

CRIOTERAPIA LOCAL

Resistência das várias células e tecidos à agressão criogênica

JORGE FAIRBANKS BARBOSA *
LUIZ CARLOS SANVITTO **

Lovelock(16), estudando a ação do congelamento sobre a desnaturação dos complexos lipoproteicos, salienta que a composição fosfolipídica da membrana celular varia de animal para animal, e, num mesmo animal, de um tecido para outro. E, como o grau de desnaturação proteica depende desta composição fosfolipídica, deduz que a sensibilidade ao frio deva ser diversa, nas várias células de um mesmo organismo.

Desconhecemos qualquer trabalho dedicado, especificamente, ao estudo da criossensibilidade dos diversos tumores, havendo, apenas, citações esparsas nesse sentido. Interessar-nos-ia dispor de mais informes acerca da sensibilidade das diferentes células neoplásicas à agressão criogênica, tal como as possuem os radioterapêuticas em relação aos raios-X, o que permitiria um planejamento mais adequado da crioterapia, antecipando-se o grau e o tempo de resfriamento ajustado a cada tipo de tumor.

Dúvidas inexistem quanto à diferença de tolerância das várias células ao resfriamento intenso, e isto não parece depender apenas do grau de condutibilidade térmica dos tecidos, como muitos pretendem. Certos estivessem estes muitos autores, como explicar que a íntima de uma artéria seja danificada pelo frio, enquanto que a túnica média se mantém praticamente intacta? Dogo(4-5) aponta carcinomas espino-

celulares, recidivados como basocelulares, após congelados, admitindo que as células da camada espinhosa sejam mais criolábeis do que as da camada basal. Segundo crê, o carcinoma espinocelular não é puro, e sim basoespinocelular; o congelamento destrói o componente espino, permanecendo o baso para a recidiva. Referimo-nos, já, ao fato de que as células pigmentíferas são criolábeis(4-5), justificando o aspecto discrômico das cicatrizes da crioterapia.

Tem-nos causado surpresa, no decurso de alguns de nossos casos de crioterapia, a extraordinária resistência oferecida pelo olho, ao congelamento.

Congelando lesões periorbitárias, em dois de nossos pacientes, foi-nos impossível impedir que o resfriamento atingisse o olho, que, em ambos os casos, chegou à petrificação. Seguiu-se acentuado edema conjuntival, que levou alguns dias para regredir, mas, eliminado o edema, o globo ocular reapareceu com sua morfologia aparentemente normal, e fomos informados, pelos pacientes, de que mantinham a visão no olho congelado. Escapou-nos a

* Chefe da Primeira Divisão da Cirurgia do Instituto Central da Fundação Antônio Prudente.

** Titular do Serviço de Cabeça e Pescoço do Instituto Central da Fundação Antônio Prudente.

oportunidade de submetê-los a exame oftalmológico, antes e depois do congelamento, e, consequentemente, não chegamos a apurar se houve algum dano para a visão. Bellows(1) lembra que o olho é o único órgão de nosso corpo capaz de suportar, ileso, a temperatura polar, e que esta temperatura cai, frequentemente, abaixo das comumente empregadas na crioterapia. Por ordem decrescente de resistência ao frio, Bellows(1) alinha as diversas partes do olho: córnea, esclerótica, conjuntiva, cristalino, humor aquoso, corpo vítreo e tecido coreo-retiniano.

Resistências dos grandes vasos ao congelamento: — Vasos calibrosos, sobretudo as artérias, oferecem grande oposição ao extremo congelamento (2-3-8-9-14-15-18-19). É praticamente impossível congelar-se uma artéria de médio ou grande calibre, a não ser interrompendo, temporariamente, a circulação na área visada, valendo notar que, mesmo petrificado o sangue dentro de tais vasos, após o descongelamento a massa sanguínea sofre lise e a circulação se restabelece. Já as veias denotam maior sensibilidade, podendo-se observar a formação de pequenos trombos em sua luz. Verifica-se, todavia, uma disvitalização da estrutura celular destes vasos, sobretudo da íntima, que se mortifica, mantendo-se intacto o sistema elástico e colágeno. A muscular, também, antepõe considerável resistência, de modo que, não obstante lesados, tais vasos conservam sua arquitetura, e continuam agindo como enxertos autógenos, até que os processos reparativos reconstruam os danos do acometimento criogênico.

Gage e cols.(8) realizaram experiências em artérias calibrosas de cães. Envolviam-nas por um tubo de borracha, através do qual faziam circular o nitrogênio líquido, interrompendo, concomitantemente, a circulação da área, por clameamento. Pela importância de que se revestem, transcrevemos,

aqui e quase na íntegra, as suas conclusões:

Dez minutos após o congelamento, a ferida operatória era fechada, controlando-se o resultado por arteriografia, e palpação do pulso periférico. O vaso era, posteriormente, removido para exame histológico, com intervalos de tempo que variavam até um ano. As experiências envolveram a femural, a carótida, a hepática e a aorta. A extensão da área congelada oscilou entre 6,5 a 8 cm., e a temperatura usada entre -12°C a -160°C . Testaram, também, veias calibrosas.

O vaso, anotaram, logo depois do congelamento, recobrava sua vazão e pulsação. Houve algumas hemorragias adventíciais, mas não alterações macroscópicas ou funcionais. Na veia femural ocorreu trombose, o que constituiu raridade em veias mais calibrosas. O exame histológico, embora mantida a arquitetura do vaso, já registrava alterações evidentes, dois dias após o congelamento. Havia moderado edema das células endoteliais, interrupção, em alguns pontos, da continuidade da elástica interna, e parcial desvanecimento dos contornos das fibras elásticas mais profundas.

Sob a íntima e adventícia, emergiram células inflamatórias. Duas semanas após o congelamento, tais fenômenos se acentuaram, com extinção dos limites das camadas arteriais, que sugeriam homogeneidade. Constata-se, simultaneamente, na área mais significativa da lesão da camada elástica, proliferação de tecido conjuntivo. As fibras musculares destruídas mostram-se, como restos, ao lado das células inflamatórias. O edema endotelial persistia um mês após o congelamento, e a proliferação sob a íntima, de tão marcada, em alguns pontos atingia $1/4$ da espessura da parede arterial. As veias calibrosas denunciavam alterações semelhantes às das artérias, mais pronunciadas, contudo, em virtude da menor velocidade, naquelas, do fluxo sanguíneo.

Mas inclusive as veias, após a reparação, readquiriram aspectos quase normais, havendo, em algumas delas, a formação de trombos. (2-8)

Gage e cols. (8) notaram a impossibilidade de congelar, inteiramente, a parede dos grandes vasos, a menos que obstada a circulação durante o processo. Submetida a carótida ao congelamento, pela extensão de 3 cms., sua vazão permaneceu inalterada, embora a temperatura, na adventícia, caísse a -20°C . Frenada a circulação, a temperatura caiu a -180°C . Já nas pequenas artérias, avulta o dano criogênico, em face da maior espessura da camada muscular, e porque o espessamento da íntima reduz o fluxo circulatório.

A resistência dos tecidos elástico e colágeno, a ação criogênica, resguarda a estrutura das paredes dos vasos, que passam a agir como enxertos autógenos.

Walder, (19) comparando lesões do termocautério com as da crioterapia, chega a conclusões semelhantes às de Gage e cols. (8) Ressalta a exígua potencialidade lesiva do resfriamento, no tocante às paredes dos vasos calibrosos, se a reticulina, o colágeno e a membrana basal do endotélio quedam-se íntegros. Investiga, empregando temperatura a -150°C , durante 5 a 15 minutos, o efeito do congelamento na carótida e julgar de cães, resfriando os vasos por contato direto com o aplicador criogênico. Frisa que, nas veias, estas alterações se tornam menos evidentes embora mais pronunciadas, porque as fibras musculares acham-se espalhadas no tecido conjuntivo adventicial, e as fibras elásticas se alteram menos regularmente com as musculares.

As perturbações mais patentes sediaram-se, nos dois casos, na íntima e muscular. A íntima, transcorridas algumas semanas, proliferou nos limites da área atingida pelo resfriamento, onde inexistia lesão celular. O fato pode redundar em estenose, com diminuição da luz do vaso, a 1/3 de seu calibre inicial, e, buscando alicerce nele,

Walder (19) tem empregado a crioterapia no tratamento de aneurismas arteriovenosos.

Hochber (15) congelou a aorta e a veia cava de coelhos, a -180°C , por 2 minutos. Estudos radiográficos ulteriores demonstram a normalidade da circulação nestes vasos, mesmo decorridos 6 meses. Estudos histológicos e eletromicroscópicos das áreas congeladas mostraram completa restituição de todas as camadas parietais dos vasos. Quanto a sinais de estenose, ou de trombose, não foram registrados.

Inelutável a importância, no campo da prática, da resistência oposta, pelos grandes vasos, ao frio intenso. A proximidade destes vasos limita, inúmeras vezes, a extensão de uma cirurgia, ou mesmo a sua radicalidade se o tumor entra em contato com a parede vasal. Os trabalhos a que aludimos atestam a possibilidade de destruir-se um remanescente tumoral, aderente à parede de um vaso, conservada a integridade deste vaso. Assim, tumores metastáticos, que tomem íntimo contato com a aorta, ou com a carótida, poderão ser extinguidos pela crioterapia, sem prejuízo da fisiologia do vaso. Na nossa especialidade, o fato se reveste de importância capital em dois setores: no tratamento do tumor do corpúsculo carotídeo, e na esterilização de resíduos tumorais, porventura remanescentes junto à bainha da carótida que se procurou poupar. Gage (8) sugere a possibilidade de que um tumor de corpúsculo carotídeo possa ser tratado por simples exposição, congelamento, drenagem e fechamento da ferida operatória. Toda a porção tumoral sofreria necrose e lise, e iria sendo eliminada pelo dreno, enquanto que as carótidas se manteriam intactas. Ocorre, por outro lado, no decurso de um esvaziamento cervical, que um nódulo, aparentemente livre, adere parcialmente à carótida, obrigando-nos a removê-lo por dissecação cuidadosa, através da adventícia da artéria. Há, obviamente, em tais casos, probabilidade da permanência de

resíduos tumorais junto às paredes do vaso, que ensejarão, mais tarde, recidivas intratáveis. Acreditamos indicado, na hipótese, um congelamento da parede arterial, mesmo por simples spray com nitrogênio líquido, providência suficiente para destruir os resíduos, impedindo a recidiva.

Resistência do osso ao congelamento: Experiências em temporais humanos, por Wolfson e Cutt, (21) com o fim de estabelecer as normas para o tratamento da doença de Ménière pela crioterapia local, delimitaram o ponto mais adequado para a aplicação da sonda criogênica — 5 a 6 milímetros da ampola do canal semi-circular horizontal. Ao resfriamento da região a -80°C , a temperatura no interior do canal caía a -11°C , em face da má condutibilidade térmica do tecido ósseo. Outra experiência demonstrou que, resfriada a superfície de um paralelepípedo ósseo, de 0,4 cms. de espessura, a -100°C , a temperatura, na face oposta, caía somente a -26°C . Por esta razão, as estruturas neurais do labirinto, responsáveis pelas crises de vertigem, só puderam ser letalmente congeladas após o desgaste do osso, na região, até o aparecimento de uma cor azulada, índice de exposição do endóstio. (20-21)

A péssima condutibilidade térmica do tecido ósseo constitui valioso anteparo térmico contra a agressão pelo frio.

Gage e cols. (7-11) realizaram experiências em mandíbulas e fêmures de cães, expondo-os cirurgicamente, e congelando-os *in loco*. Envolviam o osso com uma serpentina de borracha, em íntimo contato com o periosteio, pela extensão de 4,5 a 7 cms. no fêmur, e 3,5 cms. na mandíbula. Por tempo variável de 5 a 15 minutos, faziam circular nitrogênio líquido pela serpentina, monitorizando a temperatura por agulha termoeletrica na medula do osso. O congelamento, mesmo decorridos 15 minutos, não ultrapassava 2 cms. além da zona envolvida pela serpentina. Removido o osso, com vários intervalos de

tempo, concluíam, ao exame histológico:

Logo em seguida ao congelamento, o aspecto macroscópico do osso, já completamente desvitalizado, não se altera. Passados, no entanto, alguns dias, as alterações histológicas se evidenciam. Ao cabo de uma semana, desaparecem os osteócitos e todas as células vivas, abrigando, a cavidade medular, apenas tecido necrótico e lacunas. Os canais de Havers e Volkman mostram-se vazios.

Surgem as primeiras manifestações de reparação, em poucos dias, a partir do osso sadio, e periosteio dos limites da zona agredida pelo frio. O processo assemelha-se ao observado nos enxertos ósseos autógenos. Pouco a pouco novo tecido ósseo vai substituindo o desvitalizado, que sofre reabsorção. Um mês mais tarde, já se nota delgada camada óssea trabecular neoformada, subperiosteal. Esta camada se adensa lentamente e, após 4 meses, um compacto envoltório de osso neoformado reveste a porção desvitalizada. As alterações reparativas surgem, mais cedo, na medular, progredindo, todavia, com maior lentidão. Já ao fim de um mês o tecido osteogênico avança, 1 a 2 cms., pela medular necrotizada, quase refeita, então, a camada óssea de cobertura periosteal, porque a regeneração medular, embora mais precoce, não acompanha o ritmo de crescimento da subperiosteal. O osso neoformado constitui, paulatinamente, uma ponte através da medular, unindo as extremidades desvitalizadas ao osso sadio. Tecido fibroso denso separa o osso neoformado da porção necrosada da medula, erguendo barreira à penetração de vasos, e à progressão da mecânica reparativa. A medida em que o osso neoformado envolve as faces peri e endosteal da cortical desvitalizada, esta vai sendo reabsorvida e substituída.

Vasos neoformados penetram pelos canais de Havers, alargados pela reabsorção óssea, fato assaz evidente 1 a 2 meses após o congelamento. Nesta fase

da reparação, o osso, enfraquecido, corre o perigo de fraturas, o que se atenua, 4 meses após, uma vez fortalecido o osso recém-formado.

O processo reparativo é lento, e, ao cabo de 6 meses, apenas 50% da camada cortical torna-se revitalizada. Por depender da formação e penetração de vasos neoformados, a reabsorção e revitalização da cortical é mais prolongada, em sua face endostal, alongando-se, por cerca de um ano, o restabelecimento de um fêmur de cão. Já a mandíbula, mais delgada, reconstitui-se em menor tempo.

Etapa seguintes às experiências em cães, Gage voltou-se ao uso da crioterapia em tumores ósseos ou que muito se aproximam do esqueleto, ou, ainda, que o invadam. (6-7-8-9-10-11) Destruídas as células neoplásicas, pelo congelamento, o osso, embora desvitalizado, permanece, *in loco*, funcionando como enxerto autógeno, e evitando mutilações. O osso desvitalizado, se ocasionalmente exposto na cavidade bucal, tende, aos poucos, a se recobrir por uma capa de fibrina, sobre a qual a epiteliação avança lentamente, e o reveste. Verifica-se, em alguns casos, a eliminação de pequenos sequestros. Tumores do soalho da boca e da gengiva prestam-se ao tratamento crioterápico, livrando-se, os pacientes, das mutilações que seriam impostas pela cirurgia. A crioterapia tem-se mostrado particularmente indicada em tumores do palato duro. O arcabouço ósseo da abóbada palatina, embora exposto, acaba de recobrir-se de fibrina, e, depois, por epitélio, evitando as desagradáveis comunicações antro-bucais.

Extenso carcinoma da orelha e vizinhanças foi, num dos nossos casos, tratado por repetidas aplicações de nitrogênio, sob a forma de **spray**, e, destruídas as massas tumorais, restou exposta grande porção de escama temporal. Gradativamente, entretanto, tecido de granulação sadio recobriu a área, e a epiteliação espalhou-se a partir das bordas da escara.

A cartilagem comporta-se semelhantemente ao osso, tolerando mais o frio que a irradiação ou o cautério, (17) donde a possibilidade de tratamento de lesões palpebrais, narinárias ou da orelha, resguardado o esqueleto cartilaginoso destas regiões.

Resistência dos nervos ao congelamento: A labilidade dos nervos sensitivos aos efeitos do resfriamento intenso oferece, à crioterapia, a possibilidade do tratamento, sem anestésicos, de vários tumores. (13) Confere, ainda mais, a esta terapêutica, valiosa contribuição no controle de dores ocasionadas por massas tumorais extensas e intratáveis, podendo dispensar ou reduzir a necessidade da administração de analgésicos. (2)

Não só os nervos sensitivos, mas também os motores e, de modo geral, as estruturas nervosas, são muito sensíveis aos danos do congelamento, donde as rápidas paralisias e anestésias geradas pela crioterapia. (2)

Os nervos lesados pelo congelamento, todavia, conservam intacta a bainha conjuntiva endoneural, o que lhes favorece a regeneração. Destacando-se, para exemplo, um tumor da parótida, toda a glândula poderia suportar resfriamento, e a paralisia facial, consequência imediata, regrediria completamente, se o nervo congelado, permanecendo no local, age como enxerto. (5)

Gaster e cols. (12) desenvolvem estudo comparativo de nervos após congelamento e trauma de esmagamento com pinça, conduzindo as experiências em ciáticos de ratos, resfriados de 0 a -60°C, ou esmagados por pinçamento. Verificam que baixas temperaturas produzem efeito idêntico ao do esmagamento, vale dizer, perda total da função e retorno após cerca de 17 dias. Na opinião dos autores, a desmielinização é menor com o congelamento do que com o pinçamento, o que, evidentemente, facilita a recuperação.

RESUMO

Os AA estudam a ação do frio sobre os vários tecidos, destacando a resis-

tência dos grandes vasos, dos ossos e das cartilagens. Mostram a importância do fato em oncologia. Vasos, nervos e ossos desvitalizados pelo congelamento poderão permanecer *in situ*, como enxertos autógenos, o que permite agredir tumores destas estruturas sem prejuízos funcionais ou estéticos.

SUMMARY

Mechanics of freezing on different tissues is studied by the authors. Resistance of great vessels, bone, cartilage and nerves is emphasized and their value in oncologic surgery. Great vessels or bones desvitalized by freezing can be mantained *in situ* acting such a autogenous graft. This advantage allows treatment of tumors of that structures preserving the aesthetic and physiology.

BIBLIOGRAFIA

1. BELLOWS, J.G. — Cryosurgery in ophthalmology. In "Von Leden, H.; Cahan, W.G. — Cryogenic in Surgery. New York. Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971. Pgs. 252-285.
2. CAHAN, W.G. — Cryosurgery: Management of massive recurrent cancer. In "Von Leden, H.; Cahan, W.G. — Cryogenic in Surgery. New York. Medical Examination Co. Inc. 1971. Pgs. 182-234.
3. COOPER, I.S. — Cryobiology as viewed by the surgeon. Cryobiology 1: 44-51, 1964.
4. DOGO, G. — Criochirurgia e crioterapia in chirurgia plastica. Rivista Italiana di Chirurgia Plastica, vol. 1, fasc. 1, 1969.
5. DOGO, G. — Cryosurgery in plastic surgery. In Von Leden, H.; Cahan, W.G. — Cryogenic in Surgery. New York. Medical Examination Publishing Co. Inc. 1971. Pgs. 349-396.
6. GAGE, A.A.; KOEPF, S.; WEHRLE, D. EMMINGS, F. — Cryotherapy for cancer of the lip and Oral cavity. Cancer 18: 1646-1651, 1965.
7. GAGE, A.A.; GREENE, G.W. NEIDERS, M.E.; EMMINGS, F.G. — Freezing bone without excision: an experimental study of bone-cells destruction and manner of regrowth in dogs. JAMA 196: 90-94, 1966.
8. GAGE, A.A.; FAZEKAS, Z.K.; RICEY E.E. — Freezing injury to large blood vessels in dogs: with comments on the effect of experimental freezing of the bile ducts. Surgery 61: 748-754, 1967.
9. GAGE A.A. — Cryotherapy for oral cancer. JAMA 204: 565-569, 1968.
10. GAGE, A.A. — Cryosurgery for oral and pharyngeal carcinoma. American Journal of Surgery 118: 669-672, 1969.
11. GAGE, A.A., EMMINGS, F.G. — Bone freezing in cryotherapy. Journal of Saint Barnabas Medical Center 4: 314-319, 1973.
12. GASTER, R.N.; DAVIDSON, T.M.; RAND, R.W.; FONKALSRUD, E.W. — Comparison of nerve regeneration rates following controlled freezing or crushing. Arch. Surg. 103: 378-383, 1971.
13. GOLDSTEIN, J.C. — Cryotherapy in Head and Neck Cancer. Laryngoscope 80: 1046-1052, 1970.
14. HILL, C.L. — Symposium on cryosurgery: pathophysiologic effect of cryosurgery. Laryngoscope 78: 620-622, 1968.
15. HOCHBERG, B. — Paraaortic lymphonode freezing studied in animal experiments. In "Reuter, H.J. — Endoscopic cryosurgery. Printed by E. Voytjech, 1971. Pgs. 7-9.
16. LOVELOCK, J. E. — Denaturation of lipid-protein complexes as a cause of damage by freezing. Proceedings of the Royal Society of London 147:427-433, 1957.
17. TORRE, D. — Cryosurgery of premalignant and malignant skin lesions. Cutis Original Articles 8:123-129, 1971.
18. VON LEDEN, H. — Cryosurgery of the Head and Neck. In "Von Leden, H.; Cahan, W. G. — Cryogenics in surgery, New York, Medical Examination Publishing Co. Inc." 1971. Pgs. 308-348.
19. WALDER, H.D.A. — Experimental cryosurgery. In "Von Leden, H.; Cahan, W. G. — Cryogenics in Surgery, New York. Medical Examination Publishing Co. Inc." 1971. Pgs. 151-181.
20. WOLFSON, R. J.; CUTT, R. A.; ISHIYAMA, E.; MYERS, D. — Cryosurgery for Meniere's disease. Laryngoscope 78:632-642, 1968.
21. WOLFSON, R. J.; CUTT, R. A. — Cryosurgery in otology. In "Von Leden, H.; CAHAN, W. G. — Cryogenics in Surgery. New York. Medical Examination Publishing Co. Inc." 1971. Pgs. 286-307.