



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA TERESA DA SILVEIRA RIBEIRO SILVA PEREIRA

***CRIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE TUMORES
CUTÂNEOS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA**

JANEIRO 2016

Resumo

A crioterapia é um método terapêutico não invasivo, que consiste na ablação de lesões cutâneas através da congelação celular. Esta modalidade terapêutica foi introduzida na prática clínica no início do século XX. O azoto líquido é o agente criogénico de escolha na atualidade. Tem indicação no tratamento de lesões cutâneas benignas e de lesões malignas, como o basalioma, o carcinoma espinhocelular e o lentigo maligno. Através de uma revisão bibliográfica, pretendeu-se rever a aplicação da crioterapia no tratamento das referidas neoplasias, bem como avaliar a sua utilidade clínica atual. Concluiu-se que a crioterapia constitui uma terapêutica de elevada eficácia para basalioma, carcinoma espinhocelular e lentigo maligno, considerando principalmente as lesões bem delimitadas e relativamente superficiais. No entanto, ainda que a crioterapia condicione menor morbidade e melhores resultados cosméticos, na atualidade, a excisão cirúrgica mantém-se como primeira linha de tratamento para estes tumores cutâneos. Recomendamos que mais estudos sejam feitos no sentido de avaliar a utilidade de terapêuticas combinadas que incluam a crioterapia, de forma a aumentar a eficácia no tratamento destas neoplasias.

Palavras-chave: Crioterapia, Basalioma, Carcinoma espinhocelular, Lentigo maligno, Cancro de pele não melanoma.

Abstract

Cryotherapy is a non-invasive therapeutic technique that consists of the ablation of skin lesions through freezing. It was introduced in clinical practice in the early twentieth century. The liquid nitrogen is the cryogenic agent of choice today. Cryotherapy is suitable for the treatment of benign and malignant skin lesions such as basal cell carcinoma, squamous-cell carcinoma and lentigo maligna. By means of a literature review it was intended to reassess the use of cryotherapy to treat these pathologies, as well as evaluate its current applicability in clinical practice. We were brought to the conclusion that cryotherapy is a highly effective therapy for superficial and well-defined basal cell carcinomas, squamous-cell carcinomas and lentigo maligna. Cryotherapy has lower morbidity and better cosmetic results than surgical excision, but the latter remains the gold-standard in the treatment of skin tumors. We recommend further studies to evaluate the usefulness of combined therapy including cryotherapy with the goal of improving effectiveness in the treatment of these skin tumors.

Key-words: Cryotherapy, Basal cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, Lentigo maligna, Non-melanoma skin cancer.

Índice

1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos	7
3. Desenvolvimento	8
3.1. <i>Definição</i>	8
3.2. <i>Considerações Históricas</i>	16
3.3. <i>Considerações Técnicas</i>	19
3.4. <i>Indicações em Oncologia Cutânea</i>	26
3.5. <i>Basalioma</i>	28
3.6. <i>Carcinoma Espinocelular</i>	37
3.7. <i>Lentigo Maligno</i>	41
4. Resultados	46
5. Conclusão	49
6. Agradecimentos	51
7. Bibliografia	52

1. Introdução

A crioterapia é um método terapêutico que consiste na ablação de lesões cutâneas através de ciclos alternados de congelação e descongelação celular com um agente criogénico (1,2), tendo sido introduzida na prática clínica há mais de um século (3). O azoto líquido é o agente criogénico de escolha (1,4,5,6), sendo passível de aplicação através de diversas modalidades. A mais utilizada é a aspersão em spray, sendo também possível a sua aplicação com uma sonda condutora, com um aplicador de algodão ou com uma pinça metálica (1).

É uma técnica de baixo custo e fácil de aplicar, condicionando um baixo risco de infeção e bons resultados cosméticos (1,4-6).

A crioterapia é um método utilizado tanto no tratamento de lesões benignas como malignas (1,5,7,8). Em relação às lesões malignas, as neoplasias com principal indicação de tratamento são o basalioma (6,9,10) e o carcinoma espinhocelular (11,12,13). A crioterapia é também uma opção com eficácia demonstrada na abordagem de lentigo maligno (14).

Desenvolvemos este trabalho, através da análise e comparação dos dados recolhidos numa pesquisa bibliográfica, com o objetivo de rever a aplicação da crioterapia no tratamento do basalioma, do carcinoma espinhocelular e do lentigo maligno, tendo por meta concluir sobre a sua utilidade na prática atual da Dermatologia. Nas páginas deste trabalho, é descrita a evolução da técnica de crioterapia ao longo do último século, comparando as suas taxas de cura e de recidiva com os valores dos mesmos indicadores obtidos em outras modalidades terapêuticas indicadas no tratamento das referidas neoplasias. Apresentámos ainda as restantes terapêuticas disponíveis para cada uma destas lesões malignas atualmente, bem como as suas vantagens e limitações, tendo sempre por termo de comparação a crioterapia.

2. Materiais e Métodos

Para realizar este artigo de revisão foram pesquisados artigos científicos, artigos de revisão, estudos de caso e diretrizes escritos em inglês, obtidos na base de dados da PubMed, e publicados entre 1988 e 2015, utilizando as seguintes palavras-chave: “cryotherapy”, “basal cell carcinoma”, “squamous cell carcinoma”, “non-melanoma skin cancer” e “lentigo maligna”. Foram também consideradas outras publicações de interesse encontradas nas listas de referências dos artigos selecionados. Entre os artigos encontrados, foram selecionados aqueles com maior relevância para o tema proposto, num número total de 50 referências bibliográficas.

3. Desenvolvimento

3.1. Definição

A crioterapia, também denominada criocirurgia, utiliza a congelação de tecidos lesados como método terapêutico (1), promovendo a destruição, ablação e renovação celular dos mesmos tecidos (2,7). O mecanismo de ablação é a necrose, resultante de ciclos de congelação e descongelação celular. Após a terapêutica, as áreas abrangidas reepitelizam (1,4).

O azoto líquido é a principal fonte de congelação celular. Existem outros elementos com função semelhante, tais como o fréon, o dióxido de carbono e o óxido nítrico. No entanto, não são tão eficazes, visto que têm pontos de ebulição mais elevados do que o do azoto líquido (-196°C) (1,4-6).

A crioterapia é um método útil para tratamento quer de lesões benignas quer de lesões malignas (1,5,7,8). A destruição de melanócitos requer temperaturas na ordem dos -5°C, ao passo que os queratinócitos exigem congelação a -50°C para a sua destruição (1,16). As células das glândulas sebáceas e dos folículos pilosos são destruídas a temperaturas inferiores a -20°C, enquanto os fibroblastos resistem até -30 a -35°C (3). Assim, os melanomas são sensíveis à congelação, mas alguns sarcomas e carcinomas sobrevivem a temperaturas inferiores a -60 ou -70°C(2). Consequentemente, as neoplasias epiteliais exigem tratamento com azoto líquido a -50°C (4), enquanto lesões benignas necessitam de arrefecimento entre -20°C a -25°C. Estes dados explicam a ocorrência de hipopigmentação cutânea após tratamento com crioterapia, já que, ao atingir de temperaturas desta ordem, os melanócitos são completamente destruídos(1). Estudos ao microscópio electrónico comprovam também que, após 2 ciclos de congelação e descongelação, todas as estruturas

celulares de tecido cutâneo saudável sofrem danos (4,10). Estes factos justificam ainda os bons resultados da crioterapia no tratamento de lesões malignas, visto que os componentes celulares são mais susceptíveis à ablação pelo frio do que os componentes do estroma (4,15). A resistência das fibras de colagénio e da cartilagem ao dano pelo frio são responsáveis por uma boa recuperação do tratamento, formando uma matriz para a regeneração tecidual (4,10). Assim, é possível realizar a ablação seletiva de tumores próximos de osso ou cartilagem, e é potenciada a reparação nervosa após aplicação de frio, com risco reduzido de condronecrose e osteonecrose (4,10). A resistência das fibras de colagénio e da cartilagem permite ainda uma maior eficácia no tratamento de lesões bem circunscritas no nariz e no pavilhão auricular. Outros locais indicados para aplicação de crioterapia são o pescoço, os lábios, as mãos, o pénis e a vulva. Esta técnica é também útil no tratamento de lesões extensas no tronco e nas extremidades (4).

A crioterapia é um método terapêutico de baixo custo, fácil de aplicar e que apresenta bons resultados cosméticos (1,4-6,11,14,16). Pode ser aplicada em toda a superfície corporal, incluindo cicatrizes de queimadura (4), não existindo limitação para a idade do paciente a tratar (10). Lesões pequenas e bem circunscritas são as mais adequadas para este tratamento (1,10), que oferece ainda a possibilidade de se tratar repetidamente a mesma lesão com eficácia (16). Contrariando o facto de que as lesões pequenas são mais fáceis de tratar, a crioterapia é também uma boa escolha na abordagem de lesões de elevadas dimensões, condicionando menos sacrifício cutâneo que as técnicas excisionais (4). Tem, no entanto, menor eficácia que a excisão cirúrgica, requerendo, de igual modo, seguimento regular durante vários anos para identificar recidivas (13). A crioterapia é ainda particularmente útil em pacientes anticoagulados, em indivíduos alérgicos a anestésicos locais ou com *pacemaker*

implantado (7,10,17), nos quais outros métodos interventivos comportam maior risco. É também uma abordagem útil na grávida (4,7,10). Uma importante desvantagem da técnica é o custo elevado do armazenamento do criogénico (2).

Existem ainda várias opções para a abordagem de lesões cutâneas malignas além da crioterapia. Assim, é possível optar pela excisão cirúrgica da lesão com exame histológico das margens, pela radioterapia, pela curetagem e eletrodissecação, pela injeção intralesional e pela aplicação de citotóxicos. Em tumores selecionados, a crioterapia apresenta taxas de cura no mínimo equivalentes aos restantes métodos de tratamento (18).

Mecanismo de ação

O tratamento com crioterapia envolve três fases: transferência de calor, lesão celular e inflamação. A transferência rápida de calor da pele para um dissipador constitui o mecanismo de ablação da crioterapia. Para este efeito, o azoto líquido pode ser aplicado na lesão através de aspensão em spray (transferência de calor por evaporação) ou através de contato com uma sonda metálica (transferência de calor por condução) (1). A lesão celular ocorre durante a fase de descongelação. A congelação rápida, associada a uma descongelação lenta maximiza os danos tecidulares e é o método de escolha para tratamento de neoplasias. Uma descongelação mais rápida é utilizada em quelóides e em lesões benignas em áreas propensas a fibrose cicatricial, já que os fibroblastos produzem menos colagénio se rapidamente descongelados (1).

Recorrendo à congelação por azoto líquido, temperaturas na ordem dos -25°C a -50°C podem ser atingidas em 30 segundos (15). Lesões benignas requerem, habitualmente, apenas um ciclo de congelação e descongelação, sendo que o tempo de congelação varia entre 3 a 60 segundos (17). No caso da congelação rápida, ocorre o

fenómeno de nucleação homogénea: formação intracelular de cristais de gelo que lesam e destroem irreversivelmente os organelos celulares, sendo o grau de dano diretamente proporcional ao tamanho dos cristais de gelo formados (3). Para a ablação de lesões malignas, estão previstos ciclos de congelação únicos ou duplos, com a possibilidade de ciclos triplos. O tempo de congelação pode variar entre 30 e 60 segundos (17), a um ritmo de arrefecimento de 100°C a 260°C por minuto (5). A congelação mais demorada conduz a consequências variadas para os tecidos, desde formação extracelular de cristais de gelo, a dano hipertónico e por sensibilização, alterações denominadas no seu conjunto por nucleação heterogénea. Por si só, a formação extracelular de gelo não destrói as células, já que pouco afecta a estrutura da membrana celular. No entanto, os cristais potenciam a formação de gradientes osmóticos, que promovem a saída de água e de electrólitos da célula quando atingida uma determinada concentração intracelular, causando danos irreversíveis. Este processo é referido como lesão hipertónica (3,5). É ainda possível observar lesões grosseiras na célula, mesmo que não sejam atingidas as condições hipertónicas necessárias, o que permite assumir que a disrupção dos fosfolípidos da membrana celular tem o potencial de conduzir à morte celular (3). Esta é chamada a fase de lesão celular ou a fase de crioreação (3,4,5,8,10,19).

Teoricamente, a formação de cristais de gelo nos tecidos ocorre a partir dos -21,8°C. Assim, foi demonstrado que é necessário atingir temperaturas inferiores a -180°C na sonda de crioterapia, e entre -50°C e -60°C nos tecidos, para que seja possível destruir as células-alvo e conseguir a ablação de lesões malignas (3,5). Quando forem aplicados ciclos repetidos, o clínico deve garantir que há total descongelação da lesão, aguardando cerca de 2 a 3 minutos entre cada ciclo (15), com um mínimo de 90 segundos (5). A congelação é eficaz se o tempo de descongelação

for igual ou superior a 1,5 vezes o tempo de congelação (3). Longos períodos de descongelação e ciclos repetidos de congelação e descongelação resultam em maior ablação de tecidos lesados do que um único ciclo (15), tendo a recristalização intracelular da água um papel tão importante como a congelação inicial no processo de morte celular (3,5,8,10,19).

Está descrita uma fase vascular que segue a crioreação, que faz também parte da lesão celular. A congelação dos tecidos provoca estase vascular e anóxia, que culminam em isquémia. Observações microscópicas realizadas em animais demonstraram que ocorre edema, dano capilar local, hemorragia e formação de microtrombos num intervalo de 2 horas após a congelação, sendo possível observar necrose focal ou segmentar dos vasos sanguíneos 5 a 8 horas depois. Em lesões severas, pode ainda surgir gangrena. Todas as lesões criogénicas provocam lesão vascular irreversível, implicando trombose progressiva, que atinge todo o tipo de vasos sanguíneos a partir dos -15°C de temperatura (3-5,8,10,20).

A inflamação é a última resposta à crioterapia, traduzindo-se em edema e eritema local, auxiliando a destruição celular. A inflamação desenvolve-se cerca de 24 horas após o tratamento, podendo condicionar vesiculação e descamação (1). A resposta imunológica à crioterapia foi sugerida pela observação de anticorpos circulantes que combatiam diretamente tecido prostático ou suprarrenal após congelação, em coelhos e humanos. Clinicamente, foi observada a regressão de massas tumorais que excediam a área de congelação, bem como a redução de metástases distantes do local de tratamento. No entanto, a resposta imunológica parece ser inespecífica, já que os anticorpos se dirigem aos antígenos tecidulares, e não aos tumorais. Foi ainda registado um aumento da atividade das células *Natural*

Killer após realização de crioterapia em fígados saudáveis e em tumores hepáticos, em humanos e animais (2).

O resultado da crioterapia é sempre influenciado pela taxa de diminuição da temperatura, pela taxa de reaquecimento, pelas concentrações dos solutos utilizados, pela duração e rapidez de congelação e descongelação e pela área anatómica a tratar, bem como pela sensibilidade dos tecidos (2).

Complicações

A incidência de complicações após crioterapia é baixa, podendo dever-se a tratamento inadequado, profundidade reduzida de congelação, dificuldades em definir a extensão do tumor (4), má utilização do equipamento ou falta de experiência do operador (4,10).

Dentre as complicações agudas contam-se cefaleias, dor local (8,10), descrita como uma sensação de queimadura em áreas sensíveis como a polpa dos dedos, o ouvido externo e a região temporal (15), formação de vesículas ou bolhas cutâneas (1) (5), síncope, se o tratamento provocar dor severa, e uma pequena hemorragia, passível de hemostase por pressão (10,18). O tempo de recuperação das lesões de congelação é também superior ao tempo de recuperação da ferida cirúrgica (4).

A formação de quistos de milia, a hiperpigmentação (4,14) e a distrofia ungueal são reações adversas temporárias da crioterapia (1,5), acompanhando-se também de edema periorbitário (21) ou perioral. Este sinal é um importante indicador do sucesso da terapêutica, podendo ser reduzido com a aplicação de corticoides tópicos (10,18) ou sistémicos, e também com a aplicação de compressas húmidas (4). A crioterapia pode ainda condicionar alterações temporárias da sensibilidade cutânea. A literatura relata danos em nervos sensoriais, sendo necessários 12 a 18 meses para

que o paciente recupere a sensação (15). Esta alteração está também descrita no operador (18).

Hemorragia abundante, 10 a 14 dias após o tratamento, pode ocorrer devido à necrose de tumores que atinjam estruturas vasculares (18). Outras complicações tardias são a infecção local e a formação de excessivo tecido de granulação (1,10).

Uma congelação contínua, que ultrapasse em mais de 30 segundos o necessário para que se forme uma cobertura de gelo adequada sobre a lesão, pode provocar disrupção do colagénio da matriz celular da pele e deixar cicatriz (15). Outras marcas permanentes desta técnica são a alopecia, a atrofia cutânea, a formação de quelóides, ectrópion, cicatrização hipertrófica (16,21), hipopigmentação (14,21), ulceração e rotura tendinosa (1,4,10,22).

Estudos científicos e clínicos sugerem que ocorre repigmentação dos tecidos cutâneos alguns meses após o tratamento, visto que se mantêm melanócitos intactos no folículos pilosos. O fenómeno pode decorrer também da migração de melanócitos das zonas periféricas à margem da área exposta a congelação. A hipopigmentação é um efeito secundário que representa vantagem no tratamento de dermatofibromas, já que estas lesões apresentam hiperpigmentação (15).

Contra-indicações

As contra-indicações relativas para a escolha do tratamento de crioterapia são: intolerância ao frio e urticária ao frio, crioglobulinémia, criofibrinogénemia (4), síndrome de Raynaud ou antecedentes pessoais de pioderma gangrenoso (1). A crioterapia não está recomendada no tratamento de lesões com limites mal definidos, tumores de subtipos histológicos agressivos, como o basalioma morfeiforme (7,9,13),

em lesões profundamente invasivas (5), nem deve ser considerada na terapêutica de lesões nas margens oculares (1).

Cuidados pós-operatórios

A ferida deixa de ser exsudativa 5 a 14 dias após a congelação, iniciando a formação de cicatriz. A recuperação do tratamento de lesões benignas e pré-malignas demora 2 a 4 semanas. Lesões malignas de pequeno diâmetro na face e pescoço resolvem em 4 a 6 semanas, sendo que lesões mais extensas no tronco e membros podem demorar até 14 semanas a recuperar (4).

Após o tratamento de lesões simples, o principal cuidado a manter é a lavagem local com água e sabão. Se a lesão tratada for profunda, cuidados adicionais são recomendados: aplicação local de soluto antisséptico, aplicação de compressas húmidas, toma de corticóides ou antibióticos sistémicos, drenagem de vesículas e realização de penso adequado. Em todos os casos, o paciente deve manter o local da lesão tratada limpo (17). A sobreposição de campos de congelação não dificulta a recuperação nem a cicatrização da ferida (4).

3.2. Considerações Históricas

Desde há vários séculos que o frio é utilizado para fins terapêuticos. No Egito, em 2500 A.C., o frio era utilizado para tratar a inflamação. O cirurgião de Napoleão Bonaparte utilizou também a congelação para facilitar a amputação de membros durante a retirada de Moscovo (3).

Entre 1845 e 1851, James Arnott, de Brighton, Reino Unido, descreveu os benefícios da aplicação de frio no tratamento de cefaleias e nevralgia. Utilizava também soluções sódicas com gelo picado a temperaturas entre -18°C e -24°C para congelar tumores mamários, cervicais e cutâneos, nos quais foi observada diminuição da massa tumoral e da dor. Assim, estabeleceu o efeito anestésico do frio. Desenvolveu ainda um aparelho para aplicação de frio, cujo uso foi abandonado devido à sua aplicabilidade limitada, à reduzida capacidade de congelação, e à dificuldade em operar o dispositivo (3).

A congelação foi aplicada pela primeira vez no tratamento de uma doença dermatológica em 1885, quando C. Gerhardt, dermatologista alemão, publicou um artigo que descreveu o tratamento da tuberculose cutânea com aplicação de frio. O procedimento de Gerhardt consistia na cobertura das lesões com vesículas de gelo, durante 3 horas por dia, sendo verificadas melhorias após 2 a 4 semanas de tratamento (3).

Em 1892, o inglês James Dewar desenvolveu o primeiro balão de vácuo, que permitiu o armazenamento de gases liquefeitos. A primeira aplicação clínica destes gases teve lugar em 1889, pela mão de Campbell White, médico norte-americano, que através da aspersão dos gases em spray, ou utilizando um aplicador de algodão, tratava lesões de lúpus eritematoso, herpes zoster, cancro mole, verrugas e tumores epiteliais. Em 1907, outro clínico norte-americano, Whitehouse, relatou uma série de

15 casos de neoplasias cutâneas, cujo tratamento com crioterapia por aspersão em spray foi um sucesso. No entanto, por considerar limitado o manuseio do spray, o clínico optou por passar a utilizar o aplicador de algodão (23).

Foi apenas 2 anos antes, em 1905, que o termo crioterapia foi introduzido na prática clínica por M. Juliusberg, um dermatologista de Berlim (3). Os primeiros criogénicos foram a neve carbónica e o oxigénio líquido (15). A neve carbónica foi introduzida na prática clínica pelo norte-americano William Pusey, de Chicago, para tratamento de verrugas, nevos vasculares, lúpus eritematoso, lúpus tuberculoso e tumores epiteliais. Este gás era o criogénico mais utilizado no início do século XX. O oxigénio líquido chegou à clínica nos anos 20, tendo Irving e Turnacliff descrito bons resultados no tratamento de verrugas e líquenes planos. Em 1948, Kile e Welsh relataram também o seu uso em hemangiomas, queratoses actínicas e leucoplaquias. O oxigénio líquido foi abandonado devido ao facto de ser inflamável (23).

O azoto líquido começou a ser comercializado após a 2ª Guerra Mundial (23), na década de 40 (15). Foi introduzido na prática clínica como criogénico por Ray Allington, que recorria à técnica de aplicador de algodão. Este método tornou-se prática comum no tratamento de verrugas, queratoses actínicas e outras lesões cutâneas não neoplásicas (23). A escolha do aplicador de algodão limitava a profundidade de ablação conseguida pela crioterapia a apenas poucos milímetros (24). Foi do trabalho conjunto de Irving Cooper e de Arnold Lee que nasceu a crioterapia moderna. Em 1961, construíram uma sonda que se tornou um protótipo para o futuro. A sonda era irrigada através de uma fonte pressurizada de azoto líquido, sendo composta por um tubo interno que permitia o fluxo de azoto líquido até à extremidade da sonda, e por um tubo intermédio que permitia o retorno gasoso do azoto. O espaço

entre os dois tubos continha vácuo isolado e um escudo de radiação, permitindo a condução de azoto líquido até à extremidade da sonda sem perda de calor (23).

Entre 1961 e 1970, outros dispositivos foram desenvolvidos. Douglas Torre, dermatologista, desenvolveu um spray de azoto líquido que podia ser utilizado com sondas de aplicação. O dispositivo foi desenvolvido como um sistema fechado em 1965. Além de lesões benignas, o clínico começou a utilizar a crioterapia no tratamento de basaliomas e carcinomas espinho-celulares. Zacarian desenvolveu um sistema portátil de aspersão. Mais tarde, em 1988, Torre, em conjunto com Lubritz e Kuflik, descreveu os aspectos práticos da utilização da crioterapia na prática clínica no livro *Practical cutaneous cryosurgery* (23).

3.3. Considerações Técnicas

Antes de realizar um procedimento de crioterapia deve ser decidido o objetivo do tratamento: melhoria sintomática, correção estética, cura ou palição (10,24). Nas lesões benignas os resultados cosméticos sobrepõem-se à taxa de cura, ao passo que na abordagem de lesões malignas o principal objetivo é a erradicação total do tumor, requerendo uma congelação mais intensa (4). Nos tratamentos paliativos, é necessária uma congelação a temperaturas muito baixas, mesmo que não se consiga a ablação total do tumor (17).

Os pacientes devem fornecer consentimento verbal ou escrito, após explicada a técnica. Deve ser administrado um anestésico local ou tópico, como preparação para a crioterapia, procedimento que nunca deve ser dispensado em intervenções em crianças (17).

A anestesia local é opcional, mas recomendada no tratamento de lesões malignas. A necessidade de biopsia prévia depende dos diagnósticos diferenciais propostos para a lesão em causa, e pode ser realizada a qualquer momento antes da ablação com crioterapia. Após o tratamento, a possibilidade de realizar biopsia depende da lesão tratada. Pode ser também realizada colheita de tecidos a partir de uma secção congelada da lesão. Durante a aplicação do criogénico, devem ser protegidas as áreas mais sensíveis do paciente, como os globos oculares, as narinas e o ouvido externo (17,21). A extensão do tumor deve ser estimada antes do tratamento, através de observação e palpação(4,25).

Nos casos em que a ablação criogénica tem como alvo lesões malignas, a técnica deve ser aplicada por um clínico experiente, que tenha recebido formação em crioterapia, sendo obrigatório que tenha tido prática supervisionada em bloco

operatório (17). Os resultados obtidos pela técnica são, assim, dependentes do operador (6,10,16).

A crioterapia não é um método estéril ou asséptico. No entanto, é recomendada a esterilização dos instrumentos se a técnica for aplicada através de termopares ou de outro método invasivo (17). A assepsia deve ser feita com recurso a calor seco ou autoclave (24).

A dose de azoto líquido a aplicar e a escolha da técnica dependem do tamanho e profundidade da lesão, bem como do tipo de tecido a tratar. Outros factores a ter em mente são a espessura da epiderme, as estruturas subjacentes à lesão, o grau de hidratação da pele e a irrigação sanguínea local (15,16). As técnicas disponíveis para aplicação de crioterapia são: aspensão em spray, contato direto através de sonda condutora, aplicação controlada por termopares, e recurso a aplicador de algodão ou pinça metálica, bem como a técnica de crioterapia fraccionada(1).

A aplicação de azoto líquido por aspensão em spray é a técnica mais utilizada, sendo indicada para lesões neoplásicas benignas e/ou superficiais. A técnica requer a utilização de um dispositivo para evitar dispersão das partículas de azoto líquido. Este dispositivo pode ter a forma de um cone, ou consistir num espéculo descartável, com dimensões entre 2,5 e 9 mm, passível de ser adaptado a cada caso através de corte com tesoura (1). A técnica de aspensão em spray permite uma grande standardização, já que maximiza a capacidade de ablação e resulta num mínimo de morbilidade, sendo assim a técnica de eleição para clínicos menos experientes. É necessário um pequeno aspersor com uma capacidade entre 300 e 500 mL, e um pulverizador, disponível numa gama de 6 tamanhos, de A a F, apresentando o último o menor diâmetro de abertura. Os tamanhos B e C são os mais utilizados na prática clínica (15). O spray deve ser aplicado a 1 cm de distância da lesão (1), perpendicularmente à pele (24).

Entre cada aplicação, o operador deve palpar a lesão de modo a inferir sobre o tamanho da cobertura de gelo formada, sendo necessárias sucessivas aplicações para cobrir por inteiro a superfície da lesão (1,5). Poderá ser necessário marcar a margem do campo a congelar com uma caneta, já que a congelação pode esbater as margens que a lesão anteriormente apresentava. A dimensão da margem depende da espessura da lesão e do seu tipo: lesões benignas requerem margens de 1 a 2 mm relativamente aos bordos da lesão; já as lesões pré-malignas requerem a excisão de 2 a 3 mm de pele saudável em torno da lesão; nas lesões malignas a margem cirúrgica pode alcançar dimensões de 5 mm (5), para garantir que a ablação seja total. Margens desta dimensão permitem, a uma temperatura de -50°C , a congelação até cerca de 5 mm de profundidade. Para tratar lesões com diâmetro superior a 2 cm, incluindo uma margem adequada, devem ser sobrepostos campos de tratamento (15). No tratamento de lesões superficiais, pode ser utilizada uma aspersão contínua para limitar a profundidade de penetração do criogénico. Por sua vez, a técnica de aspersão intermitente é recomendada no tratamento de neoplasias (5), podendo atingir uma profundidade máxima de congelação de 10 mm (3,5). A aspersão em spray está indicada no tratamento de queratose seborreica, acne, queratose actínica, verrugas, queilite actínica, lentigo maligno e queroacantoma (24). Melhores resultados cosméticos associam-se à congelação ligeira e gradual das áreas marginais da formação gelada, técnica referida como *feathering*, de modo a evitar uma queda abrupta da temperatura cutânea (1). Além da técnica de aspersão direta em spray, existe a aspersão em padrão rotatório, em espiral, e o método de pincel. Estas técnicas estão indicadas no tratamento de lesões benignas de grande dimensão (15).

A aplicação de crioterapia através de sonda condutora e de aspersão em spray faz uso de unidades de azoto líquido que permitem atingir temperaturas da ordem dos

-170 a -196°C na extremidade da sonda, e uma velocidade de congelação superior a 100°C por minuto (3).

O recurso a aplicador de algodão representa o método original de aplicação de crioterapia. A extremidade do aplicador é embebida em azoto líquido num recipiente de poliestireno, sendo depois o algodão pressionado sobre a lesão. Visto que o adenovírus sobrevive em meio de azoto líquido, o recipiente de poliestireno deve ser descartado após o tratamento. Este método não permite atingir temperaturas tão baixas como a aspersão em spray, e é portanto reservado para o tratamento de lesões benignas(1). Também não permite a congelação ativa, produzindo apenas uma congelação lenta(3). O aplicador de algodão é uma boa escolha no tratamento de lesões benignas como verrugas, lentigo simples e queratose actínica (24).

A condução térmica é um aspecto a ter em conta na crioterapia, sendo maximizada com o recurso a sondas de cobre. Um filme de parafina é aplicado na extremidade da sonda, que vai posteriormente ser pressionada contra a lesão. Existe evidência de bons resultados deste método no tratamento de tumores ósseos primários (1). A transferência de calor por condução térmica é mais lenta que através da aspersão em spray, visto que a sonda metálica contribui para o aumento da resistência. No entanto, esta questão pode ser minimizada ao exercer pressão com a sonda sobre a pele (24). A interface entre a formação de gelo que cobre a lesão a tratar e a pele não congelada representa a linha isotérmica dos 0°C, que resulta da união dos pontos que estão à temperatura de 0°C num dado momento. O tecido que se encontra entre a linha isotérmica -22°C e a extremidade da sonda de condução corresponde à zona letal, e é onde ocorre necrose. As sondas de condução permitem uma profundidade máxima de congelação de 20 mm (5), sendo muito úteis, na medida em que permitem utilizar o criogénico sob pressão, e também evitar o seu contacto com os tecidos saudáveis, bem

como a sua inalação (2). A utilização de sondas é recomendada na aplicação de crioterapia em flebectasias, hemangiomas, dermatofibromas, quistos mixóides, hiperplasia sebácea e granulomas anulares (24). Está também indicada no tratamento de pequenas lesões faciais, nas quais é indesejada a dispersão de azoto líquido, e no tratamento de lesões vasculares, já que a pressão da sonda permite remover o sangue dos tecidos, reduzindo o risco de hemorragia (15)

A aplicação controlada por termopares permite atingir temperaturas até -75°C , ao combinar uma sonda térmica e um termómetro digital. É injetado um anestésico local na lesão, e introduzido o termómetro em profundidade. Depois, utilizando um cone para concentrar a dispersão de azoto líquido, o criogénico é aplicado sobre a lesão por aspersão em spray ou sonda de contacto. Pinças metálicas podem ser também utilizadas para concentrar o criogénico na lesão, evitando danos colaterais(1).

Baseando-se no pressuposto de que o tratamento com crioterapia em neoplasias cutâneas da face com diâmetro superior a 10 mm podem originar cicatrizes retráteis, *Almeida Gonçalves*(26) desenvolveu a técnica de criocirurgia fraccionada. A técnica consiste na congelação do centro da lesão, com recurso a sonda condutora, reduzindo o seu tamanho, sendo o procedimento é repetido conforme necessário até que o diâmetro do tumor seja inferior 10 mm. O primeiro procedimento não tem a intenção de congelar todo o tumor (se for de grandes dimensões, apenas o centro é congelado, se for menor, a primeira congelação pode atingir o o limite aparente da lesão), consistindo em um ou dois ciclos de congelação e descongelação. A ulceração resultante cicatriza por segunda intenção durante 3 a 4 semanas. A lesão remanescente é então medida e, se o diâmetro indicar que não há perigo de retracção, é realizado o procedimento padrão da crioterapia. Se o tumor ainda é muito grande, o primeiro procedimento é repetido.

Existe ainda a técnica de aplicação intralesional de crioterapia, que faz uso de agulhas, que são introduzidas na lesão cutânea, e através das quais o criogénico é aspergido, permitindo tratar lesões com mais de 20 mm de profundidade. As suas principal vantagem é a possibilidade de congelar a totalidade da lesão, independentemente do seu volume, condicionando o mínimo de disrupção na superfície cutânea (3).

A temperatura do tecido pode ser monitorizada com termopares aplicados em agulhas, que devem ser introduzidas na pele de forma a que a ponta se localize inferior ou lateralmente aos limites da lesão. Existem técnicas para determinar a que área e profundidade aplicar o tratamento, e que permitem também avaliar a impedância da lesão (24). A profundidade de congelação dos tecidos deve ser monitorizada no tratamento de lesões malignas (5), sendo opcional no caso das lesões benignas (3,27). As agulhas de termopares devem ter uma colocação ótima, reduzindo ao máximo a extensão de tecido congelado, e reduzindo o tempo de recuperação da área tratada (4). Por sua vez, a medição da impedância baseia-se no pressuposto de que a congelação diminui a condução eléctrica nos tecidos, sendo que, o registo de uma alteração abrupta na impedância ou na resistência significa que os tecidos sofreram ablação. À semelhança da monitorização da temperatura, requer a inserção de agulhas com eléctrodos acoplados na periferia da lesão (24). Estes métodos, porém, apresentam limitações na sua utilidade. A medição da temperatura com termopares é uma técnica invasiva que requer anestesia local e produz resultados precoces, que apresentam disparidades de 10°C a 20°C entre si. Os valores da impedância também não são fidedignos, visto que, se os eléctrodos congelarem, a condução eléctrica deixa de ser registada, independentemente da extensão da

destruição celular. Outra das limitações de ambos os métodos, é a colocação cega das agulhas, visto que, *a priori*, a extensão da lesão é desconhecida (18).

3.4. Indicações em Oncologia Cutânea

A crioterapia tem como principal indicação os basaliomas primários de baixo risco e a doença de Bowen (carcinoma espinhocelular *in situ*) localizados no tronco e nos membros (6,13).

Este método terapêutico está também indicado no tratamento de lesões pré-cancerígenas ou de comportamento imprevisível, como a queilite e a queratose actínica, o queratoacantoma e a leucoplasia (17). Nestes casos, a técnica de aplicação de escolha é a aspersão contínua em spray (5), sendo que o aplicador de algodão constitui uma boa alternativa (24). Um estudo realizado por *Keogh-Brown et al.* (28) em 2007, identificou a crioterapia *over-the-counter* como um dos tratamentos com melhor custo-efetividade para verrugas cutâneas, a par do ácido salicílico. Não foram detetadas diferenças significativas na eficácia dos tratamentos referidos, destacando-se a crioterapia pela rapidez de resultados (17). No caso do queroacantoma, a técnica é aplicada em 2 ciclos de congelação de 30 segundos. A sua taxa de cura não é tão elevada como no carcinoma espinhocelular, visto que a camada de queratinócitos é difícil de congelar e pode atuar como protetora em relação à crionecrose, isolando o resto da lesão (18).

No âmbito das neoplasias, a crioterapia é uma opção útil no tratamento de basaliomas superficiais e nodulares de baixo risco (6,7,9,10,12), bem como de basaliomas previamente submetidos a radioterapia (18). Segundo *Feldman et al.* (12) a doença de Bowen beneficia um único tratamento com crioterapia. Esta técnica terapêutica está também indicada no melanoma metastizado (metástases cutâneas) como tratamento paliativo (24), no carcinoma espinhocelular (17) e no sarcoma de Kaposi. Esta técnica pode também ser aplicada em tumores recorrentes selecionados, lesões fixas a estruturas ósseas e cartilagem. A aspersão em spray constitui também o método de primeira linha no tratamento do lentigo maligno e de outras neoplasias, devendo ser aplicado de forma intermitente (5,28). O tratamento do

sarcoma de Kaposi é aplicado em spray e consiste em 2 ciclos de congelação e descongelação por tratamento, a realizar a cada 3 semanas, com uma média de 3 sessões por lesão. Para melhores resultados, são recomendados tempos de congelação de 10 a 20 segundos para lesões maculares, e de 30 a 60 segundos para lesões papulares, sendo recomendada uma margem de 3 mm. Segundo *Odom*, a taxa de resposta à terapêutica é de 70% apenas com crioterapia (28). Esta terapêutica tem particular utilidade em pacientes seropositivos para HIV, onde se observam múltiplas lesões, muito frequentemente já submetidas a radioterapia. Os resultados são mais favoráveis quanto mais precocemente forem tratadas as lesões (24).

3.5. Basalioma

O basalioma é a neoplasia mais comum na população ocidental e no mundo (6,7, 10-12,22,30-33), comportando-se como localmente destrutivo, com um forte potencial de disfunção e desfiguração (6,8,10,22). Tem uma frequência 4 a 5 vezes superior à do carcinoma espinhocelular (4). De facto, a prevalência desta lesão poderá ser superior à de todas as outras neoplasias combinadas, já que o basalioma tende a ser sub-relatado nos registos de cancro (30).

Pensa-se que o basalioma tem a sua origem na transformação dos queratinócitos basais da epiderme (9), dos folículos pilosos e das glândulas écrinas (10,12,34-36), induzida por mutações nos genes associados à via de sinalização Hedgehog (35). Vários factores de risco para o desenvolvimento de basalioma foram já relatados, com destaque para a exposição a radiação ultravioleta em padrão intenso e intermitente (6,12,31,34,35). Fototipo I, cabelo loiro ou ruivo e olhos de cor verde ou azul são fenótipos também associados a um risco mais elevado para desenvolver esta neoplasia, sendo o seu desenvolvimento mais frequente após uma queimadura solar severa ou após o aparecimento de sardas na infância, por oposição à idade adulta (12,36), sendo o diagnóstico mais frequente entre os 40 e 80 anos (32).

Cerca de 80% dos basaliomas distribuem-se na pele da cabeça e pescoço, desenvolvendo-se os restantes no tronco e membros inferiores (6,12,32). Os basaliomas da face são considerados de alto risco (30). Por apresentar um risco relativo de recidiva e um resultado cosmético algo pobre, a crioterapia não deve ser a primeira escolha para tratamento do basalioma (6). Caracteristicamente, o basalioma apresenta crescimento lento (7), invasão tecidual mínima e uma elevada taxa de cura, com prognóstico favorável, já que a excisão cirúrgica é quase sempre curativa (32). Um mau prognóstico está associado ao tamanho do tumor, a lesões de longa duração, ao tipo histológico e a invasão perivascular ou perineural (6,32,37). Raramente metastiza (22,32,33,35).

A abordagem do basalioma é influenciada por vários aspectos, tais como a idade do paciente, as suas comorbilidades, o subtipo da lesão e a sua localização (8,34). No entanto, há ainda um caminho a percorrer no que concerne aos estudos controlados e randomizados que comparam as diversas modalidades terapêuticas disponíveis (6,10).

A crioterapia é tendencialmente útil no tratamento de basaliomas superficiais e nodulares de baixo risco (6,7,9,10,12). Para o tratamento do basalioma com crioterapia é definida uma margem de 1 cm. A área é congelada durante 20 a 30 segundos (35), descongela durante 3 a 5 minutos, e é de novo congelada por 20 a 30 segundos. O tratamento condiciona uma ferida que demora cerca de um mês a cicatrizar. Assim, esta técnica deve ser evitada em áreas abaixo do joelho, principalmente em doentes com compromisso da circulação (1,24).

Kuflik e Gage (9,24,25) relataram uma série de 3540 neoplasias cutâneas primárias, a maioria das quais basaliomas, tratadas com a técnica de crioterapia por aspersão em spray, com um taxa de cura de 98,4%. Em 1991, os mesmos clínicos relataram os resultados de 5 anos (1980 a 1984) de um tratamento estandardizado com crioterapia, tendo selecionado 684 cancro de pele não-melanoma, dos quais 628 dos diagnósticos confirmados por biopsia cutânea corresponderam a basalioma. Neste grupo, foi registada uma taxa de cura de 99,0%. A taxa de cura geral, incluindo o grupo de carcinoma espinhocelular, foi de 98,8%. No estudo referido foram utilizados ciclos duplos de congelação e descongelação com azoto líquido, com duração de 40 a 90 segundos. As margens estabelecidas para as lesões foram de 3 a 5 mm. Ocorreram 2 recidivas em cada um dos grupos de pacientes (25). Porém, em 1989, *Rowe* publicou um estudo que deu conta que 18% das recidivas em pacientes com diagnóstico de basalioma só decorrem 5 a 10 anos após o tratamento, facto que *Kuflik e Gage* apontaram como limitação às conclusões do seu estudo (25). Complementarmente, os clínicos tinham já demonstrado que a taxa de cura para neoplasias recorrentes é mais baixa (88,4%), comparativamente com as neoplasias primárias (24,25). *Graham* (24) relatou uma taxa de

cura de 98,2% no tratamento de 3593 basaliomas e carcinomas espinho-celulares, recorrendo à mesma técnica terapêutica. *Graham e Clark* (4,25) aumentaram as taxas de cura obtidas ao melhorar as técnicas utilizadas, demonstrando também, nos seus estudos, que o diâmetro superficial da lesão não tem impacto na sua taxa de cura. *Holt* (9,18,27) tratou carcinomas espinho-celulares e basaliomas com um ciclo duplo com tempo de congelação de 30 segundos e atingiu taxas de cura de 97,1% e 97,3%, respectivamente. Os resultados deste estudo relativos a pacientes com diagnóstico de doença de Bowen e carcinoma espinhocelular serão apresentados no próximo capítulo. Relativamente aos efeitos secundários, não foi observado qualquer sinal de crionecrose, colocando a crioterapia numa posição vantajosa face à radioterapia. *Torre* (18) relatou taxas de cura de 90% a 97% com crioterapia, advogando o tratamento de neoplasias cutâneas sem a monitorização da temperatura atingida na profundidade da lesão. *Zacarian* (4,9,10,18,25,29) seguiu 4845 neoplasias cutâneas por um mínimo de 3 anos e relatou uma taxa de recidiva de 2,7% e uma taxa de cura de 97,3%. Em 1997, *Nordin e Stenquist* (4) reportaram uma única recidiva em 100 lesões selecionadas em 90 pacientes tratados com curetagem e crioterapia durante 5 anos. Em 2004, *Kuflik* (4) voltou a publicar resultados, apresentando uma taxa de cura de 98,6%, correspondente ao tratamento de 2932 pacientes com diagnóstico de 4406 basaliomas e carcinomas espinho-celulares (de novo e recorrentes), ao longo de 30 anos (1971 a 2001). A técnica utilizada foi semelhante à de estudos anteriores, recorrendo à aplicação por aspersão em spray e realizando ciclos duplos de congelação e descongelação, sendo que os resultados não apresentaram oscilações de acordo com a localização anatómica do tumor. O clínico apresentou ainda uma nova série de 522 casos, dos quais 415 basaliomas, com uma taxa de cura de 99,0% após 5 anos (1990 a 1996), e apenas 5 recidivas, quatro das quais se desenvolveram em lesões previamente já tratadas. *Mallon e Dawbor* (7,8) compararam a eficácia de ciclos únicos e duplos de crioterapia no tratamento de basaliomas localizados na face. As taxas de recidiva mais

elevadas foram encontradas no grupo sujeito a um único ciclo (20,6%). Concluiu-se então, que um ciclo duplo de crioterapia deveria ser o recomendado. Paralelamente, estudaram a taxa de recidiva de um ciclo único de crioterapia aplicada a basaliomas localizados no tronco, obtendo o valor de 4,5%. Assim, exceccionalmente deve ser recomendado um ciclo único de crioterapia em basaliomas do tronco. Um estudo sistemático da literatura realizado por *Kokoszka et al.*(7) em 2013 determinou taxas de recidiva de basalioma inferior a 10% quando tratado com crioterapia.

A maioria dos basaliomas não invade a mais de 3 mm de profundidade. A palpação da lesão sugere se o tumor está fixo às estruturas subjacentes e se é provável que tenha invasão superior a 3 mm (12). A realização de biopsia permite determinar a profundidade de invasão do tumor, bem como o subtipo de basalioma. Assim, a realização de biopsia é recomendada na maioria dos casos, antes da instituição de terapêutica (6,12,18). O tratamento com crioterapia apresenta ainda a dificuldade de não serem conhecidas as verdadeiras dimensões da lesão (27), impossibilitando ainda o exame histológico dos tecidos tratados (31). Relativamente a esta questão, em 1987, *Richmond e Davie* (27) apresentaram um estudo retrospectivo de 10 anos que concluiu que o facto de um basalioma exceder as margens da área onde foi aplicada a crioterapia não significa que irá recorrer no local, tal como observaram em 62% dos casos analisados.

A crioterapia é um tratamento excelente para basaliomas previamente submetidos a radioterapia. É particularmente útil em lesões múltiplas. Estas lesões são muito susceptíveis à ablação pelo frio, resultando numa cicatriz de maior dimensão que a produzida por terapêuticas alternativas. A pele submetida a radioterapia tem uma recuperação pobre após cirurgia, mas tal não se verifica após instituição de crioterapia, mantendo-se a integridade e a textura do tecido conetivo. No entanto, a hipopigmentação e a alopecia local podem ser permanentes (18).

Almeida Gonçalves (26) aplicou a técnica de criocirurgia fraccionada em 96 tumores cutâneos da face, dos quais 87 corresponderam ao diagnóstico de basalioma. A taxa de cura obtida apresentou uma relação directa com o diâmetro inicial dos basaliomas: 100% em tumores com 14 mm de diâmetro; 88,8% em tumores medindo 15 a 19 mm; e 69,56% em tumores de diâmetro superior a 20 mm.

Além da crioterapia, outras terapêuticas disponíveis para a abordagem do basalioma são a excisão cirúrgica, a curetagem e eletrodissecação, a cirurgia micrográfica de Mohs, a aplicação de pomada de imiquimod, a injeção intralesional de 5-fluorouracilo e a terapia fotodinâmica (7,8,10,12,22,29,33,34,36). Na década de 80, o tratamento do cancro da pele não-melanoma incidia na excisão cirúrgica local e na radioterapia, com taxas de cura a 5 anos de 95,5% e 94,7%, respectivamente. Outras técnicas empregues eram a excisão controlada por microscópio, com taxa de cura de 99,1%, e a curetagem e eletrodissecação, ambas com taxa de cura associada de 66% (32). Todas estas técnicas apresentam taxas de cura superiores a 80% para a maioria das variantes do basalioma, existindo diferenças significativas na sua abordagem, reações adversas e custos (33). Existem, porém, poucas normas para regulamentar o tratamento do basalioma, dado que escasseia informação relativa à comparação das várias técnicas, nomeadamente das técnicas cirúrgicas e de ablação com os tratamentos tópicos (9). *McIntosh et al.* (24) compararam taxas de recidiva após excisão, radioterapia e criocirurgia: o valor mais baixo (2%) foi atribuído à radioterapia, sendo a excisão cirúrgica a técnica terapêutica com maior taxa de recidiva (9%). O tratamento tópico com imiquimod, a terapêutica fotodinâmica e mesmo a excisão cirúrgica apresentam melhores resultados cosméticos que a crioterapia no tratamento do basalioma (30,32).

Outra abordagem possível para lesões de alto risco é a combinação de crioterapia e curetagem (6,34). Em 2009, *Lindelmalm-Lundstam* e *Dalenbäck* (6) reportaram uma taxa de recidiva de 1,5% em 34 meses, após tratamento de basaliomas da cabeça e pescoço

recorrendo à combinação de curetagem e crioterapia. *Jaramillo-Ayerbe* (10) estudou também o papel da crioterapia no tratamento de basaliomas diagnosticados em fase avançada de evolução tumoral. Num estudo com 136 pacientes com 171 basaliomas, foi realizada a curetagem das lesões, seguida de um ciclo duplo de aspersão de azoto líquido em spray, ou de aplicação do criogénico com sonda metálica. Os pacientes foram vigiados durante 5 anos, apresentando uma taxa de cura de 91,8%, sugerindo assim que a crioterapia poderá ser um tratamento a escolher para lesões mais renitentes. A aplicação de curetagem traz também uma vantagem, já que, em lesões com relevo, dispensa a monitorização da temperatura com termopares, porque a dimensão das suas margens laterais se torna semelhante à profundidade. O estudo de *Jaramillo-Ayerbe* demonstrou também a utilidade da crioterapia para o tratamento de basaliomas localizados no ouvido externo, tendo obtido sucesso na cura no resultado cosmético, sem desenvolvimento de condronecrose. Também foram apresentados bons resultados no tratamento de basaliomas localizados junto à carúncula lacrimal, evitando o risco de dano permanente no ducto lacrimal que a radioterapia e a excisão cirúrgica acarretam (10). *Chiriac et al.* (19) relataram 3 casos que corroboram o sucesso da crioterapia no tratamento de basaliomas difíceis de tratar, com o mínimo de efeitos secundários.

A eletrodissecação e curetagem é outra abordagem possível, que utiliza corrente de alta voltagem e baixa amperagem para destruir tecidos superficiais, sendo seguida de curetagem da lesão(11,29). Um estudo prospectivo comparou as taxas de recidiva de tratamentos de eletrodissecação e curetagem com as de crioterapia, revelando valores mais reduzidos para o primeiro tratamento (12%) face ao segundo (50%)(5). Um estudo de *Peikert*(19,38) publicado em 2011, fez uso da premissa de que o tratamento de tumores superficiais não requer a profundidade de ablação atingida pela eletrodissecação. O investigador incluiu no seu estudo 69 pacientes com 100 tumores não faciais, com menos de 2 cm de diâmetro, que englobaram basaliomas superficiais, basaliomas superficiais nodulares com invasão das papilas dérmicas,

carcinomas espinho celulares *in situ* e carcinomas espinho celulares com invasão das papilas dérmicas. Após confirmação do diagnóstico através de biopsia, foi aplicado um ciclo único de crioterapia com aspersão em spray contínua spray, durante 10 a 20 segundos. O estudo resultou numa taxa de cura de 99%, com apenas uma recidiva num intervalo de 5 anos, provando assim que a crioterapia associada a curetagem prévia representa uma alternativa eficaz à eletrodissecação.

A radioterapia é um tratamento útil para pacientes idosos que apresentem lesões extensas e com contra-indicação cirúrgica (6,10,11,30,31,34). A radioterapia, no entanto, pode mascarar o desenvolvimento de tumores nas margens da lesão tratada, contribuindo para o aumento do risco de recidiva de basalioma (32). Um estudo não randomizado de *Hall et al.* (6,7,30) comparou taxas de recidiva de 2 anos de crioterapia (ciclos duplos com tempo de congelação de 20 segundos) e de radioterapia, sendo a primeira (39%) superior à segunda (4%). A crioterapia, no entanto, apresenta a vantagem de poder ser repetidamente usada na terapêutica de lesões cutâneas (10).

O basalioma de baixo risco, superficial ou nodular, pode também beneficiar de tratamento não cirúrgico por aplicação de pomada de imiquimod ou de terapia fotodinâmica (13,29,30).

A aplicação tópica de imiquimod, é adequada para basaliomas de diâmetro inferior a 2 cm no pescoço, tronco ou extremidades. As taxas de cura correspondentes a uma aplicação óptima (5 a 7 vezes por semana durante um período de 6 a 16 semanas) (29) ultrapassam a marca de 90% para os basaliomas superficiais. Na variante nodular, as taxas de cura caem para 75%, representando uma alternativa para pacientes que não possam ser submetidos a crioterapia (5,30-32). *Gaitanis et al.* (30) apresentaram um estudo em 2011 que comparou o efeito da introdução de crioterapia no tratamento de basaliomas não superficiais no início de uma aplicação contínua de imiquimod 5% durante 5 semanas, com a introdução 2 semanas

após. O último grupo apresentou a menor taxa de recidiva, comprovando que uma inflamação pré-existente sensibiliza as células do tumor e permite até reduzir o limiar da morte celular de -40°C para -20°C . *Moutran et al.* (8) relataram também a possibilidade de reduzir o protocolo de imiquimod 5% ao combiná-lo com crioterapia, na abordagem do basalioma nodular.

O 5-fluorouracilo é um análogo da timina e interfere com o metabolismo e ação das pirimidinas, bloqueando, também, a síntese de ADN (8,16). *Samy e Sadek* (8) compararam a eficácia do 5-fluorouracilo quando administrado em combinação com crioterapia. Foram estudados 15 pacientes com diagnóstico de basalioma confirmado por biopsia (13 nodulares, 1 morfeiforme e 1 superficial), entre Março de 2012 e Fevereiro de 2013, com um seguimento de 6 meses. Foi combinado um esquema semanal de crioterapia por aspersão em spray (ciclos duplos com tempo de congelação de 30 segundos), seguido, 3 dias mais tarde, por aplicação bidária de creme de 5-fluorouracilo 5% durante 4 dias, prolongando-se o esquema por um período máximo de 6 semanas. A taxa de cura clínica obtida na amostra foi de 100%, com 0% de recidiva, confirmada por biopsia realizada 3 meses após o tratamento.

A terapêutica fotodinâmica baseia-se no uso de radiação não-ionizante, promovendo a ablação do tumor pela interação da luz visível com um agente que sensibiliza as células tumorais à morte celular (22,34,39). O uso de terapêutica fotodinâmica é uma opção viável no tratamento do basalioma superficial (22,34), com uma taxa de cura de 87% (32). De acordo com um estudo de *Basset-Seguin et al.* (30), as taxas de recidiva a 5 anos de basalioma após tratamento fotodinâmico com metilaminolevulinato (22%), são muito semelhantes às taxas obtidas após crioterapia. *Wang et al.*(7,22) estudaram 88 pacientes com diagnóstico de basalioma superficial e nodular, excluindo a variante morfeiforme, para comparar as taxas de recidiva da terapêutica fotodinâmica por oposição à crioterapia. A crioterapia foi aplicada por aspersão em spray, com 2 ciclos de 25 a 30 segundos de congelação, e 2 a 4 minutos de descongelação. A terapia fotodinâmica com metilaminolevulinato obteve uma taxa de 25% de

recidiva a 12 meses, superior aos 15% obtidos na crioterapia. Houve ainda necessidade de repetir o tratamento em 30% dos casos abordados com terapia fotodinâmica. Ainda assim, os períodos de regeneração na terapia fotodinâmica foram mais curtos e produziram melhores resultados cosméticos.

3.6. Carcinoma Espinhocelular

O carcinoma espinhocelular representa 20% dos casos de cancro de pele não-melanoma, sendo o segundo tipo mais comum (11,12,32,40).

A histogénese do carcinoma espinhocelular decorre da transformação dos queratinócitos da epiderme. A exposição cumulativa a radiação ultravioleta é um factor de risco reconhecido(11,12,34,36), que condiciona mutações no gene supressor tumoral p53 (35). Assim, é pouco comum o diagnóstico em doentes com idade inferior a 50 anos. O seu principal precursor, em 60% dos casos, é a queratose actínica (11,12,34,36), uma lesão benigna, que resolve espontaneamente em 25% dos casos, se a exposição à radiação ultravioleta for interrompida (11,12).

À semelhança do basalioma, a pele de fototipo I, olhos azuis, e cabelos ruivos ou claros constituem factores de risco para esta neoplasia (11,12,36). A susceptibilidade está também aumentada em indivíduos expostos a radiação ionizante, arsénico ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, em imunodeprimidos, e em pessoas com antecedentes de xeroderma pigmentoso e outras patologias cutâneas(36). A terapêutica de psoríase com radiação ultravioleta A aumenta o risco desta neoplasia, bem como o fumo de tabaco(12). O papiloma vírus humano está também associado ao carcinoma espinhocelular cutâneo, no entanto, esta relação não é ainda bem conhecida (11).

O carcinoma espinhocelular localiza-se preferencialmente na face dorsal das mãos e nos antebraços (12), sendo que os tumores invasivos se desenvolvem mais frequentemente na cabeça, no pescoço e no tronco(11,34,35). À semelhança do basalioma, a metastização é rara (5%)(11,12,35).

Na doença de Bowen o principal objectivo é a ablação total da lesão(2). Esta neoplasia pode invadir os folículos pilosos a uma profundidade superior àquela abrangida pela crioterapia, porém, as doses de azoto líquido aplicadas são suficientes para condicionar

alopécia da zona tratada. Este pressuposto é o mesmo que explica o tratamento com sucesso do lentigo maligno recorrendo à crioterapia (13). À semelhança do basalioma, as lesões nas regiões distais do membros inferiores devem ser vigiadas quanto à cicatrização, que pode ser prejudicada por má circulação venosa (2).

Segundo *Feldman et al.*(12), a doença de Bowen beneficia de um único tratamento com crioterapia, com períodos de congelação de 5 a 10 segundos, sendo ideal em lesões com diâmetro inferior a 1 cm(13). *De Lanza, Ralfs e Dawber* (9,18) utilizaram a técnica de aspersão em spray para atingir taxas de cura de 99% na doença de Bowen, definindo margens de 3 mm e aplicando um único ciclo de crioterapia, com 30 segundos de congelação. Para lesões localizadas no mento, ou em zonas de pele fina e atrófica, períodos de congelação de 15 segundos resultam numa menor morbidade que os períodos de 30 segundos. Porém, não resultam em taxas de cura semelhantes. *Noumoff e Farber* (13) relataram que a doença de Bowen na vulva tem pior resposta à crioterapia que lesões em outras áreas da superfície corporal. Regressando ao estudo realizado por *Holt* (27) nos anos 80, 6 meses após um tratamento com crioterapia, foi registado um caso de recidiva (0,8%) dentre os 128 pacientes diagnosticados com doença de Bowen, e também um caso de recidiva (2,9%) dentre os 34 pacientes diagnosticados com carcinoma espinhocelular (13).

A doença de Bowen pode também beneficiar de excisão cirúrgica, eletrodissecação, imiquimod (5), aplicação tópica de 5-fluorouracilo (12) e terapia fotodinâmica (2). *Morton et al.* (39) realizaram um estudo controlado e randomizado em 2006, no qual foram comparadas várias abordagens terapêuticas para o carcinoma espinhocelular *in situ*. Duzentos e vinte cinco pacientes com diagnóstico confirmado histologicamente foram submetidos a terapia fotodinâmica com metilaminolevulinato (96 pacientes), creme placebo (17 pacientes), crioterapia (82 pacientes) e fluorouracilo 5% tópico (30 pacientes). Cinquenta e sete a 69% das lesões eram localizadas às extremidades. O metilaminolevulinato foi aplicado durante 3

horas, sendo removido com soro fisiológico 0,9% antes da exposição à luz. A crioterapia foi aplicada por aspersão em spray, num único ciclo de congelação e descongelação, com um máximo de 20 segundos de congelação. O creme de fluorouracil foi aplicado durante 4 semanas, diariamente na primeira semana e bidariamente nas semanas seguintes. A crioterapia apresentou uma taxa de resposta ao tratamento de apenas 67%, valor inferior ao da terapia fotodinâmica (80%) e do fluorouracilo (69%). Doze meses mais tarde, o registo da recorrência foi de 21% para a crioterapia, 17% para o grupo tratado com fluorouracilo e 15% para a terapia fotodinâmica. Os resultados demonstram, assim, a eficácia da terapêutica fotodinâmica no tratamento do carcinoma espinhocelular *in situ*. Esta modalidade não é recomendada para o tratamento de carcinomas espinhocelulares invasivos (34).

Relativamente ao carcinoma espinhocelular, a profundidade das lesões pode atingir mais de 5 mm. Assim, lesões superficiais cedem a crioterapia, enquanto lesões mais profundas são apenas passíveis de ablação com crioterapia após curetagem (11-13). A excisão cirúrgica convencional ou a cirurgia de Mohs constituem a primeira linha de tratamento para esta neoplasia (11,12,40), principalmente para lesões de alto risco, apresentando custos mais elevados do que a crioterapia (11,34). A eletrodissecação e curetagem, bem como a crioterapia, apresentam taxas de cura até 90% em tumores primários pequenos (diâmetro inferior a 1 cm), com margens bem definidas, localizados no pescoço, tronco ou membros. A eletrodissecação e curetagem, por si só, apresenta taxas de cura de 96%, sendo que a excisão cirúrgica apresenta resultados semelhantes (11). *Johnson et al.* (11) relataram uma taxa de cura a 5 anos de cerca de 70% para carcinomas espinho-celulares de elevado diâmetro, independentemente da terapêutica utilizada.

Antes do tratamento de carcinoma espinhocelular devem ser sempre recolhidas amostras histológicas para estudo por biopsia. Alguns tipos de carcinoma espinhocelular são menos indicados para o tratamento com crioterapia: aqueles com invasão perineural,

demonstrada por biópsia ou sugerida por quadro de dor ou parestesia na periferia da lesão; lesões muito profundas também não apresentam boa resposta à crioterapia, e deverão ser tratadas com radioterapia. Lesões mal definidas requerem a congelação de margens de 1 a 2 cm e, por isso, nesses casos devem ser exploradas outras opções terapêuticas (13). Pacientes com discrasias sanguíneas ou contra-indicações cirúrgicas são possíveis candidatos a crioterapia (11).

No estudo de *Kuflik e Gage* (4,18,24,25) realizado em 1991, dentre os 684 pacientes selecionados, 52 diagnósticos corresponderam a carcinoma espinhocelular, apresentando uma taxa de cura de 96,1% com crioterapia. Em 1990, *Graham e Clark* (11,40) relataram uma taxa de cura de 97,3% num estudo de 563 carcinomas espinho-celulares primários, com diâmetro variável 0,5 cm e 1,2 cm. No estudo publicado por *Holt* (27) em 1988, foi aplicado um ciclo duplo de congelação no tratamento do carcinoma espinhocelular, à semelhança do basalioma, atingindo a cura em 97,1% dos casos. Na série tratada por *Almeida Gonçalves* (26) incluíam-se ainda 9 carcinomas espinhocelulares, cuja taxa de cura com recurso à criocirurgia foi de 100%. No entanto, devido ao reduzido número de pacientes com diagnóstico de carcinoma espinhocelular, o autor não considera o resultado significativo.

Outras técnicas disponíveis para o tratamento do carcinoma espinhocelular são a cirurgia micrográfica de Mohs (11), 5-fluorouracilo (5) e terapêutica fotodinâmica (5,22). A radioterapia é também um tratamento a considerar em neoplasias de alto risco e localizadas em áreas de difícil acesso cirúrgico, não devendo ser considerada em indivíduos com menos de 55 anos. Esta modalidade apresenta bons resultados cosméticos desde cedo (11,12), e pode ser utilizada também como paliativo (34).

3.7. Lentigo Maligno

O lentigo maligno foi descrito pela primeira vez por Hutchinson em 1912 (14,21). É um tipo de melanoma *in situ*, caracterizado pela proliferação de melanócitos atípicos na junção dermo-epidérmica, com extensão aos folículos pilosos (2,14,16,21,43-45). A sua evolução é lenta, demorando 10 a 50 anos a progredir para a sua forma invasiva, com extensão à derme: o melanoma em lentigo maligno (MLM) (14,20,21,44). Esta neoplasia ocorre em 5% a 50% dos casos de lentigo maligno (14,16,20,21,43). O risco de malignização e metastização é a principal motivação para promover o tratamento precoce do lentigo maligno(14). A sua localização mais frequente é na cabeça e no pescoço, mais particularmente na face, áreas de exposição solar frequente, em indivíduos de raça branca (14,16,21,43,44). Estrogénios e progesterona estão também associados a um aumento do risco (14). *Weinstock e Sober* (43,44) estimaram em 5% o risco de desenvolvimento de MLM em pacientes diagnosticados com lentigo maligno aos 45 anos. Não foram identificados quaisquer preditores biológicos, clínicos ou histológicos para a progressão de lentigo maligno para MLM (16,43).

O lentigo maligno é uma lesão caracteristicamente irregular, com margens pouco definidas e coloração variável, em tons de castanho, cinza e preto (14,16,21,44). Esta lesão é por vezes confundida com queratose actínica, distinguindo-se pela presença de áreas homogéneas (16). O diagnóstico diferencial do lentigo maligno compreende ainda o lentigo solar e a queratose seborreica (44,45). O desenvolvimento de lentigo maligno não está associado à presença de nevos melanocítico (43).

O diagnóstico é feito através de biopsia. O lentigo maligno recorre frequentemente após tratamento (16,43,44), já que as biopsias nem sempre são representativas, excluindo por vezes áreas invadidas por melanócitos atípicos (14,45).

Escasseiam estudos prospectivos e randomizados, bem como protocolos e diretrizes de tratamento para melhor orientar a abordagem do lentigo maligno. A escolha do método

terapêutico baseia-se em diversos fatores, desde a idade e estado geral do paciente, até às suas comorbilidades, às dimensões e localização da lesão, à acessibilidade ao tratamento e às próprias preferências do paciente (16).

A excisão cirúrgica é o tratamento de primeira linha, sendo recomendada uma margem mínima de 0,5 cm (14,16,20,21,43,44). A vantagem desta técnica é a possibilidade de análise histológica completa do tumor e das margens após o procedimento (24). Estudos relataram taxas de recidiva entre 8 e 20% para a excisão cirúrgica regular (42). *Cohen, McCall e Zax* (14,16,43,46) relataram uma taxa de cura de 97% para o lentigo maligno e para o MLM recorrendo a esta técnica.

Existem ainda terapêuticas não cirúrgicas para o lentigo maligno que apresentam melhores resultados cosméticos e condicionam menor morbidade. No entanto, estão associadas a taxas de recidiva mais elevadas, tal como comprovado por *Zauladek et al.* (16,43) num estudo que demonstrou uma taxa de recidiva a 5 anos de 6,8% associada à excisão cirúrgica, por oposição a uma taxa geral de 11,3% para as restantes terapêuticas. As técnicas não invasivas mais utilizadas são a crioterapia e a radioterapia (14,16,21), com taxas de recidiva descritas entre 5 e 10% (14,20,47). Ambas apresentam limitações, pois não permitem a avaliação histológica da lesão completa, e assim, áreas afectadas podem não ser removidas. A crioterapia condiciona ainda hipopigmentação cutânea, que pode mascarar recidivas e atrasar o seu diagnóstico (14,16,43). *Machado de Moraes et al.* (14) discordam, advogando que a hipopigmentação que segue a crioterapia é homogénea e apresenta uma ligeira atrofia, rodeada de um halo inflamatório característico, não sendo passível de confusão com uma possível recidiva.

A crioterapia é o tratamento não cirúrgico mais utilizado para o lentigo maligno (14). A sua escolha é baseada na elevada sensibilidade dos melanócitos ao dano pelo frio, e na possibilidade de destruição seletiva pela congelação (21), poupando os queratinócitos se

utilizadas temperaturas entre os -4°C e -7°C . Porém, não há evidência científica de que os melanócitos neoplásicos sejam também destruídos (16). Não existem protocolos definidos, mas é recomendada a realização de um ciclo duplo de congelação e descongelação com aspersão de azoto líquido em spray, atingindo temperaturas entre -40°C e -50°C , com uma margem de congelação de 1 cm e profundidade mínima de 3 mm, permitindo que os melanócitos lesados da epiderme, dos folículos pilosos e dos anexos sejam destruídos. O tempo de congelação deve variar entre 45 e 60 segundos, e a descongelação pode estender-se até 3 minutos (14,16,21,24,44). Termopares acoplados a agulhas podem ser inseridos a uma profundidade de 3 a 5 mm da lesão, para monitorizar a temperatura no decorrer da congelação (24). Para *Kuflik* (24), e também *Robinson* (48), para lesões com margens mal definidas, ocorrência frequente no lentigo maligno, devem ser delimitadas margens de congelação mais abrangentes: 5 mm para lesões de diâmetro inferior a 2 cm, 1 cm para lesões de diâmetro até 3 cm, e 1,5 cm de margem para lesões de dimensões superiores às relatadas anteriormente (14). Estudos descritos de tratamento com crioterapia dão conta de uma taxa de recidiva próxima dos 10% (16,21,24). Um estudo de 30 pacientes realizado por *Kuflik* deu conta de uma taxa de recidiva a 3 anos de 6,6% (21,43). Na maioria dos casos, a crioterapia tem também sucesso na cura de lesões recorrentes (14). Em 1991, *Collins et al.* (24,49) relataram uma taxa de sucesso de 90% no tratamento de 11 pacientes com crioterapia, 10 casos de lentigo maligno e um de MLM, tendo registado 4 casos de recidiva, três dos quais foram tratados de novo com crioterapia. Um ano depois, *Bohler-Sommeregger et al.* (21,50) descreveram uma taxa de recidiva a 4 anos de 8% numa série de 12 pacientes com diagnóstico de lentigo maligno tratados por crioterapia. Mais tarde, os mesmos autores relataram uma série semelhante de 20 casos, com registo de apenas 3 recidivas. *Dawber e Wilkinson* (18,21) e também *Kuflik e Gage* (18,21) relataram uma taxa de cura de 100%, em séries de 14 e 20 casos, respectivamente; *Kuflik e Gage* (24), em 1994, relataram também uma série de 30

casos de lentigo maligno confirmado por biopsia, tratados com um ciclo duplo de crioterapia por aspersão em spray, de acordo com as recomendações. Registaram apenas 2 recidivas. *Zacarian* (18,21,29) relatou uma taxa de resolução de 90% numa série de 20 casos de lentigo maligno, defendendo o valor da crioterapia no tratamento de pacientes idosos com lesões de diâmetro inferior a 4 cm. Em 2007, *Machado de Moraes et al.* (14) relataram uma série de 18 casos de lentigo maligno tratados de acordo com as recomendações para a técnica de crioterapia, entre Abril de 1999 e Agosto de 2004, não tendo registado qualquer recidiva no seguimento dos pacientes.

A radioterapia apresenta uma eficácia semelhante à excisão cirúrgica, sendo indicada, principalmente, em indivíduos idosos (43) e no tratamento de lentigo maligno de elevadas dimensões em áreas anatomicamente sensíveis (16,44).

Ao contrário do basalioma e do carcinoma espinhocelular, o tratamento tópico com imiquimod não é recomendado para o lentigo maligno, pelo risco de ablação incompleta da lesão e pela necessidade de estudos mais abrangentes (14,16). Em 2008, *Bassukas et al.* (20) relataram o caso de um paciente de 78 anos com uma lesão de lentigo maligno na face, confirmada por histologia, que foi tratada com a combinação de crioterapia (ciclo duplo com tempo de congelação de 20 segundos e margem de 1 cm) e imiquimod 5% em esquema de 1 aplicação tópica diária nas 3 semanas que antecederam a crioterapia, e 3 aplicações semanais nos 6 meses seguintes. Os autores descreveram uma cura rápida para o lentigo maligno, sem qualquer recidiva detetada nos 26 meses que seguiram o tratamento. Concluído o estudo, *Bassukas* e os seus colegas sugeriram que deve ser desenvolvida mais investigação no sentido de clarificar as três seguintes questões: o papel do tratamento prévio com imiquimod na sensibilização das células tumorais à ação apoptótica da crioterapia, o papel da terapêutica continuada com imiquimod na inibição da neoangiogénese após crioterapia, e ainda o impacto

do imiquimod no recrutamento e maturação das células dendríticas que promovem a destruição tumoral.

Terapêuticas alternativas como o ácido azelaico, laser, curetagem e eletrocoagulação (14,21), interferão intralesional, 5-fluorouracilo e retinóides não são recomendadas por falta de estudos científicos que comprovem a sua eficácia (16,43).

O principal obstáculo no tratamento do lentigo maligno é a dificuldade de distinguir melanócitos atípicos e melanócitos normais nas áreas cutâneas cronicamente expostas à radiação solar (16).

McKenna et al.(43), ao comparar as várias opções terapêuticas disponíveis para a abordagem do lentigo maligno, sugerem a procura de opções terapêuticas combinadas, com os objetivos de diminuir a morbidade nos pacientes e aumentar a qualidade dos resultados cosméticos.

4. Resultados

A crioterapia constitui uma técnica terapêutica não-invasiva, utilizada na clínica há mais de um século. Através desta revisão bibliográfica, que inclui estudos de diferentes tipos e utilizando metodologias diversas, sintetizada na Tabela 1, foi possível concluir acerca da evolução e utilidade clínica atual da crioterapia, no que concerne ao tratamento de tumores cutâneos.

Tabela 1

Ano	Autor(es)	Tipo de estudo	Tumores estudados (n)	Taxa de cura	Taxa de recidiva
1981	<i>Dawber e Wilkinson</i> ¹⁸	Prospetivo	14 lentigos malignos	100%	0%
1982	<i>Zacarian</i> ²¹	Retrospectivo	20 lentigos malignos	90%	10%
1983	<i>McIntosh et al.</i> ²⁴	Retrospectivo; comparação das taxas de recidiva de excisão cirúrgica, radioterapia e crioterapia	195 basaliomas	Crioterapia – 94,1% Excisão cirúrgica – 91,0% Radioterapia – 98,0%	Crioterapia – 5,9% Excisão cirúrgica – 9,0% Radioterapia – 2,0%
1985	<i>Zacarian</i> ¹⁰	Prospetivo	3947 basaliomas 898 carcinomas espinhocelulares (CEC)	97,4% ^a	2,6%
1986	<i>Hall et al.</i> ⁷	Prospetivo randomizado; comparação das taxas de recidiva de crioterapia e radioterapia	93 basaliomas	Crioterapia – 61% Radioterapia – 98%	Crioterapia – 39% Radioterapia – 2%
1988	<i>Holt</i> ²⁷	Prospetivo	225 basaliomas 34 CEC 128 CEC <i>in situ</i>	Basaliomas - 97,3% CEC - 97,1% CEC <i>in situ</i> - 99,2%	Basaliomas - 2,7% CEC - 2,9% CEC <i>in situ</i> - 0,8%
1990	<i>Graham e Clark</i> ¹¹	Retrospectivo	563 CEC	97,3%	2,7%
1991	<i>Kuflik e Gage</i> ²⁵	Prospetivo	628 basaliomas 52 CEC	Basaliomas - 99,0% CEC - 96,1% Total - 98,8%	Basaliomas - 1,0% CEC - 3,9% Total – 1,2%
1991	<i>Collins et al.</i> ⁴⁹	Retrospectivo	10 lentigos malignos	90%	10%

^a Taxa de cura total

1992	<i>Bohler-Sommeregger et al.</i> ⁵⁰	Retrospectivo	12 lentigos malignos	92%	8%
1993	<i>Graham</i> ²⁴	Prospetivo	3593 (basaliomas e CEC)	98,2%	1,8%
1994	<i>Kuflik e Gage</i> ²¹	Prospetivo	30 lentigos malignos	93,4%	6,6%
2000	<i>Jaramillo-Ayerbe</i> ¹⁰	Prospetivo	171 basaliomas ^b	91,8%	8,2%
2001	<i>Wang et al.</i> ²²	Prospetivo; comparação das taxas de recidiva de crioterapia e terapêutica fotodinâmica com metilaminolevulinato	88 basaliomas (39 tratados com crioterapia e 44 tratados com metilaminolevulinato) ^c	Crioterapia – 85% Metilaminolevulinato – 75%	Crioterapia – 15% Metilaminolevulinato – 25%
2002	<i>Nordin e Stenquist</i> ⁴	Prospetivo; terapêutica combinada de curetagem e crioterapia	100 (basaliomas e CEC)	99,0%	1,0%
2003	<i>Kokowska et al.</i> ⁷	Revisão da literatura	13 estudos prospetivos não controlados e 4 ensaios clínicos randomizados	<90%	<10%
2004	<i>Kuflik</i> ⁴	Prospetivo	3937 basaliomas 446 CEC 23 mistos	Basaliomas - 99,0% CEC - 100% Total - 98,6%	Basaliomas - 1,0% CEC – 0% Total – 1,4%
2004	<i>Kuflik</i> ⁴	Prospetivo	415 basaliomas 107 CEC	99,0% - total	1,0%
2006	<i>Morton et al.</i> ³⁹	Multicêntrico randomizado; comparação de taxas de cura de crioterapia, terapêutica fotodinâmica com metilaminolevulinato 5-fluorouracilo	225 CEC <i>in situ</i>	Crioterapia – 67% Metilaminolevulinato – 80% 5-fluorouracilo – 69%	Crioterapia – 33% Metilaminolevulinato – 20% 5-fluorouracilo – 31%
2007	<i>Machado de Moraes et al.</i> ¹⁴	Prospetivo	18 lentigos malignos	100%	0%
2008	<i>Basset-Seguín</i> ³⁰	Multicêntrico randomizado; comparação das taxas de recidiva de crioterapia e terapêutica fotodinâmica com metilaminolevulinato	219 basaliomas (105 tratados com crioterapia e 114 tratados com metilaminolevulinato)	Crioterapia – 80% Metilaminolevulinato – 78%	Crioterapia – 20% Metilaminolevulinato – 22%

^b Em estadio avançado

^c Cinco basaliomas foram excluídos do estudo

2009	<i>Almeida Gonçalves</i> ²⁶	Prospetivo; tratamento com técnica de crioterapia fraccionada	87 basaliomas 9 CEC	Basaliomas - 69,56 a 100% ^d CEC - 100%	Basaliomas – 0 a 30,44% ^d CEC – 0%
2009	<i>Lindelmalm-Lundstam e Dalenbäck</i> ⁶	Prospetivo; terapêutica combinada de curetagem e crioterapia	962 carcinomas da pele não melanoma	98,5%	1,5%
2011	<i>Peikert</i> ³⁸	Prospetivo; terapêutica combinada de curetagem e crioterapia	100 (basaliomas e CEC)	100% ^e	0% ^e
2014	<i>Samy e Sadek</i> ⁸	Prospetivo; terapêutica combinada de crioterapia e 5-fluorouracilo	15 basaliomas	100%	0%

^d De acordo com o diâmetro da lesão

^e Após 1 ano de follow-up

5. Conclusão

A crioterapia é um método terapêutico de reconhecida utilidade na abordagem de tumores cutâneos, nomeadamente, o basalioma, o carcinoma espinhocelular e o lentigo maligno.

A crioterapia surge, assim, como um tratamento vantajoso para as variantes superficial e nodular do basalioma, com taxas de cura acima de 90%. A crioterapia é um também um tratamento excelente para basaliomas previamente submetidos a radioterapia, sendo particularmente útil em lesões múltiplas. Apresenta bons resultados cosméticos e permite o tratamento de lesões em várias áreas da superfície corporal, como a cabeça e o pescoço, o tronco e os membros. Aparentemente, o tratamento tópico com imiquimod 5%, a terapêutica fotodinâmica e a excisão cirúrgica apresentam melhores resultados terapêuticos para o basalioma que a crioterapia.

Relativamente ao carcinoma espinhocelular, a crioterapia tem elevada eficácia na abordagem de lesões superficiais, sendo que lesões mais profundas requerem uma curetagem complementar do tumor. Esta técnica apresenta taxas de cura até 90% em tumores primários e de reduzidas dimensões, de limites bem definidos. Estudos demonstraram que, à semelhança da excisão cirúrgica, métodos não-invasivos como a injeção de 5-fluorouracilo e a terapia fotodinâmica possivelmente terão maior eficácia que a crioterapia no tratamento de carcinoma espinhocelular não invasivo.

A crioterapia é o tratamento não cirúrgico mais utilizado para o lentigo maligno, escolha que se baseia na elevada sensibilidade dos melanócitos ao dano pelo frio. No entanto, continua a ser preterida ao tratamento cirúrgico.

Apesar da multiplicidade de modalidades terapêuticas não invasivas atualmente disponíveis, e ainda que a crioterapia condicione menor morbidade e melhores resultados cosméticos e seja um método a considerar sempre que o doente tiver contra-indicações para

cirurgia, a excisão cirúrgica continua a ser aquela que se destaca como primeira linha de tratamento do cancro de pele não-melanoma e do lentigo maligno. A vantagem da excisão cirúrgica face à crioterapia reside no facto de permitir o estudo histológico do tumor e suas margens após o tratamento, traduzindo-se num maior sucesso na abordagem de tumores invasivos. De lembrar ainda que os resultados da crioterapia são variáveis consoante o treino e a experiência da equipa cirúrgica.

Tal como é sugerido por alguns dos autores consultados, aconselhamos que seja desenvolvida mais investigação sobre modalidades terapêuticas que combinem a crioterapia com outras técnicas de tratamento de basalioma, carcinoma espinhocelular e lentigo maligno. O objetivo seria avaliar as suas taxas de sucesso e recidiva, procurando aumentar a eficácia terapêutica conseguida na abordagem destas neoplasias, melhorar os seus resultados cosméticos e minorar a sua agressividade e morbilidade.

6. Agradecimentos

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira, pela orientação na realização deste trabalho.

À minha família e amigos, pela paciência e pelo apoio incansável.

Ao Elísio, por ser sempre companheiro.

7. Bibliografia

1. Unger, J., Amirlak, B., Kenkel, J., *Cryotherapy: Overview, Mechanism of Action, Treatment Modalities Using Cryotherapy*, Medscape Reference Drugs & Diseases, Janeiro 2015.
2. Hundeiker, M., Bassukas, I.D., *Cryosurgery in Office Dermatology. An Update*, 2005.
3. Zouboulis, C., *Principles of Cutaneous Cryosurgery: An Update*, *Dermatology*, 1999; 198: p. 111 - 117.
4. Kuflik, E., *Cryosurgery for Skin Cancer: 30-Year Experience and Cure Rates*, *Dermatologic Surgery*, Fevereiro 2004; 30(2).
5. Galiczynski, E., Vidimos, A., *Nonsurgical Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer*, *Dermatologic Clinics*, 2011; 29: p. 297-309.
6. Smith, V., Walton, S., *Treatment of Facial Basal Cell Carcinoma: A Review*, *Journal of Skin Cancer*, 2011.
7. Kokoszka, A., Scheinfeld, N., *Evidence-Based Review of the Use of Cryosurgery in Treatment of Basal Cell Carcinoma*, *Dermatologic Surgery*, Junho 2003; 29(6): p. 341 - 345.
8. Samy, N., Sadek, A., *Combined cryotherapy and topical 5-fluorouracil for treatment of basal cell carcinoma*, *Egyptian Journal of Dermatology and Venereology*, 2014; 34: p. 98 - 101.
9. Kwasniak, L., Garcia-Zuazaga, J., *Basal Cell Carcinoma: evidence-based medicine and review of treatment modalities*, *International Journal of Dermatology*, 2011; 50: p. 645-658.
10. Jaramillo-Ayerbe, F., *Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma*, *International Journal of Skin Dermatology*, 2000; 39: p. 223-229.

11. Alam, M., Ratner, D., *Cutaneous squamous-cell carcinoma*, New England Journal of Medicine, Março 2001; 344(13).
12. Firnhaber, J., *Diagnosis and Treatment of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma*, American Family Physician, Julho 2012; 86(2).
13. Schumack, S., *Non-surgical treatments for skin cancer*, Australian Prescriber, Fevereiro 2011; 34(1): p. 6-7.
14. Machado de Moraes et al., *Cryosurgical treatment of lentigo maligna*, Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2007; 6: p. 477-481.
15. Andrews, M., *Cryosurgery for Common Skin Conditions*, American Family Physician, Maio 2004; 69(10).
16. Samaniego, E., Redondo, P., *Lentigo Maligno*, Actas Dermofiliográficas, Outubro 2013; 104(9): p. 757 - 775.
17. Drake et al., *Guidelines of care for cryosurgery*, Journal of the American Academy of Dermatology, Outubro 1994; 31: p. 648-653.
18. Sinclair, R., Dawber, R., *Cryosurgery of malignant and premalignant diseases of the skin: A simple approach*, Australasian Journal of Dermatology, 1995; 36: p. 133-142.
19. Chiriac et al., *Basal cell carcinomas in elderly patients treated by cryotherapy*, Clinical Interventions in Ageing, 2013; 8: p. 341-345.
20. Bassukas et al., *Cryosurgery during topical imiquimod: a successful combination modality treatment for lentigo maligna*, International Journal of Dermatology, 2008; 47: p. 519-521.
21. Kuflik, E., Gage, A., *Cryosurgery for lentigo maligna*, Dermatologic Surgery, 1994; 31: p. 75-78.

22. Wang et al., *Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase II clinical trial*, British Journal of Dermatology, 2001; 144: p. 832-840.
23. Freiman, A., Bouganim, N., *History of Cryotherapy*, Dermatology Online Journal, 2005; 11(2).
24. Kuflik, E., *Cryosurgery Updated*, Journal of the American Academy of Dermatology, Dezembro 1994; 31(6).
25. Kuflik, E., Gage, A., *The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer*, Journal of the American Academy of Dermatology, Junho 1991; 24(6).
26. Almeida Gonçalves, J.C., *Fractional Surgery for Skin Cancer*, Dermatologic Surgery, 2009; 35(11).
27. Holt, P.J., Dawber, R., *Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery*, British Journal of Dermatology, 1988; 119(198): p. 231-240.
28. Keogh-Brown et al., *To freeze or not to freeze: a cost-effectiveness analysis of wart treatment*, British Journal of Dermatology, 2007; 156: p. 687-692.
29. Bahner, J., Bourdeaux, J.S., *Non-melanoma skin cancers: Photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac or what? Facts and controversies*, Clinics in Dermatology, 2013; 31: p. 792-798.
30. Clark, C., Furniss, M., Mackay-Wiggan, J., *Basal Cell Carcinoma: An Evidence Based Treatment Update*, American Journal of Clinical Dermatology, 2014; 15: p. 197-216.
31. Wong, C.S., Strange, R.C., Lear, J.T., *Clinical review: basal cell carcinoma*, BMJ, Outubro 2003; 327(4).

32. Walling, H., Fosko, S., Geraminejad, P., Whitaker, D., *Agressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis and management*, *Cancer and Metastasis Reviews*, 2004; 23: p. 389-402.
33. Kim, D., Tang, J., Ioannidis, J., *Network geometry shows evidence sequestration for medical vs. surgical practices: treatments for basal cell carcinoma*, *Journal of Clinical Epidemiology*, Janeiro 2014; 67: p. 391-400.
34. Dubas, L., Ingraffea, A., *Nonmelanoma Skin Cancer*, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2013; 21: p. 43-53.
35. Eskiizmir, G., Cingi, C., *Nonmelanoma Skin Cancer of the Head and Neck: Current Diagnosis and Treatment*, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2012; 20: p. 415-417.
36. Stulberg, D., Crandell, B., Fawcett, R. S., *Diagnosis and Treatment of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas*, *American Family Physician*, Outubro 2004; 70(8).
37. Akcam, T., Gubisch, W., *Nonmelanoma Skin Cancer of the Head and Neck*, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2012; 20: p. 455-471.
38. Peikert, J., Vidimos, A., *Prospective trial of curettage and cryosurgery in the management of non-facil, superficial and minimally invasive basal and squamous cell carcinoma*, *International Journal of Dermatology*, 2011; 50: p. 1135-1138.
39. Morton et al., *Comparison of Topical Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy with Cryotherapy or Fluorouracil for Treatment of Squamous Cell Carcinoma In Situ*, *Archives of Dermatological Research*, Junho 2006; 142.
40. Lansbury et al., *Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; 4.

41. Graham, G., Clark, L., *Statistical analysis in cryosurgery of skin cancer*, Clinical Dermatology, 1990; 8: p. 101-107.
42. Khokar et al., *Combined Surgery, Cryotherapy, and Mitomicin C for Recurrent Ocular Surface Squamous Neoplasia*, Cornea, 2002; 21(2): p. 189-191.
43. McKenna et al., *Lentigo Maligna/Lentigo Maligna Melanoma: Current State of Diagnosis and Treatment*, Dermatologic Surgery, 2006; 32: p. 493-504.
44. Situm, M., Bolanca, Z., Buljan, M., *Lentigo Maligna Melanoma: the Review*, Collegium Antropologicum, 2010; 34(2).
45. Stretch, J., Scolyer, R., *Surgical Strategies and Histopathological Issues in the Management of Lentigo Maligna*, Annals of Surgical Oncology, 2009; 16: p. 1456-1458.
46. Cohen, L., McCall, M., Zax, R., *Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma*, Dermatologic Surgery, 1998; 24: p. 673-677.
47. Rajpar, S., Marsden, J., *Imiquimod in the treatment of lentigo maligna*, British Journal of Dermatology, 2006; 155: p. 653-656.
48. Robinson, J., *Margin control for lentigo maligna*, Journal of the American Academy of Dermatology, 1994; 31: p. 79-84.
49. Collins et al., *Cryotherapy for Lentigo Maligna*, Clinical and Experimental Dermatology, 1991; 16: p. 433-435.
50. Bohler-Sommeregger et al., *Cryosurgery of lentigo maligna*, Plastic and Reconstructive Surgery, 1992; 90: p. 436-440.