

Guilherme Montal¹Paula Tannus²

Criobiópsia endobrônquica e Crioterapia: Revisão de Literatura

Endobronchial cryobiopsy and cryotherapy: Literature review

>>> RESUMO

A Crioterapia consiste na aplicação do frio extremo para destruir tecidos através de ciclos de congelamento e descongelamento rápidos. Com o advento do crioprobe flexível em 1994 as técnicas de crioterapia se modernizaram e tem permitido expandir o seu rol de indicações e aplicações estabelecidas nos principais Guidelines de pneumologia intervencionista, incluindo tratamento de tumores centrais de baixa malignidade, remoção de corpo estranho, recanalização de via aérea central por obstrução neoplásica maligna ou benigna, criospray, criobiópsia transbrônquica (do parênquima, de nódulos periféricos e do mediastino) e criobiópsia brônquica. O procedimento pode ser feito de forma segura sem a necessidade de redução da fração inspirada de oxigênio (FIO₂), tem baixo risco de perfuração, sem risco de fogo endobrônquico e sem radiação. As contraindicações são as gerais da broncoscopia rígida e flexível. A biópsia com crioprobe aumenta o rendimento diagnóstico dos tumores endobrônquicos. A crioterapia é uma importante ferramenta que pode ser usada de forma segura e eficaz em diversas situações clínicas por broncoscopistas treinados. A técnica é de fácil aprendizado para serviços com expertise em broncoscopia intervencionista.

>>> PALAVRAS-CHAVE

Crioterapia, criobiópsia, crioprobe, broncoscopia intervencionista

>>> ABSTRACT

Cryotherapy is the application of extreme cold to destroy tissues through rapid freezing and thawing cycles. With the advent of the flexible cryoprobe in 1994, cryotherapy techniques were modernized and allowed to expand its list of indications and applications established in the main guidelines of interventional pneumology, including treatment of central tumors of low malignancy, foreign body removal, airway recanalization central airway for malignant or benign neoplastic obstruction, cryospray, transbronchial cryobiopsy (of the parenchyma, peripheral nodules and mediastinum) and bronchial cryobiopsy. The procedure can be performed safely without the need to reduce the fraction of inspired oxygen (FIO₂), has a low risk of perforation, no risk of endobronchial fire, and no radiation. The contraindications are the general ones for rigid and flexible bronchoscopy. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield of endobronchial tumors. Cryotherapy is an important tool that can be used safely and effectively in various clinical situations by trained broncoscopists. The technique is easy to learn for services with expertise in interventional bronchoscopy.

>>> KEY WORDS

Cryotherapy, cryobiopsy, cryoprobe, interventional bronchoscopy

¹ Coordenador do Serviço de Broncoscopia e Pneumologia do Hospital São Rafael. Broncoscopista do Hospital Especializado Octávio Mangabeira – Salvador/ BA

² Pneumologista Pediátrica e Broncoscopista do Hospital São Rafael e Hospital Especializado Octávio Mangabeira – Salvador/ BA

Dra. Paula Tannus - Praça Conselheiro João Alfredo S/N, Bairro Pau Miúdo, Salvador – Bahia - CEP: 40.320-350

Email: ptannus@hotmail.com - Telefone: 71-99148-3438

>>> INTRODUÇÃO

A Crioterapia consiste na aplicação do frio extremo para destruir tecidos através de ciclos de congelamento e descongelamento rápidos. As primeiras aplicações da técnica na área da oncologia datam de 1850 com Arnott na Inglaterra. No campo da torácica a primeira remoção de tumor endobrônquico foi relatada por Gage em 1968 utilizando um crioprobe rígido.

Com o advento do crioprobe flexível em 1994 as técnicas de crioterapia se modernizaram e tem permitido expandir o seu rol de indicações e aplicações estabelecidas nos principais *Guidelines* de pneumologia intervencionista, incluindo tratamento de tumores centrais de baixa malignidade, remoção de corpo estranho, recanalização de via aérea central por obstrução neoplásica maligna ou benigna, criospray, criobiópsia transbrônquica (do parênquima, de nódulos periféricos e do mediastino) e criobiópsia brônquica.

A crioadesão ocorre entre a ponta do crioprobe e o tecido devido à passagem do gás CO₂ de um ambiente de alta pressão (cilindro) para outro de baixa pressão (ponta do crioprobe), segundo o efeito Joule – Thomson, e atinge temperaturas inferiores a -40°C. O frio extremo causa dano celular imediato e dano vascular com necrose tardia, e os repetidos ciclos de congelamento e descongelamento estão associados com maior destruição tecidual e recanalização imediatas, ao contrário de antigamente quando o tecido desvitalizado era removido mecanicamente ou degradado pelo organismo em etapa posterior. O procedimento pode ser feito de forma segura sem a necessidade de redução da fração inspirada de oxigênio (FiO₂), tem baixo risco de perfuração (a cartilagem e a fibrose são tecidos crio-resistentes), sem risco de fogo endobrônquico e sem radiação.

As contraindicações são as gerais da broncoscopia rígida e flexível e obstrução extraluminal. A técnica é de fácil aprendizado para serviços com expertise em broncoscopia intervencionista. As complicações são habitualmente controladas com as medidas convencionais já estabelecidas em literatura (como por exemplo na hemoptise e no broncoespasmo). A mortalidade nos centros de maior experiência em

broncoscopia intervencionista não costuma ultrapassar 1%.

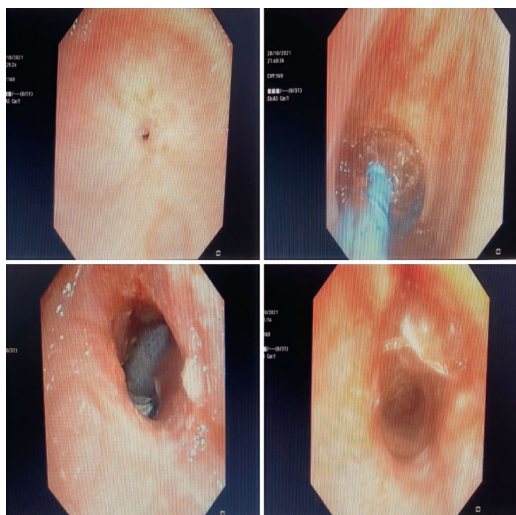
As publicações dos diversos centros que realizam crioterapia trazem abordagens diversas sobre as técnicas utilizadas. Tradicionalmente utiliza-se a broncoscopia rígida para os procedimentos terapêuticos ou rígido combinado com flexível, mas, com o avanço da tecnologia dos equipamentos e dos probes (mais flexíveis, melhores óticas, melhor resolução de imagem, menos calibrosos), em nosso centro temos utilizado em alguns casos apenas o broncoscópio flexível com os mesmos resultados e sem complicações. O paciente é submetido a sedação ou anestesia geral venosa, a oxigenação pode ser via tubo oro-traqueal, via máscara laríngea ou cateter nasal e o balão bloqueador endobrônquico pode ser utilizado em casos onde há maior risco de sangramento.

A biópsia com crioprobe aumenta o rendimento diagnóstico dos tumores endobrônquicos. A criorecanalização de tumores malignos evidenciou fragmentos maiores e com arquitetura preservada, com potencial de ampliar estudos genéticos e moleculares dos tumores, o que possibilitou que a técnica fosse adaptada para a obtenção de amostras diagnósticas. Schumann avaliou 296 pacientes e demonstrou que, com apenas dois fragmentos, a criobiópsia endobrônquica atingiu 89,5% de rendimento diagnóstico (em contrapartida com os 74% da biópsia com fórceps convencional). A complicação mais comum foi sangramento, com índice de 5,1% (semelhante à biópsia convencional com fórceps), sem sangramento fora de controle e sem óbito^{VI e VIII}. Hetzel em estudo multicêntrico randomizado demonstrou um rendimento diagnóstico da criobiópsia de 95% versus 85,1% via fórceps IX. Com a evolução da terapia alvo na oncologia e avanços nos estudos imuno-histoquímicos e moleculares a obtenção de amostras com melhor qualidade, maior tamanho, e baixa taxa de complicação tem maior significância.

Um procedimento que vem ganhando muitos adeptos é a criobiópsia mediastinal para diagnóstico e estadiamento das lesões do mediastino. É realizado usando a Ultrassonografia Endobrônquica (EBUS) como guia e usando um orifício feito pelas agulhas de Aspiração Transbrônquica por Agulha Fina (TBNA) como pertuito. Consegue-se

rendimento superior ao EBUS-TBNA principalmente nas doenças benignas e nas neoplasias malignas raras como os linfomas.

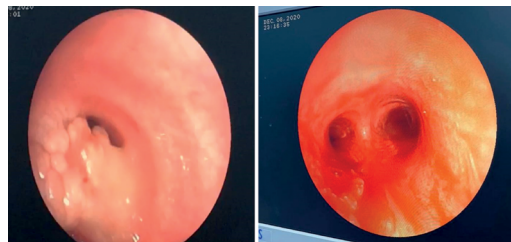
As obstruções de via aérea central benignas incluem as estenoses pós-intubação, estenose pós-traqueostomia, tumores benignos. As obstruções malignas habitualmente estão relacionadas a doenças torácicas localmente avançadas, tumores primários de traqueia são raros^V. Especialmente nos pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado com significativo comprometimento da qualidade de vida pelo crescimento local do tumor e metástases a distância que estão fora de possibilidade cirúrgica a crioterapia pode ajudar como paliativo.



Arquivo pessoal: Outubro 2021. Sexo M, 40 anos. Estenose subglótica após IOT prolongado por acidente automobilístico. Tratamento endoscópico flexível com crioprobe e balão dilatador. Follow up sem re-estenose.

A crioterapia nas obstruções centrais se mostrou eficaz, com melhora do controle de sintomas, performance status e função respiratória, com raras complicações. Em resposta ao congelamento a mucosa respiratória sofre necrose seguida de regeneração progressiva até a epiteliação normal em até 30 dias, sem induzir fibrose ou estenose^{VII}. A criorecanalização de obstrução neoplásica é um tratamento de alta eficiência (61 a 91%) e imediata, não necessita de revisão, tem baixo custo e com baixa taxa de complicação^X. Nas estenoses benignas pode ser utilizada com poucas complicações tanto em adultos quanto crianças, de forma isolada

ou em combinação com balão dilatador ou colocação de prótese ou *stent* traqueal.



Arquivo pessoal: Dezembro 2020. Sexo F, 22 anos. Tumor de células granulares de traqueia ocluindo 90% traqueia distal. Tratamento endoscópico combinado rígido e flexível com crioprobe. Follow up sem recidiva

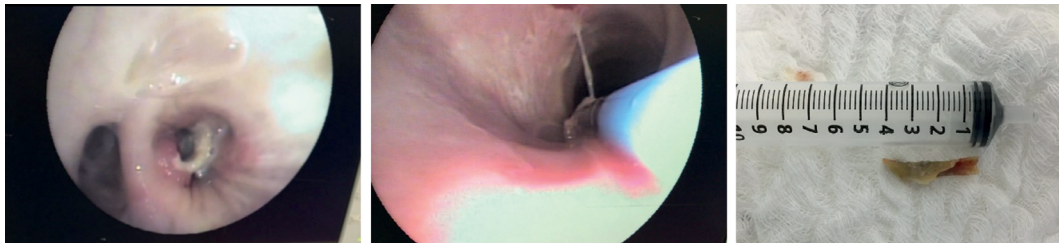
A crioadesão pode ser eficaz na retirada de corpo estranho, especialmente os orgânicos que podem partir com o uso de fórceps e pinças basket convencionais. Os corpos estranhos com maior conteúdo de água, os orgânicos e alguns inorgânicos podem ser facilmente removidos com crioprobe. Em centros de maior expertise, aproximadamente 100% dos casos são resolvidos via endoscópica. Moslehi publicou 50 casos nos quais a remoção do corpo estranho com crioprobe em crianças entre 7 meses de vida e 15 anos de idade foi bem-sucedido em 94% dos casos^{XIII}.

O criospray funciona através de um sistema que fornece nitrogênio líquido as vias aéreas centrais para diminuir a produção de muco e reduzir a inflamação crônica das vias aéreas, promovendo a regeneração com um revestimento mucoso saudável. Não há contato direto do cateter com a lesão, o frio de até -196°C causa morte celular instantânea preservando a matriz celular, o que permite a recuperação do tecido sem tecido cicatricial e com pouca fibrose. Estudos multicêntricos têm demonstrado melhora clínica significativa dos escores de sintomas, sem eventos adversos graves. O criospray tem se mostrado um tratamento seguro, viável, associado a melhora da qualidade de vida dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)^{XII}.

O tratamento endoscópico de carcinoma in situ, carcinoide brônquico e tumores benignos pode ser considerado como terapia definitiva em lesões intraluminares. Apesar de a ressecção cirúrgica ainda ser considerada o padrão ouro, alguns pacientes com função pulmonar seriamente comprometida ou com comorbidades graves podem se beneficiar

da resseção endoscópica. Estudos tem sugerido a crioterapia como tratamento de primeira linha curativa no tumor carcinóide para pacientes com

lesões iguais ou menores do que 20mm e sem envolvimento linfonodal XIV. Nestes casos, follow up de dois anos não mostrou recidiva de doença.



Arquivo pessoal: Agosto 2018. Sexo F, 50 anos, aspiração de corpo estranho (osso) em LID. Tratamento endoscópico flexível com crioprobe.



Arquivo pessoal: Julho 2021. Sexo F, 28 anos, tumor carcinóide ocluindo BFE. Tratamento endoscópico flexível com crioprobe. Balão bloqueador endobrônquico para controle em caso de hemoptise maciça. *Follow up* sem recidiva.

A crioterapia é uma importante ferramenta que pode ser usada de forma segura e eficaz em diversas situações clínicas por broncoscopistas treinados. Não há evidência robusta com dados prospectivos e controlados da superioridade deste método sobre outros, a experiência pessoal e ex-

pertise do centro costumam ser os norteadores da escolha do melhor método a ser aplicado em cada caso. Com os avanços dos métodos de imagem e incorporação de novas tecnologias não há dúvida de que a crioterapia vai continuar ampliando as suas aplicabilidades diagnósticas e terapêuticas.

>>> REFERÊNCIAS

- I. Chairmen: C.T. Bolliger, P.N. Mathur. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 2002; 19: 356–373
- II. Andrew A. Gage, MD. Cryotherapy for Oral Cancer. *JAMA*, May 13, 1968. Vol 204, No 7.
- III. Andrew A. Gage, M.D. Maurice J. Gonder, M.D. Ward A. Soanes, M.D.. Fred G. Emmings, D.D.S. Cancer Cryotherapy. *Military Medicine*-July, 1967. Pags. 550 a 556.
- IV. Dan Theodorescu, MD, PhD. Evolution and Biology of Cancer Cryotherapy. VOL. 6 SUPPL. 4 2004 REVIEWS IN UROLOGY
- V. Criner^{1*}, Gerard J et al. State of the art: INTERventional Bronchoscopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 202 Number 1. July 1 2020
- VI. Schumann et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:417-21

- VII. N. Moorjani et al. Institutional report - Thoracic general. Cryosurgery for the treatment of benign tracheo-bronchial lesions. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 3 (2004) 547–550
- VIII. David M DiBardino¹, Anthony R Lanfranco², Andrew R Haas. Bronchoscopic Cryotherapy: Clinical Applications of the Cryoprobe, Cryospray, and Cryoadhesion. *ANNALSATS Articles in Press*. Published on 06-June-2016
- IX. Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ, Petermann C, Reichle G, Freitag L, Dobbertin I, Franke KJ, Stanzel F, Beyer T, Möller P, Fritz P, Ott G, Schnabel PA, Kastendieck H, Lang W, Morresi-Hauf AT, Szyrach MN, Mucic R, Shah PL, Babiak A, Hetzel M. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J* 2012;39(3):685-90
- X. Hetzel et al. Cryorecanalization: A new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* May 2004
- XI. AVIDR. SANDERSON, MD. H. RRYANNEEL III, MD, PhD. ROBERT S. FONTANA, MD. BRONCHOSCOPIC CRYOTHERAPY. *Ann O* (0/90:1981)
- XII. J.L. GARNER ET AL. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000556.
- XIII. Mohammad Ashkan Moslehi, MD. Foreign Body Retrieval by Using Flexible Cryoprobe in Children. *J Bronchol Intervent Pulmonol - Volume 28, Number 2, April 2021*
- XIV. Perikleous et al. Treatment of Pulmonary Carcinoid Tumors With Bronchoscopic Cryotherapy: A 28-Year Single-center Experience. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2022;29:71–82)
- XV. Rodgers, Moazam, and Talbert: Endotracheal Cryotherapy for Airway Strictures. *The Annals of Thoracic Surgery* Vol 35 No 1 January 1983
- XVI. RODGERS, ROSENFELD, AND TALBERT. Endobronchial Cryotherapy in the Treatment of Tracheal Strictures. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol. 12, No. 3 (June), 1977
- XVII. Lee, J et al. The Endoscopic Cryotherapy of Lung and Bronchial Tumors: A Systematic Review. -Can We Expect a New Era of Cryotherapy in Lung Cancer? *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 26, No. 2, June 2011
- XVIII. A. PAPAPORFYRIOU ET AL Bronchoscopic diagnosis and treatment of endobronchial carcinoid: case report and review of the literature. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200115
- XIX. Mallow et al. Minimally invasive palliative interventions in advanced lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. Author manuscript; available in PMC 2019 July 01.
- XX. J.E. HARTMAN ET AL. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200281
- XXI. Reuling et al. Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review. *Lung Cancer* 134 (2019) 85–95
- XXII. Bertolletti, et al. Bronchoscopic Cryotherapy Treatment of Isolated Endoluminal Typical Carcinoid Tumor. *CHEST* 2006; 130:1405–1411
- XXIII. Zhang et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir Jour* 2021.