

Crioterapia no tratamento do câncer: uma revisão

Cryotherapy in the treatment of cancer: a review

Crioterapia en el tratamiento del cáncer: una revisión

Recebido: 09/08/2022 | Revisado: 22/08/2022 | Aceito: 23/08/2022 | Publicado: 31/08/2022

Ricardo Guimarães Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9266-6840>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: ricardoamaral23@hotmail.com

Osmar Alves Nogueira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-2161>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: osmarn@academico.ufs.br

Manoelito Cardoso de Oliveira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4935-9885>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: manoelito1004@icloud.com

Melina Vieira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1869-259X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: melina.alves@live.com

Patrícia Severino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6527-6612>
Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Brasil
E-mail: pattypharma@gmail.com

Luciana Nalone Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5481-4355>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: luciana.nalone@hotmail.com

Resumo

Objetivo: avaliar a efetividade da crioterapia no tratamento do câncer. **Metodologia:** trata-se de um estudo de revisão que analisou artigos dos últimos 05 anos nas bases de dados Pubmed, Up to Date e Cochrane através de pesquisa bibliográfica ativa. **Resultados:** foram selecionados 09 estudos, incluindo ensaios clínicos e revisões sistemáticas. A crioterapia foi comparada a outros métodos como tratamento primário e em associação a outras técnicas, na abordagem de lesões malignas e pré-malignas. Observou-se equivalência em eficácia quando comparada a outros métodos de primeira linha, bem como taxas semelhantes de recorrência e efeitos adversos. Contudo, a crioterapia foi associada a resultados estéticos inferiores. Quando em associação, demonstrou-se maior tempo de sobrevivência em alguns estudos, mas maiores taxas de recorrência em outros. Na abordagem de lesões pré-malignas, os resultados foram semelhantes aos anteriores. **Conclusão:** apesar do seu grande potencial no tratamento do câncer, a crioterapia ainda carece de evidências maiores do seu uso na prática clínica, necessitando de mais estudos bem estruturados.

Palavras-chave: Crioterapia; Câncer; Terapêutica.

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cancer. **Methodology:** this is a review study that analyzed articles from the last 05 years in Pubmed, Up to Date and Cochrane databases through active bibliographic research. **Results:** 09 studies were selected, including clinical trials and systematic reviews. Cryotherapy was compared to other methods as primary treatment and in association with other techniques, in the management of malignant and pre-malignant lesions. Equivalence was observed in efficacy when compared to other first-line methods, as well as similar rates of recurrence and adverse effects. However, cryotherapy was associated with inferior esthetic results. When in association, longer survival time was demonstrated in some studies, but higher recurrence rates in others. In the approach of pre-malignant lesions, the results were similar to the previous ones. **Conclusion:** despite its great potential in the treatment of cancer, cryotherapy still lacks greater evidence of its use in clinical practice, requiring more well-structured studies.

Keywords: Cryotherapy; Cancer; Therapy.

Resumen

Objetivo: evaluar la efectividad de la crioterapia en el tratamiento del cáncer. **Metodología:** se trata de un estudio de revisión que analizó artículos de los últimos 05 años en las bases de datos Pubmed, Up to Date y Cochrane a través de

una investigación bibliográfica activa. *Resultados:* Se seleccionaron 09 estudios, entre ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. La crioterapia se comparó con otros métodos como tratamiento primario y en asociación con otras técnicas, en el manejo de lesiones malignas y premalignas. Se observó equivalencia en eficacia en comparación con otros métodos de primera línea, así como tasas similares de recurrencia y efectos adversos. Sin embargo, la crioterapia se asoció con resultados estéticos inferiores. Cuando se asociaron, se demostró un tiempo de supervivencia más prolongado en algunos estudios, pero tasas de recurrencia más altas en otros. En el abordaje de las lesiones premalignas los resultados fueron similares a los anteriores. *Conclusión:* a pesar de su gran potencial en el tratamiento del cáncer, la crioterapia aún carece de mayor evidencia de su uso en la práctica clínica, lo que requiere estudios más bien estructurados.

Palabras clave: Crioterapia; Cáncer; Terapia.

1. Introdução

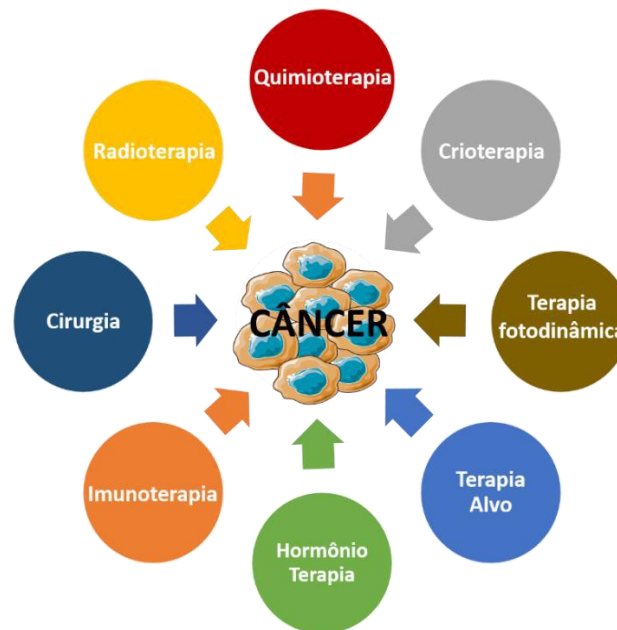
O tratamento contra o câncer está em crescente evolução, na tentativa de minimizar números alarmantes de mortes devido a doença. Avanços em algumas áreas mostram mudanças de paradigmas, estabelecendo inovações tecnológicas e novos padrões de cuidados. Atualmente, pacientes com câncer são submetidos a tratamentos sistêmicos ou locais. O tratamento sistêmico consiste na utilização de quimioterapia, agentes antiangiogênicos, hormônioterapia, terapia alvo ou imunoterapia. A terapia local consiste na utilização de procedimentos cirúrgicos, radioterapia, terapia fotodinâmica ou crioterapia (**Figura 1**) (Burney & Al-Moundhri, 2008; Palumbo *et al.*, 2013; Ferlay *et al.*, 2015; Ge *et al.*, 2017).

Devido a heterogeneidade tumoral apresentada por uma diversidade de cânceres, a seleção de um agente terapêutico globalmente eficaz é complicada mesmo no cenário mais simples de um câncer ativo. Essas observações sustentam a noção de que as abordagens terapêuticas devem ser tão multidimensionais quanto os cânceres que elas são projetadas para superar. As estratégias de combinação antecipada que abordam a população de células malignas dominantes sensíveis a drogas e outros subclones resistentes pré-existentes mostram-se como uma promessa inicial em estudos pré-clínicos, embora as células tolerantes a drogas possam, até então, continuar a desenvolver-se e dar origem a resistência. Como tal, as gerações de tratamentos contra o câncer devem visar erradicar a heterogeneidade e abordar o estado da doença residual. Com base na compreensão atual da evolução da resistência e dos fundamentos do estado de tolerância das drogas, as terapias combinadas, incluindo combinações de terapias sistêmicas e locais, podem apresentar maior nível de sucesso (Dagogo-Jack & Shaw, 2017).

Há evidências clínicas e científicas que apoiam o crescente uso dessas terapias combinadas para vários tipos de cânceres, mas muitos dos mecanismos pelas quais essas modalidades são sinérgicas não são totalmente compreendidos, mesmo sendo responsáveis por aumento da sobrevida e redução de efeitos colaterais em pacientes acometidos pela doença (Ramakrishnan & Gabrilovich, 2013; Chajon *et al.*, 2017). As associações clínicas mais tradicionais fazem utilização da combinação entre cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Entretanto, estudos recentes vêm demonstrando os benefícios da associação de métodos tradicionais com tratamentos mais recentes, como, por exemplo: quimioterapia e imunoterapia (Ramakrishnan & Gabrilovich, 2013), quimioterapia e terapia fotodinâmica (Luo *et al.*, 2017), radioterapia e imunoterapia (Chajon *et al.*, 2017), radioterapia e terapia fotodinâmica, cirurgia e terapia fotodinâmica (Lucena *et al.*, 2015), e cirurgia e imunoterapia (Wang *et al.*, 2016).

Sendo assim, diante de tantas evidências, esse estudo objetiva avaliar a efetividade da crioterapia nas suas diversas aplicações no tratamento do câncer, seja de forma isolada ou combinada.

Figura 1: Representação de modalidades de tratamento contra o câncer.



Fonte: Autoria própria.

Comentário: Na figura acima estão colocadas as principais modalidades terapêuticas voltadas ao tratamento do câncer, que podem ser utilizadas de forma isolada ou em associações.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses (PRISMA) (PAGE et al., 2021), na qual norteou os critérios de elegibilidade, estratégias de busca, processo de seleção e coleta de dados, métodos de síntese e seleção de estudos.

Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade:

A pesquisa bibliográfica ativa foi utilizada como estratégia para formular a pergunta norteadora de pesquisa. Portanto, o estudo teve como questionamento: “O uso da crioterapia no tratamento para o câncer é efetivo?”. Os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção dos estudos foram: (1) responder à pergunta norteadora; (2) publicação ocorrida nos últimos 05 anos; (3) ser revisão sistemática, revisão da literatura, meta-análise, ensaio clínico ou ensaio clínico controlado e randomizado.

A pesquisa de revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados Up to Date, PubMed e Cochrane entre abril e maio de 2022, sem restrição à linguagem e com restrição de tempo para publicação (últimos 05 anos), com a utilização dos seguintes descritores: “cryotherapy” AND “cancer”.

Dois revisores autônomos (O.A.N.J e M.C.O.N.) examinaram independentemente todos os títulos e resumos recuperados pelas pesquisas para identificar estudos potencialmente elegíveis. Qualquer registro considerado potencialmente elegível por pelo menos um dos revisores foi recuperado na íntegra e avaliado por ambos os revisores em relação aos critérios de inclusão e exclusão. Um terceiro revisor (R.G.A) resolveu quaisquer divergências.

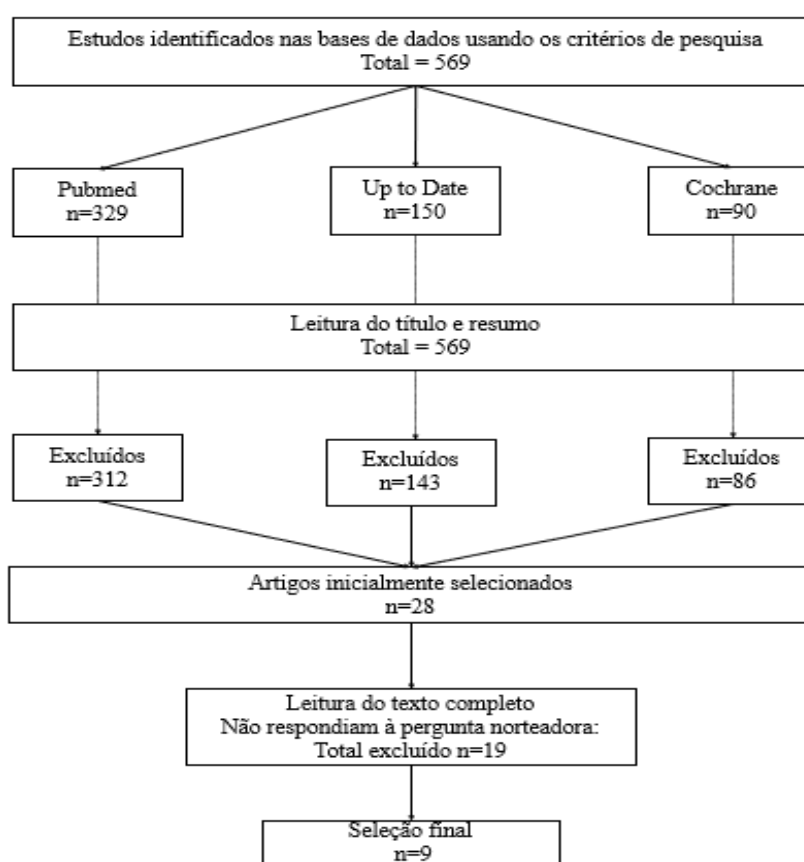
3. Resultados

Seleção dos estudos:

Os artigos foram avaliados de forma independente para a seleção dos estudos relevantes. Os estudos relevantes foram lidos na íntegra e, com base nos critérios pré-estabelecidos, foram selecionados para constituir o estudo. Após aplicação do filtro de tempo e tipo de estudo foram localizados 329 artigos na Pubmed, 150 artigos no Up to Date e 90 artigos na Cochrane.

Após leitura do título e resumo foram selecionados apenas 17 artigos da Pubmed, 07 artigos do Up to Date e 04 artigos da Cochrane. Após uma leitura do texto completo, foram excluídos 19 estudos, pois não respondiam adequadamente à questão norteadora. Somente 07 publicações da Pubmed, 01 da Up to Date e 01 da Cochrane preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão bibliográfica. O fluxograma de seleção dos artigos encontra-se na Figura 2.

Figura 2: Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

Comentário: Como demonstrado na figura, a seleção dos artigos passou por processos de seleção que envolveram a leitura minuciosa dos títulos e resumos, e, após essa seleção inicial, do texto completo dos artigos restantes, chegando à seleção final de 09 artigos.

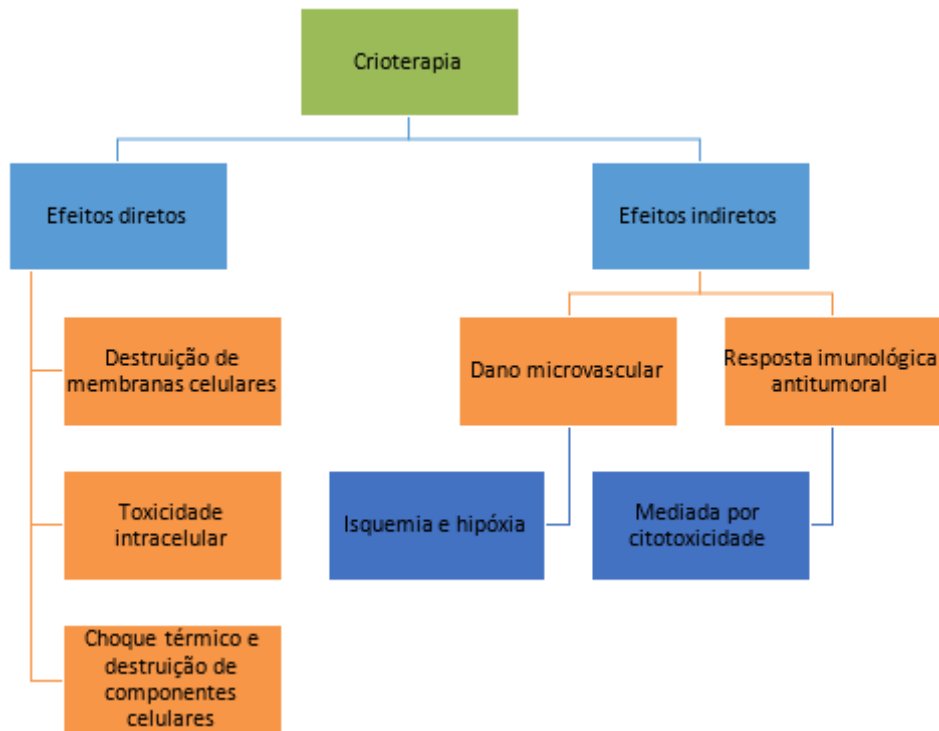
Crioterapia:

A crioterapia consiste na utilização de baixas temperaturas no tecido afetado, com ciclos de congelamento e descongelamento lento, que visam a eliminação das células tumorais. (Yang *et al.*, 2018). Seu uso no tratamento de neoplasias malignas e pré-malignas tem sido abordado em alguns estudos nos últimos anos, a fim de traçar um perfil de viabilidade na

prática clínica. Desse modo, tem sido investigado o seu desempenho em comparação a outras formas de tratamento, a sua associação a outros métodos, bem como seu papel na erradicação de lesões pré-malignas.

O mecanismo envolvido nessa terapia baseia-se na destruição das células através do dano físico, causado pelos ciclos de congelamento e descongelamento. Conseqüentemente, ocorre a formação de cristais de gelo, que comprometem a integridade da membrana celular e alteram componentes celulares, como proteínas e enzimas, fato que provoca desestabilidade celular e alterações metabólicas, tendo como consequência a morte celular. Além disso, o dano celular causado promove dano microvascular aos vasos que realizam o suprimento de oxigênio e nutrientes para as células tumorais, o que provoca hipóxia e isquemia celular naquela região. É possível observar ainda um aumento da resposta imunológica local em razão do dano gerado, promovendo melhoria da resposta antitumoral, o que permite a saída de um estado de imunossupressão causado pelas células tumorais e favorece a eliminação dessas células por meio da resposta mediada por citotoxicidade (linfócitos T CD8+ e células NK) (Yu *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2018). Os mecanismos envolvidos no tratamento por crioterapia encontram-se expressos de maneira simplificada na Figura 3.

Figura 3: Organograma dos mecanismos antitumorais associados ao tratamento por crioterapia.



Fonte: Autoria própria.

Comentário: Os efeitos gerados podem ser de origem direta, ao afetar as células no local tratado e gerar morte celular por mecanismos diversos, ou podem ser observados efeitos indiretos, através do dano microvascular associado à redução do suprimento de oxigênio e nutrientes para as células tumorais, além do aumento da resposta imunológica local.

A utilização de baixas temperaturas com finalidade terapêutica é uma prática já realizada desde 2500 a 3000 anos a. C. pelos egípcios, com a finalidade de tratar quadros inflamatórios (Cooper & Dawber, 2001; Korpan, 2007). No século 5 a.C. a medicina grega já compreendia os danos teciduais gerados pelas baixas temperaturas e reconhecia algumas aplicações terapêuticas para técnicas que faziam uso de materiais resfriados. Somente no século 19 o médico inglês James Arnott passou a

utilizar o frio para tratamento de doenças como câncer de mama, câncer uterino e alguns cânceres de pele, lançando mão de soluções salinas em temperaturas de -18°C a -24°C . A partir deste ponto foram desenvolvidas novas estratégias e ferramentas de criocirurgia, especialmente quanto a busca de novos agentes criogênicos. Outros médicos contemporâneos à James Arnott realizaram novas observações e perceberam diminuição da inflamação e da produção de pus em traumas tratados com o frio, além das descobertas do dióxido de carbono sólido como importante criogênico, do oxigênio líquido e de outros aprimoramentos (Cooper & Dawber, 2001; Freiman & Bouganim, 2005).

A crioterapia moderna dispõe de novas ferramentas e técnicas, como a utilização de nitrogênio líquido, capaz de alcançar -196°C , cujo uso teve início após a segunda guerra mundial (Freiman & Bouganim, 2005). Os avanços na criocirurgia foram direcionados principalmente para o tratamento de doenças de próstata, doenças oftalmológicas, neoplasias intraepiteliais cervicais, lesões de pele, tumores ósseos e outros. Nesse período, compreendido entre 1960 e os dias atuais, diversos avanços foram possíveis, incluindo a compreensão acerca dos mecanismos envolvidos nesse tratamento. O dermatologista Rodney Dawber foi o primeiro a investigar os mecanismos de dano envolvidos no tratamento a baixas temperaturas, o que forneceu as bases para a compreensão e aperfeiçoamento de técnicas de crioterapia (Korpan, 2007)

Em 1980, o médico Nikolai Korpan abriu caminhos para a utilização da crioterapia na oncologia. Ele e sua equipe descreveram os princípios fundamentais para a utilização da crioterapia no tratamento de tumores, como a dinâmica dos procedimentos e ciclos de temperaturas, por exemplo. Tais estudos foram o ponto inicial da crioterapia na oncologia moderna, pois forneceram a compreensão básica sobre os mecanismos envolvidos nos procedimentos e os requisitos técnicos para a realização dos mesmos (Korpan, 2007).

Atualmente a criocirurgia é utilizada no tratamento de tumores em diversos órgãos, como fígado, pâncreas, reto, pele, mamas, próstata, uretra, cavidade oral, ossos, rins e cérebro. O intenso avanço da crioterapia, bem como sua grande aplicação, se deve ao desenvolvimento da criotecnologia, com a produção de equipamentos cirúrgicos mais eficientes e com materiais melhores (Korpan, 2007).

A crioblação é uma das técnicas cirúrgicas baseadas em crioterapia. Trata-se de uma cirurgia minimamente invasiva, sem necessidade de uma grande área de incisão, o que representa menor tempo de recuperação pós-operatória, menor risco de infecções e mais conforto ao paciente. Estudos atuais têm demonstrado que, em determinadas situações e em alguns grupos de pacientes, a crioblação está associada a menor morbidade em comparação com técnicas cirúrgicas de remoção parcial ou total de órgãos afetados por tumores. O custo necessário para realização destes procedimentos também é menor, visto que procedimentos cirúrgicos invasivos, além de mais onerosos, requerem um maior período de cuidados pós-operatórios. (Rai *et al.*, 2017).

Atualmente, a crioterapia serve tanto como uma terapia de suporte, visando minimizar os danos gerados pela utilização de outros tratamentos oncológicos, principalmente a quimioterapia, quanto como terapia efetiva para eliminação de lesões e tumores, de maneira isolada ou em associação a outros tratamentos (Svanberg *et al.*, 2012; Kadakia *et al.*, 2014)

Estudos realizados no último ano têm demonstrado as diversas aplicações da crioterapia na oncologia. Em um estudo de coorte, realizado por Shaw *et al.* (2017), observou-se um efeito positivo da associação da crioterapia com o tratamento utilizando imiquimode em casos de neoplasia intraepitelial peniana. Para o tratamento de tumores renais, a utilização da crioblação tem se mostrado como uma alternativa à nefrectomia parcial, consideradas as vantagens anteriormente apresentadas (Aboumarzouk *et al.*, 2017).

Outros tumores também tratados incluem lesões observadas no esôfago de Barrett, com ou sem displasia, ou mesmo em casos de adenocarcinoma intramucoso, com sucesso nesse tratamento (Suchniak-Mussari *et al.*, 2017). A crioterapia também tem sido aplicada como método preventivo de câncer de colo uterino, impedindo a progressão de lesões de baixo grau para lesões de alto grau e câncer cervical (Jahic *et al.*, 2017).

Nos casos de câncer de próstata, a crioterapia associada à ultrassonografia focal tem se mostrado uma abordagem mais promissora do que as cirurgias convencionais, pois está associada a menor risco de desenvolvimento de incontinência urinária, em comparação a outras abordagens cirúrgicas (Chang *et al.*, 2017).

Crioterapia comparada a outros métodos de ablação e sua utilização em primeira linha:

A crioterapia constitui um método de ablação com potencial para uso em algumas condições clínicas de diferentes tipos de cânceres. Atualmente, vários estudos se dispõem a investigar sua eficácia e segurança nesses pacientes.

Para compreender o papel da crioterapia no câncer de próstata, um artigo incluiu uma análise em 02 estudos clínicos randomizados para estabelecer um parâmetro comparativo entre a eficácia da radioterapia por feixe externo e a crioterapia. Nesse sentido, foi investigada resistência ao tratamento em ambos os métodos, através de critérios como análise de ascensão dos níveis de antígenos prostáticos específicos, evidência de progressão da doença em radiografia ou ineficácia do tratamento. Os resultados obtidos mostraram que, a partir de 36 meses do tratamento, 29% dos pacientes que receberam radioterapia tiveram biópsia positiva, contra 8% dos que receberam crioterapia, com evidente menor incidência. Em contrapartida, um estudo menor incluído evidenciou que o intervalo livre de doença bioquimicamente determinado foi maior para a radioterapia (Pisters & Spiess, 2022).

Paralelamente, uma revisão sistemática incluiu ensaios randomizados e controlados a respeito do uso da crioterapia em carcinoma basocelular de diferentes tipos. Um desses estudos comparou a eficácia da terapia fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico e a crioterapia em técnica spray para lesões superficiais e nodulares do carcinoma basocelular. Entre os pacientes que receberam a terapia fotodinâmica, 30% necessitaram repetir a terapia, enquanto na crioterapia a repetição só foi necessária em 8%. Outro estudo randomizado incluso na revisão evidenciou taxas de responsividade ao tratamento muito próximas para ambas as técnicas, assim como equivalência em taxas de recorrência e efeitos adversos. Em contrapartida, houve evidência de maior número de casos de recorrência do carcinoma basocelular em pacientes tratados com crioterapia (39%) em comparação à radioterapia (4%). Ademais, todos os estudos indicaram melhor efeito cosmético para a radioterapia e terapia fotodinâmica, comparadas à crioterapia (Tchanque-Fossuo & Eisen, 2018).

De forma semelhante, foi encontrada outra revisão sistemática, a qual incluiu apenas 01 estudo randomizado, trata-se de uma comparação entre as cirurgias convencionais em relação à crioterapia e seu desempenho no câncer de fígado de origem metastática. Foram incluídos 123 pacientes com neoplasia hepática de origem metastática, independentemente da localização do seu tumor primário, sendo que 60 participantes receberam cirurgia convencional e 63 receberam crioterapia. Estes últimos foram submetidos ao congelamento do tecido tumoral por liberação de argônio ou nitrogênio líquido através de criossonda. Em análise, foi observada uma maior taxa de mortalidade em 10 anos para o grupo tratado com outras técnicas de ablação (92%), enquanto na crioterapia essa taxa alcançou 81%. Em relação a taxa de recorrência, apesar dos valores altos, foi menor, em 10 anos, para a crioterapia, com 86% de recorrência, contra 95% para a cirurgia convencional. Ademais, não houve divergências entre os métodos para os efeitos adversos. O antígeno carcinoembrionário alcançou menores valores para a crioterapia e reduziu a valores normais de forma mais rápida no mesmo grupo. Ao aferir a resposta ao tratamento em termos de nível do antígeno carcinoembrionário, foi alcançada uma resposta de 69% entre os participantes do estudo (Bala *et al.*, 2021).

Uma outra revisão sistemática se dispôs a investigar a eficácia e segurança da crioterapia como opção para o tratamento de tumores desmóides extra-abdominais. Tumores desmóides são neoplasias localmente invasivas. Essa avaliação foi feita através de critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos modificados (mRECIST) e não modificados (RECIST). Ao analisar o volume lesional total ou volume tumoral viável em 6 meses, foi percebida uma redução de 44,2% a 65,6% para a crioterapia e 6,8 a 73,5% para métodos curativos. A redução em 12 meses foi de 80% no primeiro grupo e variou entre 56% e 66% no segundo grupo. A taxa estimada de não progressão da doença foi de 85,8% para a crioterapia. Ao analisar

outros métodos avaliados em outros estudos da revisão percebeu-se de 70 a 93% de controle da doença para a radioterapia e de 50 a 70% para a quimioterapia. Entre os principais efeitos adversos observados no estudo estavam lesões nervosas, principalmente do nervo perineal, rabdomiólise e necrose de pele (Vora *et al.*, 2021).

Crioterapia em associação com outras formas de tratamento:

A terapia combinada, em alguns casos, é uma estratégia promissora e eficiente na erradicação de lesões do câncer. Tendo em vista os benefícios da associação das técnicas, a crioterapia pode ser empregada como componente dessas combinações.

Os inibidores de checkpoint imunológico têm sido empregados no tratamento do câncer nos últimos anos. Alguns estudos randomizados e controlados testaram a eficácia e segurança da terapia combinada (inibidores de checkpoint imunológico e crioterapia) para o câncer de mama. Durante o estudo foi avaliada a crioablação associada com a administração de ipilimumab intravenoso à 10 mg/kg em uma única dose. Foi possível observar um efeito imunológico local e sistêmico benéfico (Ho *et al.*, 2021).

Dois ensaios clínicos randomizados testaram a eficácia da associação da curetagem com crioterapia e compararam com a cirurgia excisional no tratamento do carcinoma basocelular. No primeiro ensaio, enquanto no grupo que foi tratado cirurgicamente não houve casos de recorrência, naqueles tratados com crioterapia associada a curetagem ocorreram 03 casos, entre os 96 pacientes avaliados. No segundo ensaio, entre 88 pacientes acompanhados, 19,6% do grupo que realizou crioterapia em combinação com curetagem apresentou recorrência, enquanto apenas 8% dos que aderiram à cirurgia excisional mostraram recorrência da doença. Em ambos os estudos a cirurgia exibiu efeitos cosméticos superiores e o principal efeito adverso foi infecção secundária (Tchanque-Fossuo & Eisen, 2018).

Outros estudos demonstraram a propriedade da crioterapia associada à imunoterapia para reduzir metástases distantes no câncer pancreático de estágio IV. Nesse sentido, um ensaio clínico trouxe a capacidade dessa combinação em estender o tempo de vida de pacientes com câncer pancreático avançado. Ao comparar um grupo tratado com crioterapia isolada, em relação à combinação de crioterapia e imunoterapia, o tempo médio de sobrevida aumentou de 7 para 13 meses, respectivamente (Abdo *et al.*, 2018).

Crioterapia em lesões neoplásicas pré-malignas:

Além de seu potencial papel no tratamento primário ou associado, para neoplasias estabelecidas, a crioterapia também pode ser utilizada na prevenção, através da erradicação das principais lesões precursoras de alguns tipos de neoplasias. O adenocarcinoma esofágico constitui uma neoplasia que apresenta como lesão precursora um epitélio esofágico escamoso, com transformação metaplásica para um epitélio colunar, o esôfago de Barret. Atualmente, a intervenção de primeira escolha para a reversão do esôfago de Barret é a ablação por radiofrequência. No entanto, a crioterapia tem sido investigada como método de tratamento alternativo em alguns estudos (Basu *et al.*, 2018; Hamade *et al.*, 2019; Diansani *et al.*, 2020).

A fim de avaliar a eficácia da crioterapia como método de ablação primário no esôfago de Barret, foram usados como critérios a erradicação completa de displasias, metaplasias ou mesmo neoplasias em pacientes com displasia grave ou câncer intramucoso em um estudo de revisões sistemáticas de meta-análises. Conduzidos nos Estados Unidos, todos os estudos foram observacionais e retrospectivos. Segundo as evidências, 69,7% dos pacientes alcançaram a erradicação completa da metaplasia, 90,6% das displasias e 97,9% das neoplasias após a ablação por crioterapia. Os efeitos adversos foram de estenose esofágica em 4,9% dos participantes e sangramento em 1% deles (Hamade *et al.*, 2019).

A queratose actínica é uma das lesões pré-cancerosas mais comuns, surge em decorrência da exposição solar e pode evoluir para o carcinoma espinocelular. Nesse sentido, um ensaio randomizado comparou a eficácia da crioterapia em relação à

ablação à laser com CO₂. Os dados obtidos foram: 71,6% de resposta completa ao tratamento e 66,8% de estabilidade no período de 1 ano com crioterapia, contra 65,3% de resposta completa e 37% de estabilidade para a ablação à laser. Paralelamente, ao comparar a crioterapia com o tratamento com imiquimod à 5% administrado 3 vezes por semana durante 16 semanas, foi demonstrada uma maior eficácia da crioterapia na erradicação completa da queratose actínica, porém houve mais efeitos adversos. Além disso, a combinação da crioterapia com imiquimod à 5% mostrou-se viável para lesões de campo moderado (Dianzani *et al.*, 2020).

Outro estudo buscou avaliar a efetividade da crioterapia na erradicação de lesões cervicais pré-malignas. Foi feita uma meta-análise com 11 ensaios randomizados e controlados. Avaliados os dados, foi obtida uma taxa de cura de 92% para neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e de 85% para neoplasia intraepitelial cervical grau 3 tratadas com crioterapia. No Peru, uma outra pesquisa sugeriu uma taxa de cura de 70%. Como ponto negativo, a crioterapia apresentou mais casos de recorrência, quando comparada à excisão eletrocirúrgica de loop, porém menos efeitos adversos como hemorragia, complicações obstétricas e parto pré-termo (Basu *et al.*, 2018).

4. Discussão

A crioterapia foi comparada a outros métodos para o tratamento de algumas neoplasias, como câncer de próstata, carcinoma basocelular, câncer de fígado e tumores desmóides. Ao analisar os dados, é possível observar uma equivalência entre a eficácia da crioterapia e outros métodos de primeira linha, já que foram observadas taxas muito próximas, ou mesmo maiores, de resposta ao tratamento e menor, ou semelhante, porcentagem de recorrência na maior parte dos estudos, com algumas exceções. Também houve um perfil de efeitos adversos semelhantes entre as técnicas, porém a crioterapia tem sido associada a um resultado cosmético inferior às outras alternativas na maior parte dos estudos (Tchanque-Fossuo & Eisen, 2018; Bala *et al.*, 2021; Vora *et al.*, 2021; Pisters & Spiess, 2022).

Entretanto, apesar dos resultados animadores, não foi possível estabelecer um nível adequado de evidência científica suficiente para embasar a eficácia e segurança da crioterapia para o tratamento do câncer, principalmente, em relação às outras técnicas. Isso se deve ao fato de haver um número insuficiente de ensaios randomizados e controlados para cada tipo de neoplasia. Além disso, muitos dos artigos disponíveis, incluindo os selecionados, possuem risco de apresentarem vieses científicos, já que algumas informações não são apresentadas com clareza, como o valor-p, e, quando apresentadas, tem um valor reduzido. Dessa forma, é necessário um maior número de estudos randomizados e controlados para viabilizar uma relação de causa e efeito comparativa (Tchanque-Fossuo & Eisen, 2018; Bala *et al.*, 2021; Vora *et al.*, 2021; Pisters & Spiess, 2022).

Ao serem avaliadas associações de métodos para o tratamento de câncer incluindo a crioterapia, foi possível estabelecer algumas considerações. Ao ser investigada a combinação da curetagem com a crioterapia em comparação à cirurgia excisional no carcinoma basocelular, foi perceptível uma maior taxa de resolução dos pacientes no segundo grupo, já que o grupo tratado com crioterapia apresentou uma maior taxa de recorrência. Em contrapartida, a associação da crioterapia com a imunoterapia em outros tipos de câncer demonstrou resultados animadores, pois houve aumento no tempo de sobrevida em pacientes em estágio IV de câncer pancreático, além de resultados semelhantes aos de primeira linha no câncer de mama (Abdo *et al.*, 2018; Tchanque-Fossuo & Eisen, 2018; Ho *et al.*, 2021).

Ademais, a crioterapia mostrou resultados positivos na erradicação de lesões pré-malignas como as lesões do esôfago de Barrett, queratose actínica e neoplasia intraepitelial cervical. Apesar do baixo nível de evidência, a maioria dos estudos indicaram resultados próximos às técnicas de primeira linha, exceto pela lesão intraepitelial cervical que mostrou um maior número de recorrências quando comparada à excisão eletrocirúrgica de loop. No entanto, a própria Organização Mundial da

Saúde, indica o uso da crioterapia para as lesões intraepiteliais cervicais em países em desenvolvimento, com limitações de recursos (Basu *et al.*, 2018; Hamade *et al.*, 2019; Dianzani *et al.*, 2020).

5. Conclusão

A crioterapia apresenta um potencial de desempenho significativo no tratamento do câncer. No entanto, apesar de promissora, não foi possível alcançar uma evidência significativa da sua utilização na prática clínica. Portanto, faz-se necessário um maior número de ensaios clínicos randomizados e controlados disponíveis para servir de parâmetro comparativo e diminuir a chance de vieses científico com omissão de dados como o valor-p. Em contrapartida, a crioterapia pode já constituir uma alternativa, em alguns tipos de câncer, para países em desenvolvimento com recursos insuficientes para implementar tratamentos de primeira linha, inclusive com recomendação da Organização Mundial da Saúde nesses casos, como exemplificado para as lesões intraepiteliais cervicais.

Referências

- Aboumarzouk, O. M., Ismail, M., Breen, D. J., Van Strijen, M., Garnon, J., Lagerveld, B., Nielsen, T. K., & Keeley, F. X. (2018). Laparoscopic vs Percutaneous Cryotherapy for Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Endourology*, 32(3), 177–183. <https://doi.org/10.1089/end.2017.0791>
- Abdo, J., Cornell, D. L., Mittal, S. K., & Agrawal, D. K. (2018). Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers. *Frontiers in Oncology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00085>
- Bala, M. M., Riemsma, R. P., Wolff, R., Pedziwiatr, M., Mitus, J. W., Storman, D., Swierz, M. J., & Kleijnen, J. (2019). Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009058.pub3>
- Basu, P., Taghavi, K., Hu, S.-Y., Mogri, S., & Joshi, S. (2018). Management of cervical premalignant lesions. *Current Problems in Cancer*, 42(2), 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.01.010>
- Burney, I. A., & Al-Moundhri, M. S. (2008). Major Advances in the Treatment of Cancer: What does a Non-Oncologist need to know? *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 8(2), 137–148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074830/>
- Chajon, E., Castelli, J., Marsiglia, H., & De Crevoisier, R. (2017). The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: A promising but not simple partnership. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 111, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.017>
- Chang, D., Madden-Fuentes, R. J., & Peterson, A. C. (2017). Voiding Dysfunction, Incontinence, and Erectile Dysfunction Following High-Intensity Focus Ultrasound and Focal Cryotherapy in Treatment of Prostate Cancer. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 12(4), 285–290. <https://doi.org/10.1007/s11884-017-0435-2>
- Cooper, S. M., & Dawber, R. P. (2001). The history of cryosurgery. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(4), 196–201. <https://doi.org/10.1177/014107680109400416>
- Dagogo-Jack, I., & Shaw, A. T. (2017). Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(2), 81–94. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
- Dianzani, C., Conforti, C., Giuffrida, R., Corneli, P., Meo, N., Farinazzo, E., Moret, A., Magaton Rizzi, G., & Zalaudek, I. (2020). Current therapies for actinic keratosis. *International Journal of Dermatology*, 59(6), 677–684. <https://doi.org/10.1111/ijd.14767>
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D., & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Freiman, A., & Bouganim, N. (2005). History of cryotherapy. *Dermatology Online Journal*, 11(2), 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150217/>
- Ge, C., Li, R., Song, X., & Qin, S. (2017). Advances in evidence-based cancer adoptive cell therapy. *Chinese Clinical Oncology*, 6(2), 18–18. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.07>
- Hamade, N., Desai, M., Thoguluva Chandrasekar, V., Chalhoub, J., Patel, M., Duvvuri, A., Gorrepati, V. S., Jegadeesan, R., Choudhary, A., Sathyamurthy, A., Rai, T., Gupta, N., & Sharma, P. (2019). Efficacy of cryotherapy as first line therapy in patients with Barrett's neoplasia: a systematic review and pooled analysis. *Diseases of the Esophagus*, 32(11). <https://doi.org/10.1093/dote/doz040>
- Ho, A. Y., Tabrizi, S., Dunn, S. A., & McArthur, H. L. (2021). Current advances in immune checkpoint inhibitor combinations with radiation therapy or cryotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 191(2), 229–241. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06408-z>
- Jahic, M., Jahic, E., Mulavdic, M., & Hadzimehmedovic, A. (2017). Difference Between Cryotherapy and Follow Up Low Grade Squamous Lesion of Cervix Uteri. *Medical Archives*, 71(4), 280. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.280-283>

- Kadakia, K. C., Rozell, S. A., Butala, A. A., & Loprinzi, C. L. (2014). Supportive Cryotherapy: A Review From Head to Toe. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(6), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.07.014>
- Korpan, N. N. (2007). A History of Cryosurgery: Its Development and Future. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(2), 314–324. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.11.006>
- Pisters, L., & Spiess, P. (2022, April 15). *Cryotherapy and other ablative techniques for the initial treatment of prostate cancer* (N. Vogelzang, W. R. Lee, & J. Richie, Eds.) [Review of *Cryotherapy and other ablative techniques for the initial treatment of prostate cancer*]. Up to Date; Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/cryotherapy-and-other-ablative-techniques-for-the-initial-treatment-of-prostate-cancer>
- Lucena, S., Salazar, N., Gracia-Cazaña, T., Zamarrón, A., González, S., Juarranz, Á., & Gilaberte, Y. (2015). Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 25912–25933. <https://doi.org/10.3390/ijms161025912>
- Luo, D., Carter, K. A., Miranda, D., & Lovell, J. F. (2016). Chemophotherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors. *Advanced Science*, 4(1), 1600106. <https://doi.org/10.1002/advs.201600106>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Lahu, M. M., Li, T., Loder, W. E., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L., Stewart, L., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2020). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Research Methods and Reporting*, 71, 1-9. <http://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palumbo, M. O., Kavan, P., Miller, W. H., Panasci, L., Assouline, S., Johnson, N., Cohen, V., Patenaude, F., Pollak, M., Jagoe, R. T., & Batist, G. (2013). Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00057>
- Rai, B. P., Jones, P., Tait, C., Amitharaj, R., Gowda, R., Bhatti, A., Adshad, J., & Somani, B. (2018). Is Cryotherapy a Genuine Rival to Robotic-assisted Partial Nephrectomy in the Management of Suspected Renal Malignancy? A Systematic Review and Meta-analysis. *Urology*, 118, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.09.008>
- Ramakrishnan, R., & Gabrilovich, D. I. (2013). Novel mechanism of synergistic effects of conventional chemotherapy and immune therapy of cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 62(3), 405–410. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1390-6>
- Shaw, K. S., Nguyen, G. H., Lacouture, M., & Deng, L. (2017). Combination of imiquimod with cryotherapy in the treatment of penile intraepithelial neoplasia. *JAAD Case Reports*, 3(6), 546–549. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.07.018>
- Suchniak-Mussari, K., Dye, C. E., Moyer, M. T., Mathew, A., McGarrity, T. J., Gagliardi, E. M., Maranki, J. L., & Levenick, J. M. (2017). Efficacy and safety of liquid nitrogen cryotherapy for treatment of Barrett's esophagus. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 9(9), 480. <https://doi.org/10.4253/wjge.v9.i9.480>
- Svanberg, A., Öhm, K., & Birgegård, G. (2012). Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation shows no safety concerns. *European Journal of Cancer Care*, 21(6), 822–828. <https://doi.org/10.1111/ecc.12009>
- Tchanque-Fossuo, C. N., & Eisen, D. B. (2018). A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. *Dermatology Online Journal*, 24(11). <https://doi.org/10.5070/d32411042000>
- Vora, B. M. K., Munk, P. L., Somasundaram, N., Ouellette, H. A., Mallinson, P. I., Sheikh, A., Abdul Kadir, H., Tan, T. J., & Yan, Y. Y. (2021). Cryotherapy in extra-abdominal desmoid tumors: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(12), e0261657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261657>
- Wang, H., Liu, A., Bo, W., Feng, X., Hu, Y., Tian, L., Zhang, H., & Tang, X. (2016). Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 48(11), 1275–1282. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.010>
- Yang, Y., Han, L., He, Z., Li, X., Yang, S., Yang, J., Zhang, Y., Li, D., Yang, Y., & Yang, Z. (2018). Advances in limb salvage treatment of osteosarcoma. *Journal of Bone Oncology*, 10, 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.11.005>
- Yu, C.-H., Lin, H.-P., Cheng, S.-J., Sun, A., & Chen, H.-M. (2014). Cryotherapy for oral precancers and cancers. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113(5), 272–277. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.01.014>