimoses e dor no flanco, náuseas, vômitos, íleus, arritmias, pneumonia e insuficiência respiratória e choque.^{4,7,16,20,22,28,40} A embolização pulmonar e o enfarte do miocárdio também podem ocorrer durante ou após a intervenção.^{20,40,41} Na ARF, cerca de 30% dos doentes manifestam uma síndrome pós-ablação por radiofrequência,⁴ e tal como na criocirurgia o risco de semeadura de células tumorais associado à inserção das sondas ou à realização de biópsias é uma raridade.⁵¹ Embora não se encontre ainda bem documentado, tem-se realçado o papel da criocirurgia na diminuição de formação de fístulas em relação a outros tratamentos.⁶

Vários fatores têm sido assinalados por aumentar o risco de complicações, realçando-se a dimensão das PMR - quanto maiores forem as PMR (> 3 cm), provavelmente maior será o estadio, maior a probabilidade de fratura da esfera de gelo durante o procedimento e maior o número de criossondas a manusear. São também descritos outros fatores importantes como PMR mais periféricas ou localizadas centralmente, a proximidade com o sistema coletor e a complexidade das lesões;^{9,28,33,41,52} Em contrapartida a realização de uma embolização

transarterial antes da criocirurgia tem diminuído significativamente a percentagem de complicações pós-criocirurgia, especialmente o risco hemorrágico associado a PMR de maiores dimensões. Embora ainda seja necessário estudar mais a extensão dos seus benefícios, esta será com certeza uma aposta futura no tratamento das PMR.^{33,41}

Relativamente à função renal, são usados diferentes limiares para avaliá-la:²³ alguns utilizam o doseamento da creatinina sérica antes e após o procedimento,^{2,14,20,23,29,33} outros a TFGe calculada pela fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*.^{2,14,23,29,34} Na maioria dos casos, é valorizável um aumento de 20 a 50% dos níveis de creatinina sérica e uma descida da TFGe de 25% em relação à TFGe basal. Um declínio gradual da função renal está associado a um maior número de hospitalizações, de doença cardiovascular e de morte;²³ por exemplo, uma TFGe <30 mg/min/1.73m² pode ser um fator suficiente para um aumento de 25% da mortalidade num período de 120 meses.⁷

A criocirurgia pode causar um declínio mínimo e pouco significativo da função renal,¹⁴ o que torna este tratamento uma abordagem apelativa se considerarmos a grande parcela de doentes com DRC em que são diagnosticadas PMR.²³ A CP, por exemplo, é apropriada para os casos de rim único, pois o impato na função renal é menor mesmo quando guiada por TAC e pesando a nefrotoxicidade associada.^{40,51} Este é um fator muito importante neste grupo porque, como se percebe, qualquer declínio extra na função renal é particularmente deletério. É de notar que apenas 20% dos doentes submetidos a CP progridem de estadio na DRC.¹⁴ A CL é mais invasiva que a CP,^{17,29} mas é uma técnica simples e uma ótima opção para doentes idosos com comorbilidades médicas complexas e que já têm um comprometimento da função renal.²¹ Mesmo em doentes com excesso de peso ou obesos, que são considerados maus candidatos cirúrgicos e em que o tratamento é mais desafiante,^{24,34} a CP, apesar de tecnicamente ser mais complicada, tem demonstrado os mesmos resultados funcionais e de complicações que na população não-obesa.³⁴ Todas as abordagens da

criocirurgia surgem com resultados funcionais superiores à excisão cirúrgica,^{24,31} algo natural se se considerar uma terapêutica mais preservadora de nefrônios que o tratamento *standard*.¹⁶

A Tabela 5 e 6 que resumem os resultados funcionais obtidos com as diferentes técnicas de tratamento do CCR de algumas publicações recentes.

Tabela 5 – Resultados funcionais obtidos com as diferentes técnicas de tratamento do CCR de algumas publicações recentes, com base no doseamento da creatinina sérica.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	Pré-Cr. (mg/dl)	Pós-Cr. (mg/dl)	Dif. da Cr. (%)
Tanagho <i>et al.</i> ¹² (2013)	CP/CL	267	2,5	3,3 A	1,2	1,4	+0,2 (16,7)
	NPLAR	233	2,9	1,8 A	0,9	1,1	+0,3 (33,3)
Johnson <i>et al.</i> ²⁰ (2014)	CL	92	2,3	97,9M	1,16	1,36	+0,2 (17,2)
Khoder <i>et al.</i> ³⁸ (2014)	NPA	20	3,1	13,3M	1,1	1,3	+0,2(18,2)
	NPL	21	2,7	27M	0,9	1,1	+0,3 (33,3)

Abreviaturas: A- anos; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; Dif. da Cr. – diferença da creatinina sérica; M – meses; N – número de doentes; NPA - nefrectomia parcial por via aberta; NPL – nefrectomia parcial laparoscópica; NPLAR – Nefrectomia parcial laparoscópica assistido por robô; Pré-Cr. – creatinina sérica pré-procedimento; Pós-Cr. – creatinina sérica pós-procedimento; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão.

Tabela 6 – Resultados funcionais obtidos com as diferentes técnicas de tratamento do CCR de algumas publicações recentes, com base na TFGe.

Estudo	Técnica	N	TML (cm)	TMF	Pré-TFGe (mL/min/1.73m ²)	Pós-TFGe (mL/min/1.73m ²)	Dif. TFG (%)
Zargar <i>et al.</i> ²⁹ (2015)	CL	275	2,5	4,4A	63,9	52,4	-11,5 (18)
	CP	137	2,2	3,15A	63,26	54,8	-8,46 (13,4)
Kim <i>et al.</i> ¹⁴ (2013)	CP	124	2,7	33 M	70,3	65,1	-5,2 (7,4)
Tanagho <i>et al.</i> ¹² (2013)	CP/CL	267	2,5	3,3 A	66,3	61,3	-5 (7,5)
	NPLAR	233	2,9	1,8 A	84,5	73,4	-11,1

							(13)
Guillotreau <i>et al.</i> ¹⁷ (2012)	CL	226	2,2	44,5M	65,8	60,1	-5,7 (8,7)
	NPLAR	210	2,4	4,8M	86,3	76,0	-10,3 (11,9)
Emara <i>et al.</i> ¹⁵ (2014)	CL	56	2,6	31,3M	46,07	44,6	-1,47 (3,2)
	NPLAR	47	3,3	16,5M	54,25	49,75	-4,5 (8,3)
Khoder <i>et al.</i> ³⁸ (2014)	CRIO/ ARF	38		1A	41,2	40,9	-0,3 (0,7)
	CRIO	18		1A	42,1	44,4	+2,3 (5,5)
	ARF	20		1A	40,4	37,8	-2,6 (6,4)

Abreviaturas: A- anos; ARF – ablação por radiofrequência; CL – Criocirurgia laparoscópica; CP – Criocirurgia percutânea; CRIO – criocirurgia; Dif. TFGe – taxa de filtração glomerular estimada; M – meses; N – número de doentes; NPLAR – Nefrectomia parcial laparoscópica assistido por robô; Pré-TFGe - TFGe média pré-procedimento; Pós-TFGe - TFGe média pos-procedimento; TMF – Tempo médio de *follow-up*; TML – tamanho médio da lesão.

Os dados destas publicações recentes apontam para uma subida da creatinina de 16,7-17,2%^{12,20} e uma descida da TFGe de 3,2-18% com a criocirurgia.^{12,15,17,20} As duas abordagens têm um impato na função renal semelhante,^{17,19,29} mas podem ser potencialmente nefastas porque implicam uma lesão de tecido renal saudável ao longo da margem de segurança.² Tanagho e os seus colaboradores mencionam que a criocirurgia pode atingir uma diminuição da TFGe até cerca de 6%.¹² Os dados obtidos associaram um declínio da TFGe de 7,4-13,4% com a CP^{14,29} e de 3,2-18% com a CL.^{15,29} No estudo de Zargar *et al.* o declínio da função renal foi mais acentuado com a CL do que com a abordagem percutânea (18 vs 13,4).²⁹ Segundo Johnson *et al.*, a CL pode cursar com um ligeiro rebate na função renal após o procedimento, causando uma diminuição da TFGe até 8.8mg/min/1.73m² em pacientes com função renal normal e de 4,2mg/min/1.73m² em doentes com DRC.²⁰ Da Silva *et al.* considera a CL uma técnica segura, com poucas complicações e com pouco impato na função renal.²¹ Em doentes com rim único, a criocirurgia pode alcançar resultados peroperatórios superiores à excisão cirúrgica^{19,32} e no caso da CP pode ocorrer uma diminuição da TFGe de

3,6mL/min/1.73m² num período de 23 meses.¹⁴ No estudo de Georgiades *et al.* nenhum dos doentes submetidos à criocirurgia evoluiu para DRC.⁴⁰

O tratamento convencional está associado a um maior risco hemorrágico contribuindo ainda para um maior declínio do funcionamento renal.²² Teoricamente, a NP tem maior probabilidade de prejudicar a função renal, porque implica uma excisão de tecido renal saudável e a realização de uma clampagem hilar, com risco associado de lesão isquémia-reperfusão.^{12,16,20,22} De acordo com El Dib *et al.* é observada uma preservação da função renal na ordem dos 93% em doentes submetidos a NP há 10 anos.¹⁶ A TFGe na NPA e NPL pode surgir com um declínio variável de 1 a 13,6%.²⁴ Por sua vez, a NPLAR garante uma preservação da função renal com morbidade aceitável,¹² muito semelhante à oferecida pela criocirurgia.¹⁵ Os resultados publicados das três abordagens da NP surgem com uma subida da creatinina sérica de 18,2-33,3%^{12,38} e um declínio da TFGe na NPLAR de 8,3-13%. Estudos que compararam diretamente a NPLAR com a criocirurgia mostraram que a primeira provoca um prejuízo da função renal mais acentuado.^{12,15,17}

A ARF, tal como a criocirurgia, apresenta resultados funcionais superiores à NP;²⁴ ambos são tratamentos seguros, que garantem uma preservação da função renal, inclusive em doentes com DRC de base.^{14,23} A ARF apresenta melhores resultados que a NP, mesmo em doentes com rim único, podendo causar um declínio da TFGe de 11,4% num ano (vs 24,5% da NP).²³ No estudo de Wehrenberg-Klee *et al.*, as técnicas ablativas foram responsáveis por uma diminuição insignificante da TFGe na ordem dos 0,7%, sendo que a ARF contribuiu para um declínio de 1,3-6,4%; na criocirurgia os resultados foram tão bons que se observou um aumento da TFGe de 0,7-5,5%.²³ Segundo Wagstaff *et al.*, as técnicas ablativas podem surgir com uma diminuição da TFGe de 1 a 13,6%.²⁴

Idades avançadas e a localização de PMR na proximidade do hilo e, por conseguinte, de importantes estruturas vasculares, podem contribuir para uma acentuação do risco de doença renal. São preditores significativos de doença renal na criocirurgia a presença de uma TFGe não superior a $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ primeiro dia pós-criocirurgia, idade igual ou superior a 70 anos e PMR de localização hilar.¹⁴

Custos da criocirurgia

Ainda há poucas informações concretas disponíveis sobre os benefícios, prejuízos e custos das técnicas ablativas no tratamento das PMR.⁴⁶ Tudo aponta para que os tratamentos ablativos permitam ao hospital economizar mais custos, tendo em conta que podem ser realizados no contexto de ambulatório (sem necessidade à partida de internamento,^{5,16,18,24} e mesmo quando tal é preciso, estão internados em média apenas cerca de 1-2.8 dias).²⁴ A NP, por estar associada a um maior risco de complicações, requer mais dias de internamento (em média 3-4 dias).^{15,17} Os tratamentos ablativos implicam menos custos do que qualquer abordagem da NP.¹⁸ Requerem um menor tempo gasto durante o procedimento,^{5,16,18,24} demorando em média cerca de 146-189 minutos.^{14,15,17,20} No estudo de Khoder *et al.*, o tempo despendido na NPA variou de 50 a 170 minutos e o da NPL de 85-270 minutos.³⁸ No que diz respeito à NPLAR, o tempo despendido ronda os 159 minutos. Em comparação com a NPLAR, por exemplo, a CL não surge com grandes diferenças relativamente ao tempo despendido com a intervenção e com o tempo de internamento após o procedimento.¹⁵ Outros estudos contradizem esse argumento e referem que a CL implica um menor tempo de intervenção (menos 15-35 minutos que a NPLAR) e de internamento (menos 1 dia em média).^{17,19,21}

As técnicas ablativas são minimamente invasivas,^{18,19,35} com reduzida morbilidade associada²⁴ e possibilitam uma recuperação mais rápida do doente, implicando menos recursos médico-hospitalares.^{1,16-19,23} A criocirurgia mobiliza menos custos que a ARF, a NP e a NR.¹⁹ Segundo Bang *et al.*, o custo global da criocirurgia, incluindo os honorários médicos, os materiais descartáveis e o internamento, pode rondar os \$12.833 (cerca de 11.500€) por procedimento, a que se acumula ainda o custo dos exames de *follow-up* que pode chegar até \$42.000 (aproximadamente 38.000€), perfazendo no total um custo de \$54.833 (por volta de 49.500€).¹⁰ Kapoor *et al.* realçou que a CL no tratamento das PMR implica menos custos

hospitalares (\$10.105/9.100€) do que a NPL (\$15.458/13.914€) e a NRA (\$15.498/13,950€).³¹

A criocirurgia implica doses mais reduzidas de sedação/anestesia que a ARF,⁴⁰ especialmente a CP, que por ser menos invasiva, é menos dolorosa e pode ser realizada sem anestesia geral.^{19,40} Dessa forma, a CP permite uma convalescença ainda mais rápida, e portanto menos custos que a CL.¹⁹ Os doentes submetidos a CP que necessitam de internamento, esse geralmente é de menor duração do que seria na CL.^{14,40} Em média, a CL requer 1,2-3,34 dias de internamento^{15,17,19,20} e a CP 1,0-1,5dias.^{14,22,41}

Incertezas e perspectivas futuras da criocirurgia

A criocirurgia é uma área relativamente recente, sendo importante salientar que há poucos estudos que comprovam a sua eficácia e segurança no tratamento de PMR e a comparam diretamente com o tratamento *gold-standard* e com a ARF.^{6,12,14,15,30,31,41,47} Em menor número ainda são os que comparam as diferentes abordagens da criocirurgia.^{15,31,47} As técnicas ablativas ainda não têm ferramentas disponíveis que possam oferecer um estadiamento completo e que permitam determinar com confiança o prognóstico das PMR.⁵ A maioria dos estudos realizados é observacional e retrospectivo e reporta resultados de um *follow-up* a curto e médio prazo.^{4,16,31,40} É aceite de forma geral que são necessários novos estudos prospetivos, randomizados e controlados, com uma vigilância a longo prazo, de pelo menos 5 anos, tendo em conta a diminuta taxa de crescimento das PMR, para apurar o benefício da criocirurgia no CCR.^{12,14,16,17,20,21,24,27-29,40} A opinião de variadas publicações é consensual quanto à necessidade de mais estudos na criocirurgia, mas quanto à sua utilidade na prática clínica, as opiniões têm sido divergentes. Na verdade, uns consideram que o uso da criocirurgia tem sido cada vez mais frequente e acreditam que, mal esteja documentada uma eficácia igual ou superior à excisão cirúrgica, venha a ser adotada como tratamento de primeira linha para todos os doentes com PMR, ficando a NP reservada para segundo plano.^{19,31,33,41} Considera-se ainda que os ensaios clínicos da criocirurgia deviam ser aplicados a indivíduos saudáveis e não estar apenas direcionados para um grupo selecionado de doentes.²⁴ No entanto, não se pode deixar de realçar que outros autores questionam a vantagem de novos estudos, mesmo em relação às recentes técnicas ablativas que estão agora a surgir, tendo em conta a incidência e o bom prognóstico do CCR e os bons resultados atingidos com o tratamento *gold-standard*.⁴⁷ Esta corrente de opinião alega que mesmo nos grupos selecionados de doentes em que as técnicas ablativas são indicadas, os resultados obtidos são semelhantes ou acrescentam pouco face à NP.⁴⁷ Gervais *et al.* considera que para se obterem resultados relevantes, teria de

se fazer um estudo randomizado multicêntrico, com mais de 900 pacientes, o que se tornaria inviável na medida em que implicaria muitos recursos financeiros e dispêndio de tempo; e ainda que se comprovasse benefício, a relevância a nível clínico seria quase nula porque, na prática, a escolha do tratamento iria continuar a depender da experiência e familiaridade do clínico com o equipamento e da disponibilidade técnica do centro em questão.⁴⁷ Alguns autores vão ainda mais longe e afirmam que há uma grande disparidade nas características clínicas dos doentes submetidos a criocirurgia e à NP, pelo que seria mais produtivo comparar resultados entre doentes que são submetidos à criocirurgia e os que são propostos a vigilância ativa, dado que a seleção destes doentes é muitas das vezes feita de forma subjetiva e com base no bom senso clínico, não havendo normas definidas.¹¹ Tendo em linha de consideração que a grande limitação da criocirurgia tem sido a recorrência local, é crucial averiguar até que ponto esta desvantagem se traduz numa diminuição efetiva da sobrevivência global ou da sobrevivência específica de cancro.³⁰

Conclusão

Uma maior facilidade na requisição de exames imagiológicos tem contribuído para uma incidência crescente do CCR nas últimas décadas, sobretudo à custa da detecção incidental de PMR localizadas, com dimensões reduzidas ($\leq 4\text{cm}$) e em estadios iniciais (T1a). Numa percentagem significativa, estas PMR são assintomáticas e têm um comportamento indolente, com taxas de crescimento muito baixas e um reduzido risco de metastização. Esta neoplasia afeta principalmente a população idosa com múltiplas comorbilidades, incluindo com DRC de base, que constituem um desafio na escolha do melhor tratamento, tendo em consideração o elevado risco cirúrgico que lhes é característico. O CCR está associado a um bom prognóstico, uma vez que grande parte destes doentes vem a falecer de causas não relacionadas com o tumor. A pluripatologia destes doentes, nomeadamente a DRC, um reconhecido fator de risco de doenças cardiovasculares, por exemplo, contribui para o aumento da mortalidade, e por essa razão tem sido cada vez mais importante oferecer a estes doentes um tratamento poupador de nefrónios que garanta uma preservação da função renal, alcançando bons resultados oncológicos com reduzida morbidade. Estes procedimentos preservadores de nefrónios incluem a NP e as técnicas ablativas (criocirurgia e ARF), em que a NP é atualmente o tratamento *gold-standard*. A vigilância ativa também é uma abordagem possível que pode ser utilizada nestes doentes.

Dentro dos tratamentos ablativos, tem-se destacado a criocirurgia, cuja aplicação no tratamento oncológico é descrita desde o século XIX. Hoje em dia, a criocirurgia é uma técnica muito presente na prática médica, sendo usada de forma abrangente em várias áreas, especialmente no tratamento de lesões malignas primárias ou secundárias do pescoço, mama, pele, pâncreas, fígado, pulmão e próstata. Foi a primeira técnica ablativa a ser usada no CCR e há mais de dez anos que faz parte integrante do tratamento, em tumores em estadios iniciais ou avançados, com intenção curativa ou paliativa.

A criocirurgia é um tratamento minimamente invasivo capaz de provocar uma destruição completa e homogênea de uma determinada zona-alvo, com a utilização de energia de temperaturas reduzidas. A morte celular na criocirurgia é conseguida por um conjunto de alterações que ocorrem no imediato, com o trauma mecânico e dano celular osmótico, e mais tarde em resultado da isquémia e hipoxia locais decorrentes da intensa trombose vascular; a última é provavelmente responsável pela maior parte da destruição, podendo o seu efeito persistir por horas a dias após o procedimento.

Este tratamento pode ser realizado por via percutânea, por laparoscopia e menos frequentemente por via aberta. A identificação do tumor e a introdução e posicionamento das criossondas dentro do mesmo pode ser feita com recurso à imagiologia (ecografia e TAC) e por visualização direta. A CP necessita de orientação imagiológica, ao passo que as outras duas abordagens se podem realizar por visualização direta do tumor ou com monitorização imagiológica. A ecografia peroperatória na CP é de fácil manuseamento e tal como a TAC permite uma monitorização adequada com imagens em tempo-real, com a vantagem de evitar a exposição de radiação e a nefrotoxicidade associada à TAC; não obstante, a interposição gasosa, particularmente importante em doentes obesos, pode afetar a qualidade das imagens e interferir com o procedimento. Não foram apontadas nos estudos selecionados preferências relativamente à escolha de um método em detrimento de outro, dado que nenhum deles se mostrou inequivocamente mais vantajoso sobre outros.

Em qualquer abordagem são realizados dois ciclos de congelamento-descongelamento, com tempos variáveis ou fixos, que formam uma *killing zone* com uma temperatura mínima de -40 °C. O tamanho da esfera de gelo é modificado com base no princípio de Joule-Thompson, utilizando a expansão dos gases de árgon e hélio a altas pressões, respetivamente, para o congelamento e descongelamento da lesão-alvo.

A criocirurgia encontra-se atualmente recomendada no tratamento de PMR de doentes cuidadosamente selecionados, nomeadamente nos casos que contraindiquem a nefrectomia, como sucede em alguns idosos com múltiplas comorbilidades, e ainda naqueles que por própria iniciativa recusem a nefrectomia e a hipótese de uma vigilância ativa.

A criocirurgia é uma técnica eficaz e atinge bons resultados oncológicos no tratamento das PMR, independentemente da abordagem adotada. São usados vários parâmetros para avaliar essa eficácia, nomeadamente a taxa de sucesso da técnica, a sobrevivência específica de cancro e a ausência de evidência imagiológica de recidiva local, progressão de doença ou metastização à distância, sendo que a eficácia relaciona-se ainda com os resultados funcionais e a taxa de complicações do procedimento. Apesar de pequenas diferenças quanto à definição destes parâmetros nos diferentes estudos, verifica-se que a criocirurgia tem valores muito próximos da NP, corroborando a ideia de que esta técnica pode ser aplicada em primeira linha em todos os doentes, independentemente do risco cirúrgico.

Existe um risco, apesar de diminuto, de ablação incompleta com a criocirurgia, resultando na presença de doença residual. Os dados obtidos da literatura demonstram que este é inferior à ARF; no entanto, não se puderam tirar ilações relativamente à NP.

O risco de recorrência local continua a ser um ponto negativo da criocirurgia, mesmo na criocirurgia de resgate, com resultados mais elevados que a NP, implicando uma maior necessidade de retratamento e uma sobrevivência livre de recorrência inferior. No entanto, é preciso realçar que os valores apresentados incluem os resultados alcançados no tratamento de lesões benignas e não-diagnósticas, que estão obviamente associadas a uma maior sobrevivência livre de recorrência. Apesar de a criocirurgia ser apontada como uma técnica com menor risco de recorrência e melhor sobrevivência livre de recorrência que a ARF, algumas publicações não referem diferenças significativa entre os dois tratamentos, mas

colocam-nas num patamar inferior face ao tratamento convencional. Portanto, são necessários mais estudos para confirmar que a criocirurgia garante uma maior sobrevivência livre de recorrência. Já em relação à progressão de doença, apesar de não ter sido possível obter dados sólidos sobre esta matéria, a criocirurgia apresenta melhores resultados que a ARF, mas está associada a um maior risco de metastização que a NP. Uma maior dimensão da lesão foi um fator apresentado simultaneamente como um contribuidor do risco de doença residual e recorrente, mas sobressaíram-se outros relacionados com as características do tumor e circunstâncias técnicas, sendo estas últimas facilmente contornáveis, devendo ser melhoradas no tratamento.

No que diz respeito à sobrevivência global e específica de cancro, a criocirurgia atingiu ótimos resultados, equiparáveis aos da NP e ARF, mesmo com as discrepâncias observadas nos diferentes procedimentos, tempos e métodos de *follow-up*, ou diferentes conceitos usados para avaliar a eficácia. A sobrevivência específica de cancro foi consideravelmente superior à sobrevivência global em todos os procedimentos, o que permitiu consolidar a ideia de que o principal motivo pelo qual os doentes morrem são as doenças não relacionadas com o CCR. De forma geral, os doentes submetidos a NP têm uma sobrevivência global superior à dos outros tratamentos, facto facilmente compreensível se tivermos em mente que os doentes submetidos a excisão cirúrgica são tipicamente mais jovens, saudáveis e com uma expectativa de vida mais prolongada. A grande heterogeneidade clínica nos doentes que são submetidos às diversas técnicas não permite chegar a comparações muito precisas sobre a influência da criocirurgia e da NP na sobrevivência global.

A criocirurgia é uma técnica segura, com um risco de complicações reduzido, sendo que a grande parte ocorre após o procedimento e correspondem a complicações minor que não necessitam de intervenção médica. Em comparação com a NP, as taxas de complicações nos estudos foram semelhantes, no entanto, estudos que compararam as técnicas diretamente

comprovaram haver uma superioridade da criocirurgia, destacando um melhor perfil de segurança, inclusive de complicações major. A ARF oferece a mesma segurança que a criocirurgia. A principal complicação associada aos diferentes tratamentos é o risco hemorrágico.

A criocirurgia tem melhores resultados funcionais que o tratamento convencional, garantindo uma melhor preservação da função renal. Tal como aconteceu com as complicações, o declínio da TFGe nos estudos foi comparável, mas estudos que compararam diretamente a NPLAR e a criocirurgia mostraram melhores resultados com a criocirurgia. Com os dados que foram obtidos não foi possível comparar diretamente a TFGe da criocirurgia com outras abordagens da NP, mas tendo em consideração que a NPLAR foi-nos apresentada como a abordagem de NP com menor declínio da função renal, permite-nos concluir que a criocirurgia tem melhores resultados funcionais. Quanto à variação dos doseamentos de creatinina sérica, não houve dúvida do melhor papel da criocirurgia. Estes resultados refutam o argumento de que a NP, por implicar a excisão de tecido renal saudável e estar associada a um risco de lesão isquémia-reperusão, está associada a piores resultados funcionais que a criocirurgia. Em relação à ARF, foi encontrado apenas um estudo, que apresentou resultados funcionais superiores com a criocirurgia.

A criocirurgia implica menos custos hospitalares que a NP. Pode ser realizada em ambulatório e requer menos tempo de intervenção. Quando é necessário internar, está associada a internamentos mais curtos, com uma recuperação mais rápida do doente e menor necessidade de recursos médico-hospitalares. A ARF requer mais recursos que a criocirurgia e necessita de doses mais elevadas de sedação/anestesia.

As duas principais abordagens da criocirurgia não mostraram diferenças relativamente à eficácia, ao risco de doença residual e de recorrência local, mostrando uma sobrevivência

livre de recorrência, específica de cancro e global semelhantes. Em relação ao perfil de segurança e risco de complicações, a maioria dos estudos conclui que existe uma segurança semelhante nas duas abordagens, apesar de alguns autores defenderem uma maior segurança com a CP. Quanto ao rebote na função renal, a CL possivelmente tem um maior impacto, embora as conclusões não sejam muito explícitas e sejam necessários estudos mais esclarecedores. A abordagem percutânea é menos invasiva que a CL, menos dolorosa, não implica anestesia geral, requer períodos de internamento mais curtos e mobiliza menos recursos que a CL.

Com os resultados promissores que a criocirurgia apresenta, tudo aponta para que, mal esteja documentada uma eficácia igual ou superior à excisão cirúrgica, esta técnica venha a ser adotada como tratamento de primeira linha para todos os doentes com PMR, ficando a NP reservada para segundo plano. Até lá, são necessários novos estudos que comparem entre si populações mais homogêneas, com protocolos de procedimento e de seguimento semelhantes. Estes estudos devem comparar diretamente as diferentes abordagens da criocirurgia e estas com a ARF e a NP. Devem ser prospetivos, randomizados e controlados, com uma vigilância a longo prazo, de pelo menos 5 anos. Ao mesmo tempo, ainda é preciso explorar eventuais ferramentas que nos permitam oferecer um diagnóstico mais preciso, um estadiamento mais completo, que possibilite conhecer melhor a agressividade das PMR e nos ajude a escolher o tratamento mais adequado. Há necessidade de criar protocolos da criocirurgia mais uniformizados, nomeadamente na escolha de critérios de seleção dos doentes e da abordagem, duração dos ciclos de congelamento-descongelamento, métodos que confirmem a necrose completa do tumor, parâmetros de avaliação e definições absolutas de “tratamento bem-sucedido”, doença residual e recorrente, bem como na seleção de métodos de vigilância mais sensíveis e específicos e com uma duração consensual. Mais importante ainda é averiguar até que ponto a recorrência local se traduz numa diminuição efetiva da sobrevivência global ou

da sobrevivência específica de cancro, tendo em linha de consideração que esta é a grande limitação da criocirurgia. Outro ponto pertinente nesta matéria é o de que futuramente seja mais estudada a repercussão do tratamento das lesões benignas em parâmetros de avaliação da eficácia, dado que podem ter influência nos resultados de estudos que comparam diferentes técnicas.

Este trabalho final teve várias limitações, destacando-se a paucidade de estudos recentes, a grande heterogeneidade clínica e metodológica, quer na seleção de pacientes, quer no procedimento técnico, no *follow-up* (interpretação dos achados, métodos usados e tempo de seguimento) e na gestão de resultados. Assim, muitas das questões ficaram ainda por aprofundar.

Em conclusão, a criocirurgia é técnica ablativa preferida e constitui-se como uma abordagem preservadora de nefrónios com uma eficácia equiparável à NP, garantindo ainda uma maior segurança, menos complicações e melhores resultados funcionais com uma melhor preservação da função renal. Para que o seu papel na prática possa ser expandido, contudo, será fundamental que se realizem mais estudos sobre o tema.

Lista de Acrónimos

AAU – Associação Americana De Urologia

ARF - Ablação Por Radiofrequência

CCR – Carcinoma de Células Renais

CL - Criocirurgia Laparoscópica

CP - Criocirurgia Percutânea

DRC – Doença Renal Crônica

EUA – Estados Unidos da América

NF- Nefrectomia Parcial

NPA- Nefrectomia Parcial Por Via Aberta

NPL – Nefrectomia Parcial Laparoscópica

NPLAR- Nefrectomia Parcial Laparoscópica Assistida Por Robot

NR - Nefrectomia Radical

PMR – Pequenas Massas Renais

RM – Ressonância Magnética

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TFGe – Taxa De Filtração Glomerular Estimada

TPN – Tratamento/terapêutica(s) Preservador(es) de Nefrônios

Agradecimentos

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto agradeço a possibilidade de poder desenvolver este tema, a partilha de conhecimentos, os conselhos dados e a disponibilidade e prontidão nas respostas que ofereceu em todo o tempo de realização deste trabalho, na qualidade de co-orientadora.

Ao Dr. Carlos Rabaça agradeço a partilha de conhecimentos, os conselhos dados relativamente à abordagem do tema e a colaboração na correção científica deste trabalho como orientador.

Por fim, não menos importante, agradeço à minha família e ao meu namorado, pelo apoio incansável durante todo o meu percurso académico e por toda a confiança depositada em mim.

Referências Bibliográficas

1. Sanz E, Hevia V, Arias F, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS): an excellent tool in the follow-up of small renal masses treated with cryoablation. *Curr Urol Rep* 2015;16:469.
2. Chapman SJ, Wah TM, Sourbron SP, Buckley DL. The effects of cryoablation on renal cell carcinoma perfusion and glomerular filtration rate measured using dynamic contrast-enhanced MRI: a feasibility study. *Clin Radiol* 2013;68:887-94.
3. Houtzager S, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Laguna MP. Evaluation of renal masses with contrast-enhanced ultrasound. *Curr Urol Rep* 2013;14:116-23.
4. Dutcher JP, Mourad WF, Ennis RD. Integrating innovative therapeutic strategies into the management of renal cell carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:526-30, 32, 34.
5. Sivarajan G, Huang WC. Current practice patterns in the surgical management of renal cancer in the United States. *Urol Clin North Am* 2012;39:149-60, v.
6. Barry L, Ahmad I, Pokrovska T, Rajan P. Current management options for the small renal mass in a solitary kidney. *Scott Med J* 2012;57:157-62.
7. Jorns JJ, Thiel DD, Castle EP. Update on contemporary management of clinically localized renal cell carcinoma. *Minerva Urol Nefrol* 2012;64:261-72.
8. Li Y, Guo Z, Liu CF, et al. Effect of transcatheter renal arterial embolization combined with cryoablation on regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced renal carcinoma. *Cryobiology* 2012;65:56-9.
9. Duffey B, Nguyen V, Lund E, Koopmeiners JS, Hulbert J, Anderson JK. Intermediate-term outcomes after renal cryoablation: results of a multi-institutional study. *J Endourol* 2012;26:15-20.
10. Bang HJ, Littrup PJ, Goodrich DJ, et al. Percutaneous cryoablation of metastatic renal cell carcinoma for local tumor control: feasibility, outcomes, and estimated cost-effectiveness for palliation. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:770-7.
11. Karam JA, Wood CG. Management of small renal masses: watch, cut, freeze, or fry? *Eur Urol. Switzerland* 2012;905-6; discussion 6-7.
12. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenshau RS. Renal cryoablation versus robot-assisted partial nephrectomy: Washington University long-term experience. *J Endourol* 2013;27:1477-86.
13. Alasker A, Williams SK, Ghavamian R. Small renal mass: to treat or not to treat. *Curr Urol Rep* 2013;14:13-8.
14. Kim EH, Tanagho YS, Bhayani SB, Saad NE, Benway BM, Figenshau RS. Percutaneous cryoablation of renal masses: Washington University experience of treating 129 tumours. *BJU Int* 2013;111:872-9.
15. Emara AM, Kommu SS, Hindley RG, Barber NJ. Robot-assisted partial nephrectomy vs laparoscopic cryoablation for the small renal mass: redefining the minimally invasive 'gold standard'. *BJU Int* 2014;113:92-9.
16. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of case series studies. *BJU Int* 2012;110:510-6.
17. Guillotreau J, Haber GP, Autorino R, et al. Robotic partial nephrectomy versus laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012;61:899-904.
18. Babaian KN, Okhunov Z, Juncal S, et al. Clinical outcomes of patients with nondiagnostic biopsy during cryoablation of small renal masses. *Urology* 2015;85:605-9.
19. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, Burchardt M, Belldegrun AS, Pantuck AJ. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol* 2014;32:597-605.
20. Johnson S, Pham KN, See W, Begun FP, Langenstroer P. Laparoscopic cryoablation for clinical stage T1 renal masses: long-term oncologic outcomes at the Medical College of Wisconsin. *Urology* 2014;84:613-8.

21. da Silva RD, Jaworski P, Gustafson D, et al. How I do it: laparoscopic renal cryoablation (LRC). *Can J Urol* 2014;21:7574-7.
22. Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A, et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU Int* 2013;112:758-65.
23. Wehrenberg-Klee E, Clark TW, Malkowicz SB, et al. Impact on renal function of percutaneous thermal ablation of renal masses in patients with preexisting chronic kidney disease. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:41-5.
24. Wagstaff P, Ingels A, Zondervan P, de la Rosette JJ, Laguna MP. Thermal ablation in renal cell carcinoma management: a comprehensive review. *Curr Opin Urol* 2014;24:474-82.
25. Castro A, Jr., Jenkins LC, Salas N, Lorber G, Leveillee RJ. Ablative therapies for small renal tumours. *Nat Rev Urol* 2013;10:284-91.
26. Kurup AN, Thompson RH, Leibovich BC, et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int* 2012;110:1444-8.
27. Tayal S, Kim FJ, Sehrt D, Miano R, Pompeo A, Molina W. Histopathologic findings of small renal tumor biopsies performed immediately after cryoablation therapy: a retrospective study of 50 cases. *Am J Clin Pathol* 2014;141:35-42.
28. Blute ML, Jr., Okhunov Z, Moreira DM, et al. Image-guided percutaneous renal cryoablation: preoperative risk factors for recurrence and complications. *BJU Int* 2013;111:E181-5.
29. Zargar H, Samarasekera D, Khalifeh A, et al. Laparoscopic vs percutaneous cryoablation for the small renal mass: 15-year experience at a single center. *Urology* 2015;85:850-5.
30. Whitson JM, Harris CR, Meng MV. Population-based comparative effectiveness of nephron-sparing surgery vs ablation for small renal masses. *BJU Int* 2012;110:1438-43; discussion 43.
31. Kapoor A, Wang Y, Dishan B, Pautler SE. Update on cryoablation for treatment of small renal mass: oncologic control, renal function preservation, and rate of complications. *Curr Urol Rep* 2014;15:396.
32. Da Silva RD, Gustafson D, Nogueira L, Molina WR, Kim FJ. Renal cancer management in a patient with chronic kidney disease. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:206-c3.
33. Miller JM, Julien P, Wachsman A, Van Allan RJ, Friedman ML. The role of embolization in reducing the complications of cryoablation in renal cell carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:1045-9.
34. Schmit GD, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Percutaneous renal cryoablation in obese and morbidly obese patients. *Urology* 2013;82:636-41.
35. Purohit NB, Theaker J, Breen DJ. Unusual radiological behaviour after cryoablation of renal cell carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1631-4.
36. Jin P, Ji X, Ren H, Tang Y, Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology* 2014;14:64-70.
37. Sainani NI, Tatli S, Anthony SG, Shyn PB, Tuncali K, Silverman SG. Successful percutaneous radiologic management of renal cell carcinoma tumor seeding caused by percutaneous biopsy performed before ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1404-8.
38. Khoder WY, Siegert S, Stief CG, Becker AJ, Waidelich R. Results of a prospective study comparing the clinical efficacy of cryoablation of renal cell cancer followed by immediate partial nephrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:96-102.
39. George AK, Kavoussi LR. If it's not broken - fix it. *BJU Int* 2013;112:712-3.
40. Georgiades CS, Rodriguez R. Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for stage 1A/B renal cell carcinoma: results of a prospective, single-arm, 5-year study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1494-9.
41. Schmit GD, Thompson RH, Kurup AN, et al. Percutaneous cryoablation of solitary sporadic renal cell carcinomas. *BJU Int* 2012;110:E526-31.
42. Kenney PA, Karam JA. Percutaneous cryoablation of solitary sporadic renal cell carcinomas. *BJU Int* 2012;110:E532.
43. Gervais DA. Preexisting chronic kidney disease and renal tumor ablation: preliminary answers and persistent questions. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:46-7.

44. White WM, Pickens RB. Editorial comment. *Urology* 2014;84:617-8; discussion 8.
45. Raman JD. Salvage ablation for partial nephrectomy failures. *Can J Urol* 2013;20:6938.
46. Akhavein A, Neuberger MM, Dahm P. Tumour-seeding: a rare complication of ablative therapy for clinically localised renal cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
47. Gervais DA. Cryoablation versus radiofrequency ablation for renal tumor ablation: time to reassess? *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1135-8.
48. Ray CE, Jr. Cost analysis of cryotherapy for metastatic disease. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:778-9.
49. Lee JH, Stein M, Roychowdhury S. Percutaneous treatment of a sacral metastasis with combined embolization, cryoablation, alcohol ablation and sacroplasty for local tumor and pain control. *Interv Neuroradiol* 2013;19:250-3.
50. Sidana A. Effect of renal embolization and cryoablation on regulatory T cells in advanced renal cell carcinoma. *Cryobiology* 2013;66:95.
51. Durack JC, Richioud B, Lyon J, Solomon SB. Late emergence of contrast-enhancing fat necrosis mimicking tumor seeding after renal cryoablation. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:133-7.
52. Cadeddu JA. Re: Image-guided percutaneous renal cryoablation: preoperative risk factors for recurrence and complications. *J Urol* 2013;190:1712-3.
53. El Dib R, Nascimento Junior P, Kapoor A. An alternative approach to deal with the absence of clinical trials: a proportional meta-analysis of case series studies. *Acta Cir Bras* 2013;28:870-6.