



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Efeito da crioterapia na prevenção da recidiva da neoplasia escamosa da superfície ocular

Fabício Oliveira Prates

Salvador (Bahia)
Março, 2016

Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Biblioteca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

P912 Prates, Fabrício Oliveira.

Efeito da crioterapia na prevenção da recidiva da neoplasia escamosa da superfície ocular / Fabrício Oliveira Prates. – 2016.

53 fl.; il.

Orientador: Eduardo Ferrari Marback.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Crioterapia. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Recidiva. I. Marback, Eduardo Ferrari. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Efeito da crioterapia na prevenção da recidiva da neoplasia escamosa da superfície ocular

Fabício Oliveira Prates

Professor orientador: **Eduardo Ferrari Marback**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2016

Monografia: *Efeito da crioterapia na prevenção da recidiva da neoplasia escamosa da superfície ocular*, de **Fabício Oliveira Prates**.

Professor orientador: **Eduardo Ferrari Marback**

COMISSÃO REVISORA:

- **Eduardo Ferrari Marback** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Paulo Afonso Batista Santos**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Telma Sumie Masuko**, Professor do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciência e Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 30 de maio de 2016.

*“O sucesso não é o fim de tudo. O fracasso também não.
O importante é a coragem de continuar.”*
(Winstob Churchil)

*“Quem busca o conhecimento e o acha, obterá dois prêmios: um
por procurá-lo e outro por achá-lo. Se não o encontrar, ainda
restará o .”*
(Maomé)

A minha família pela confiança, apoio e
carinho.

EQUIPE

- Fabrício Oliveira Prates, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: fabriciop10@hotmail.com;
- Eduardo Ferrari Marback, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

--

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor **Eduardo Marback**, pela confiança para a realização desse trabalho, sua presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.
- Aos Professores **Paulo Afonso Batista Santos, Raul Coelho Barreto Filho e Telma Sumie Masuko**, membros da Comissão Revisora desta monografia, pelas orientações concebidas a fim de melhorar o trabalho.
- Ao Professor **José Tavares Carneiro Neto**, pelo empenho e dedicação em coordenar a confecção das monografias dos estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Ao Professor **Carlos Brites**, por coordenar esta disciplina para a conclusão e apresentação das monografias dos estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia.
- A minha namorada **Jamilly Trindade Souza**, pelo apoio e dedicação me auxiliando na produção deste trabalho.
- Aos meus familiares por estarem sempre ao meu lado me apoiando e me ajudando a superar as dificuldades e os obstáculos.

SUMÁRIO

	10
I. RESUMO	11
II. INTRODUÇÃO	12
III. OBJETIVO	13
IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
IV.1 Crioterapia	
IV.2 Os tipos de crioterapia	
IV.3 Neoplasia escamosa da superfície celular	
IV.4. Tratamento da neoplasia escamosa da superfície ocular com crioterapia	
IV.5. Recidiva da neoplasia escamosa da superfície oculo após crioterapia	
V. METODOLOGIA	20
VI. RESULTADOS	21
VII. DISCUSSÃO	25
VIII. CONCLUSÃO	28
IX. SUMMARY	29
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
X. ANEXOS	
ANEXO 1: Quadro 1 em formato landscap com dados qualitativos e quantitativos	32
de cada artigo	
ANEXO 2: Quadro 2 em formato landscap com dados qualitativos e quantitativos de	
cada artigo	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA

- FIGURA 1. Caneta *finger tip* com ponta de congelamento **Error! Bookmark not defined.**⁵
- FIGURA 2. Tratamento de margem cirúrgica conjuntival com caneta *finger tip* 15

I. RESUMO

Introdução: O carcinoma escamocelular é a neoplasia maligna mais comum do aparelho visual e seu tratamento ainda é motivo de discussão na literatura médica. A crioterapia associada à excisão cirúrgica de modo adjuvante ou como tratamento primário tem sido apontada como uma boa técnica para tratamento dessas neoplasias. Entretanto, sua eficácia para recorrência da neoplasia ainda é controversa. O objetivo desse trabalho foi avaliar o papel da crioterapia na prevenção de recidiva de neoplasia escamosa em superfície ocular (NESO). **Metodologia:** revisão sistemática da literatura, usando as bases integradas da biblioteca virtual de saúde (MEDLINE, LILACS, SCOPUS). Os termos *squamous cell carcinoma* e *cryotherapy* foram utilizados na busca. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos trabalhos. Foram excluídos Relatos de caso, e aqueles que não estivessem nos idiomas inglês, espanhol ou português. O tempo mínimo de seguimento deveria ser de um ano. Trabalhos que utilizaram crioterapia adjuvante ou primária foram selecionados. **Resultados:** foram identificados 218 artigos, com dez deles preenchendo os critérios de seleção. Todos os trabalhos avaliaram crioterapia como tratamento adjuvante junto à excisão cirúrgica ou associado com quimioterapia tópica sendo maioria do tipo série de casos. A mediana de seguimento dos pacientes, entre os trabalhos foi em torno de 20 meses. Não houve diferença entre os subtipos de neoplasia escamosa, quando comparado neoplasia intraepitelial conjuntival com carcinoma escamocelular invasivo para recorrência de lesão. A maioria dos trabalhos encontraram maior risco de recorrência em lesões com maiores estadiamentos. Os dados referentes ao uso de crioterapia foram limitados devido ao tamanho amostral e a metodologia adotada entre os estudos. A associação de terapêuticas tiveram menores taxas de recidiva. **Conclusão:** não existem dados suficientes para concluir sobre a eficácia da crioterapia na prevenção da recorrência de NESO, mas houve uma tendência que a terapia combinada, quimioterapia mais excisão cirúrgica, excisão cirúrgica mais crioterapia, ou a associação das três, tiveram menores taxas de recorrência e menos complicações.

Palavras-chaves: 1. Crioterapia; 2. Carcinoma de células escamosas; 3. Recidiva; 4. Túnica conjuntiva.

II. INTRODUÇÃO

A crioterapia tem ganhado destaque como terapêutica para tratamento de neoplasias cutâneas(1). Postula-se que a redução acentuada de temperatura pode ser um meio eficiente e simples no tratamento de diversos tumores benignos e malignos. Ela pode ser usada em lesões pequenas, médias e grandes, de modo complementar ou paliativo naqueles tumores não possíveis de abordagem cirúrgica. (1, 2).

A crioterapia consiste em retirar calor dos tecidos submetidos ao estímulo, gerando um intercâmbio de temperatura, principalmente pelos mecanismos físicos de condução e/ou convecção. Desta forma, gera-se um estado de hipotermia local para favorecer a diminuição da atividade metabólica celular e conseqüentemente a vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo, redução de mediadores inflamatórios e diminuição do consumo de oxigênio(1). Essa técnica tem sido muito utilizada para fins terapêuticos em oftalmologia. A “*cryodestruction*”, ou destruição pelo frio é um conceito moderno, que envolve tipicamente a colocação de um aplicador de ponta pequena e arredondada em um tumor na região da pálpebra, conjuntiva ou esclera com o intuito de provocar redução da temperatura local. (1,2,3).

Muitos procedimentos cirúrgicos têm sido propostos de modo isolado ou associado com diferentes adjuvantes para tratamento da neoplasia escamosa da superfície ocular, como a mitomicina C, interferon alfa 2B, ciclosporina A, 5-fluorouracil tópico, raios beta estrôncio e a crioterapia isolada ou associada com a excisão cirúrgica(3).

A neoplasia escamosa da superfície ocular (NESO) abrange o aspecto evolutivo de neoplasia intraepitelial, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. É a neoplasia maligna conjuntival mais comum nos Estados Unidos e estudos epidemiológicos tem sugerido que a radiação ultravioleta B desempenha um importante papel na sua fisiopatologia(3).

III. OBJETIVO

Avaliar o efeito da crioterapia de margem cirúrgica como forma de prevenção de recorrência da neoplasia escamosa de superfície ocular.

IV. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

IV.1 CRIOTERAPIA

A crioterapia (ou criocirurgia) é a técnica de congelamento preciso e o descongelamento do tecido indesejável, resultando em morte celular e regressão tumoral. É uma técnica disponível para o oftalmologista para controle local e erradicação de vários tumores intra e perioculares, e que pode servir como uma alternativa ou complemento para os outros métodos, tais como a cirurgia ou radioterapia(1, 2).

No decorrer do século XIX e XX o gelo picado e sal (NaCl) eram utilizados para congelar malignidades da mama e do útero avançadas(1,2). Pouco tempo após, começou a ser utilizado o CO₂ sólido, como forma de tratamento de diversas neoplasias cutâneas e ginecológicas(2). Durante esse período, os dispositivos para congelamento tecidual eram grosseiros com capacidade de penetrar somente as camadas superficiais do tecido, o que limitava, de certo modo, a aplicação clínica com finalidade terapêutica da técnica. Com o avanço tecnológico, novos dispositivos superaram essa barreira, permitindo uma melhor aplicabilidade da técnica. Historicamente o “*cryoprobe*”, permitiu avanços cirúrgicos expressivos dentro da oftalmologia, como na cirurgia de catarata, glaucoma e reparação de roturas retinianas (2).

IV.2 MECANISMO DA CRIOTERAPIA NA LESÃO TECIDUAL PARA FINS TERAPÊUTICOS

Inicialmente, a criosonda promove o arrefecimento dos tecidos através da remoção de calor (Figura 1). Ao longo do tempo, o tecido em contato com a sonda, congela. Subsequentemente, a interface de congelamento progride resultando em uma distribuição de temperatura mais baixa, no ponto de contato com a sonda. Uma vez que o congelamento é completo, o descongelamento é facilitado pelo calor dos tecidos adjacentes. A sonda é aplicada diretamente sobre a lesão, permitindo a tração e dissecação cuidadosa das estruturas adjacentes (Figura 2).

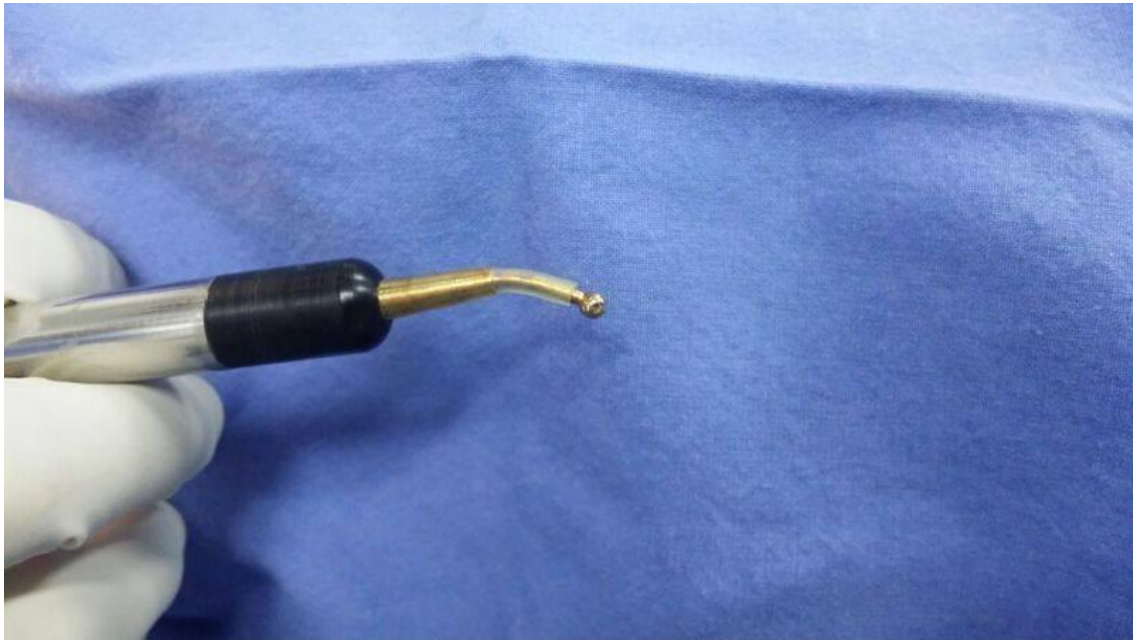


Figura 1: Caneta *finger tip* com ponta de congelamento.



Figura 2: Tratamento de margem cirúrgica conjuntival com caneta *finger tip*.

A crioterapia pode ser aplicada de várias formas, dependendo da indicação e localização do tumor. Em tumores da conjuntiva, a crioterapia pode ser utilizada como tratamento único, pelo congelamento direto da lesão ou, mais frequentemente, pelo uso em congelamento duplo ou triplo da margem conjuntival e do leito tumoral imediatamente após a excisão cirúrgica da neoplasia . (1,2).

A crioterapia pode ser utilizada também como terapia primária realizada com novos dispositivos *cryoprobes*. Tumores intraoculares tais como retinoblastoma e hemangioma capilar da retina, podem geralmente tratados utilizando uma criosonda à base de óxido nítrico na retina. A lesão é congelada sob direta visualização de modo a

que a bola de gelo resultante PS MDC estabilidade editado.mp4englobe todo o tumor, geralmente a uma temperatura de menos 70 ° C. A maioria das lesões podem ser tratadas de modo transconjuntival, mas aquelas significativamente posteriores ao equador do globo ocular podem requerer uma incisão na conjuntiva (10).

Efeitos diretos

O declínio inicial da temperatura em nível microscópico no espaço extracelular favorece a formação de cristais, induzindo a um ambiente hiperosmótico, que extrai água das células fazendo-as encolher. Com a baixa temperatura sustentada, formam-se os cristais intracelulares, que provocam a destruição de organelas e membranas celulares. Isso afeta a capacidade das proteínas de membrana para controlar o conteúdo iônico intracelular durante a fase de descongelamento, à medida que os cristais de água congelada dissolvem, e o espaço extracelular torna-se hipotônico, limitado somente por uma membrana celular defeituosa. Dessa forma, a água extracelular entra na célula provocando sua lise. Além disso, a temperatura fria interrompe fisicamente o citoesqueleto celular e desnatura proteínas(11).

Efeitos indiretos

As temperaturas congelantes também estão associadas com a estase vascular e anoxia celular. Inicialmente, levam a vasoconstrição, seguido por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema durante o processo de descongelamento. O dano endotelial leva a estagnação sanguínea e formação de trombos. A hipóxia resultante promove a necrose tissular. Alguns experimentos sugerem que este mecanismo é mais importante na morte de células tumorais do que a lesão direta do congelamento.

Certos fatores, como a temperatura do tecido, taxa de resfriamento, o ciclo de congelamento e descongelamento e o número de repetições, influenciam na eficácia da crioterapia. A temperatura do tecido é o fator mais importante, com morte celular ocorrendo em temperaturas entre -20 ° C e -50 ° C. A taxa de resfriamento rápido é mais eficaz em causar morte celular. Estudos do ciclo de congelamento e descongelamento indicam que um degelo lento está entre as variáveis mais importantes que contribuem para a morte celular. Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento aumentam ainda mais os danos e morte celular(2, 11).

Indicação

As indicações para a crioterapia têm se expandido para tumores intra e perioculares. Em alguns casos, serve como tratamento primário, ao passo que em outros,

funciona de forma adjuvante. Tumores palpebrais, de forma actínica e queratose seborreica, são geralmente passíveis de crioterapia, por vezes combinados com excisão cirúrgica. O carcinoma basocelular com lesões particularmente pequenas, com menos de um centímetro de diâmetro, podem ser curadas com esta abordagem(3).

Tumores de células escamosas, também podem ser tratados com crioterapia, como uma alternativa à cirurgia e/ou radioterapia (3). Além disso, pode ser usada em tumores da conjuntiva de modo adjuvante. A crioterapia desempenha um papel importante no tratamento de lesões da conjuntiva, tais como neoplasias intraepiteliais e carcinoma de células escamosas, melanoma, e melanose primária adquirida atípica, que podem ser tratados com crioterapia adjuvante (2, 3).

IV.3 NEOPLASIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA SUPERFÍCIE OCULAR

A exposição à radiação ultravioleta pode danificar proteínas e enzimas celulares, levando a alterações celulares displásicas. A hipótese de que a exposição crônica à radiação ultravioleta pode alterar as células-tronco do limbo, produzindo dano disfuncional, é bem aceita atualmente (3,12)

Entretanto, tem sido postulado que as integrinas, proteínas da matriz extracelular, fundamentais no desenvolvimento do epitélio e importantes para a homeostase da maioria dos tecidos epiteliais, sendo capazes de suprimir a proliferação do epitélio em circunstâncias normais, também teriam um papel na ocorrência dessas lesões (3,12). Outra hipótese atualmente discutida, refere-se ao fato da radiação ultravioleta poder danificar metaloproteinases da matriz extracelular e seus reguladores, produzindo alterações disfuncionais e displásicas, resultando em neoplasia escamosa na superfície ocular (3,12). Dados prévios sugerem alterações moleculares envolvidas no carcinoma de células escamosas (3, 12).

Disseminação local da neoplasia geralmente leva maior morbidade e risco de metástases à distância. Casos agressivos ou negligenciados podem se espalhar para as vias lacrimais, a órbita e a cavidade intracraniana. A invasão orbitária é uma complicação rara, podendo levar anos para ocorrer, muitas vezes precedida por várias intervenções cirúrgicas, irradiações e recorrências do tumor, entretanto é a causa mais frequente para exenteração de órbita (3). Eventualmente, o envolvimento dos nervos orbitais e ossos provocam dor intensa e constante. A infiltração perineural das pálpebras ao longo dos ramos do nervo trigêmeo, os nervos motores extraoculares e do nervo facial, facilita a sua propagação para a órbita, estruturas periorbitais e cavidade intracraniana (3).

As neoplasias da conjuntiva exigem meticulosa ação clínica e remoção completa da lesão em uma única operação, utilizando uma técnica específica. Em muitos casos, o oftalmologista remove a lesão e é evidente que existem orientações não claramente estabelecidas para o controle das neoplasias da conjuntiva e condições relacionadas (4).

Estes tumores epiteliais malignos da conjuntiva são vistos raramente na prática oftalmológica geral, mas são as lesões malignas mais comuns da conjuntiva(3, 5, 13, 14). Geralmente se originam perto do limbo e comumente envolvem a conjuntiva bulbar e a córnea, as vezes se espalhando para o fundo de saco. Frequentemente estão localizados na área da fenda palpebral e necessitam de tratamento ativo para evitar a perda visual e ocular. Os tumores são mais prevalentes em homens do que mulheres, e tipicamente ocorrem em adultos de meia-idade a idosos com história de exposição à radiação ultravioleta. Associação com o tabagismo, exposição derivados de petróleo, AIDS e história de infecção crônica pelo papiloma vírus crônica tem sido descrita (3).

IV.4 TRATAMENTO DA NEOPLASIA ESCAMOSA DA SUPERFÍCIE OCULAR COM CRIOTERAPIA

Vários tratamentos foram propostos para a NESO, tais como, excisão cirúrgica isoladamente, excisão cirúrgica isolada com margens bem delimitadas e com biopsia de congelamento, excisão cirúrgica associada à crioterapia e técnicas mais modernas de criocirurgia, todas visando reduzir a recorrência do tumor (18).

A utilização de interferon alfa-2B tópico com cirurgia, tem se mostrado eficaz no tratamento do carcinoma de células escamosas da conjuntiva, sugerindo ser também uma boa alternativa para o tratamento dessa neoplasia(18).

Recentemente foi criada uma criossonda espatulada para o tratamento de neoplasias da conjuntiva. O novo desenho resultou em sondas de mão capazes de produzir congelamento homogêneo em grandes áreas de superfície da conjuntiva. A superfície ativa das pequenas, médias e grandes sondas espatuladas são 8,5 milímetros, 25,2 milímetros, e 70 milímetros. Essa nova sonda no fim do congelamento reduz a possibilidade de congelamento acidental dos tecidos adjacentes (fora da zona alvo) e minimiza outro grande problema dos cirurgiões que são as margens mal definidas. Em uma das séries, as sondas foram empregadas para tratar pacientes com NESO e tumores melanocíticos (10). Esta permitiu congelamento uniforme sobre grandes áreas de superfície com bons resultados. Esse modelo de sonda em "ponta do dedo", nome dado a recente tecnologia, parece ser ideal para o tratamento de tumores da conjuntiva(10).

A técnica clássica de abordagem cirúrgica envolve a ressecção do tumor em bloco, com 3 a 5mm de margem de segurança. Se houver aderência da margem profunda à esclera ou córnea, podem ser realizadas esclerectomia e ceratectomia lamelar associadas. Após a remoção da peça cirúrgica é esticada sobre um pedaço de papel a fim de que as delicadas margens cirúrgicas não se enrolem com a fixação do tecido. Após a excisão do tumor, realiza-se o fechamento primário da ferida cirúrgica, ou pode ser feita antes disso a aplicação de crioterapia às margens da conjuntiva em congelamento duplo ou triplo, bem como ao leito escleral e corneano (10).

IV.5 RECIDIVA DA NEOPLASIA ESCAMOSA DA SUPERFÍCIE OCULAR APÓS CRIOTERAPIA

Trabalhos indicam que os tumores maiores que cinco milímetros de diâmetro, com extensão superior a dois milímetros sobre a córnea, e tumores com invasão local (córnea, esclera, intraocular ou invasão orbital) estiveram associados com um maior risco de recorrência, alertando que tamanho e invasão são fatores de risco importantes para recorrência do tumor (17).

Entretanto, algumas dúvidas sobre a melhor forma de tratamento ainda são presentes na literatura médica(12, 14). Embora a crioterapia, seja apontada como uma técnica segura e eficaz, existem inúmeras complicações que devem ser consideradas. Na maioria dos casos, edemas transitórios e inflamação ocorrem no local do tratamento, como em lesões na pálpebra e perto da margem do limbo, podendo desenvolver ptose, triquíase, e ectrópio (3,10). A cicatriz hipertrófica pode ocorrer, assim como despigmentação da pele em pacientes com tonalidade mais escura. A conjuntiva geralmente tolera bem a congelação. No entanto, repetir a aplicação pode levar a insuficiência das células tronco do limbo, olho seco e formação de simbléfaro (3,12) .

V. METODOLOGIA

V.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma revisão sistemática sobre o papel da crioterapia como prevenção na recidiva da neoplasia escamosa em superfície ocular. Os dados avaliados permitirão obter informações adicionais sobre o problema e estimular o desenvolvimento de novos trabalhos sobre o uso dessa técnica terapêutica.

V.2. COLETA DE DADOS

Estudo com dados obtidos através da revisão integrativa sobre efeito da crioterapia na recidiva da neoplasia de células escamosa da superfície ocular, extraído de fonte indexada nas bases de dados (MEDLINE, SCOPUS e LILACS) e as fontes da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBMED, BIREME. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR no mecanismo de busca. Para evitar perda de trabalhos os termos *squamous cell carcinomae cryotherapy foram* utilizados para uma busca mais ampla do assunto.

V.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Trabalhos publicados sem limite de data, que avaliassem o uso da crioterapia secundária, associada a excisão cirúrgica na prevenção da recorrência de NESO. Os trabalhos deveriam estar disponíveis em idioma português, espanhol ou inglês. Foram excluídos trabalhos de tipo relato de caso e aqueles com período médio de seguimento inferior a um ano, considerado um período insuficiente para avaliar o resultado do tratamento do tumor (20).

V.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Os trabalhos selecionados foram organizados do seguinte modo; identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, das intervenções mensuradas, dos resultados encontrados e conclusão de acordo ao objeto de estudo.

V.5 ANÁLISE DOS DADOS

Para a análise e posterior síntese dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão foi utilizado um quadro sinóptico especialmente construído para esse fim, que contemplou as principais características dos estudos selecionados.

VI. RESULTADOS

A pesquisa foi realizada no portal da Biblioteca Virtual de Saúde, que integra as bases de dados MEDLINE, LILACS e SCOPUS. Utilizando os termos; *squamous cell carcinoma and cryotherapy* e a combinação dos termos; *ocular surface squamous neoplasia or conjunctiva or squamous c ell carcinoma and cryotherapy*. Foram identificados 218 artigos dos quais, 190 eram trabalhos realizados em humanos. Desses foram selecionados os texto em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, identificando 164 (160 Medline, 2 LILACS e 2 SCOPUS). Desses 164 artigos foram excluídos: 132 não avaliavam a neoplasia da superfície ocular, ou a crioterapia adjuvante; 19relatos de caso ou o tempo

de seguimento inferior a um ano - 2 eram duplicatas - 1 não avaliava recorrência de NESO. Restando 10 artigos que preencheram os critérios de inclusão.

Os trabalhos selecionados foram publicados entre os anos de 1999-2014, sendo; 1 (um) artigo caso controle (CC), 4 (quatro) artigos coorte retrospectiva (CR), 5 (cinco) artigos serie de casos (SC). Tamanho amostral variando de 5-389 pacientes, colocando em ordem crescente; 5, 28, 28, 29, 30, 55, 59, 98, 99, 389 pacientes, com total de 820. O tempo médio de seguimento variou entre 1,1 - 4,6 anos com média de 2,7 anos. O tempo médio de recorrência da neoplasia variou entre 1 - 4,1 anos, com media de 2,25 anos. As principais características de cada trabalho estão nos quadros I e II em anexo. Mais informações sobre cada trabalho estão descritas abaixo.

Galor et al (2012) avaliaram os registros de prontuário de 389 pacientes com NESO tratados com excisão cirúrgica, sendo desses 274 pacientes tratados com crioterapia adjuvante. Em 28% da amostra os pacientes também foram tratados pré ou pós operatório com Interferon, 5 Fluorouracil ou mitomicina C. Pacientes tinham idade variando de 21 a 99 anos, com média de 61. Cerca de 70% eram do sexo masculino, 217 eram brancos e 16% tinham tido NESO previamente no mesmo olho. A distribuição da lesão foi igual em ambos os lados (50%). Durante o período de seguimento (média de 23,4 meses), houve recorrência em 44 pacientes. A taxa de recorrência em toda amostra, considerando todos os tratamentos usados, foi de 10% no primeiro ano e 21% em cinco anos de seguimento. A média do tempo para recorrência de lesão foi de 2,5 anos. Neoplasias com estadiamento T3 ou T2 tiveram um risco duas vezes maior de recorrência. Uma localização tarsal da neoplasia aumentou o risco de recorrência em quatro vezes. Margem positiva na biópsia, também esteve associada com maior risco de recorrência (HR: 2,73, p=0,008), assim como carcinoma in situ e invasivo comparados a lesões intraepiteliais (HR: 2,55, p=0,02). O tratamento adjuvante com crioterapia reduziu o risco de recorrência em cerca de 50% (HR: 0,51, p=0,03). A taxa de recorrência nos tratados com crioterapia adjuvante foi de 8% no primeiro ano versus 13% para os não tratados. Em cinco anos essa diferença foi de 15%(13).

Kim et al (2013) avaliaram registro médico de 30 pacientes com suspeita de NESO. Desses foi confirmado por biópsia carcinoma escamocelular (CEC) em 11 pacientes e oito tiveram neoplasia intraepitelial conjuntival ou corneana (NIC). Dos demais, oito tinham hiperplasia simples e três lesões inflamatórias. Todos pacientes foram tratados com excisão cirúrgica associada com crioterapia e em 13 pacientes foi adicionado

quimioterapia tópica por decisão médica, sendo nove com interferon alfa 2 b (2 milhões UI/ml) e em quatro mitomicina C (0,4mg/ml, 0,04%). Houve recorrência em sete dos 19 pacientes com NESO durante uma média de 30 meses de seguimento (quatro com CEC e três com NIC). A média de idade dos pacientes estudados foi de 64,8 anos, variando de 39 a 82. Não houve diferença em relação a recorrência para cada subtipo de NESO. Nos pacientes tratados com quimioterapia tópica as taxas de recorrência foram menores que àqueles não tratados (cinco de oito pacientes, 62,5% versus dois de 11, 18,2%, $p = 0,029$ teste de Logrank (16).

Yousef et al (2012) avaliaram 99 pacientes com NESO em uma coorte retrospectiva americana. Neoplasia conjuntival foi mais encontrada em homens e com mediana de idade de 71 anos. A média de seguimento foi de 22 meses. Recorrência ocorreu em 12,9% da amostra (13 pacientes), com 92,3% ocorrendo de 6 a 12 meses após tratamento inicial. Tumores com diâmetro acima de cinco mm e àqueles com mais de dois mm de extensão sobre a superfície da córnea, e os com estadiamento T3 e T4, tiveram maiores taxas de recorrência durante o seguimento. Os tumores foram tratados com excisão cirúrgica isolada ou com crioterapia associada, ou ainda adicionada com quimioterapia tópica e outros tratados com radiação ou exenteração. Excisão cirúrgica e crioterapia foram usadas em 49% dos pacientes (50/99). Em 47,5% da amostra total, os pacientes tiveram adicionados ao tratamento com excisão cirúrgica e crioterapia, quimioterapia. Dos pacientes tratados com excisão cirúrgica com crioterapia a recorrência ocorreu em dois pacientes (4%-2/50). No outro subgrupo de 48 pacientes tratados com associação de quimioterapia tópica adjuvante (interferon, mitomicina ou ranibizumab subconjuntival) pré-operatória indicada por critério médico a recorrência ocorreu em 22,9% (11/48). Os autores argumentaram que essa maior taxa foi devido ao fato da quimioterapia ter sido mais usada em lesões de maior tamanho. Tratamento prévio da lesão também esteve associado com maior risco para recorrência da lesão(9).

Tunc et al (1999) avaliaram as principais características clínicas e as taxas de recorrência em uma série de casos com 59 pacientes com NESO em conjuntiva. Da amostra, 22 tinham NIC e 38 carcinomas invasivos. A maioria foi tratada com criocirurgia ou crioterapia adjuvante. Excisão cirúrgica associada com crioterapia foi realizada em 27 pacientes. Nos demais crioterapia foi adicionada complementar a outras técnicas. Os pacientes tiveram um mínimo de seguimento de 18 meses, com média de 56 meses. A

taxa de recorrência foi de 4,5% para NIC e 5,3% para CEC invasivo. Os autores não mostraram análise entre os grupos, apenas descrevendo as frequências.(5)

Peksayar et al (2003), avaliaram a recorrência de NESO em 55 pacientes tratados com crioterapia associado com excisão cirúrgica. A média de idade da amostra foi de 55 anos, com 65% do sexo masculino. NIC ocorreu em 46% e CEC invasivo em 54%. O período de seguimento teve uma média de 31,7 meses e sete pacientes tiveram recorrência (12,3%). O sucesso terapêutico nos pacientes com NIC foi de 88,5% e naqueles com CEC foi de 87,1%. Não houve diferença entre os dois subtipos de NESO após análise ajustada. A taxa cumulativa livre de tumor foi de 91% no primeiro ano, 85% com dois anos e 68% com cinco anos de seguimento(4).

Khokhar et al (2002) avaliaram cinco pacientes com recorrência de NESO, do tipo carcinoma invasivo com novo tratamento combinado com crioterapia e excisão cirúrgica associado com mitomicina C (0,02mg/ml) pós operatório. Durante tempo média de 13 meses (mínimo de 12 meses), não houve recorrência de lesão (17).

Sarici et al (2013) reportaram uma série de casos com 28 pacientes com NESO, sendo 20 do tipo NIC e 8 do tipo carcinoma invasivo ou in situ, que foram tratados com uma combinação de crioterapia, excisão cirúrgica e mitomicina C (0,02%) no pós operatório, seguidos durante uma mediana de 49 meses (mínimo: 24; máximo: 96). Não houve recorrência de lesão nos pacientes, sem complicações após o tratamento (18).

Nanji et al (2014) publicaram um estudo de caso controle com 98 pacientes com NESO, 49 em uso de IFN alfa 2b como tratamento primário e resolução completa do tumor e 49 com excisão cirúrgica, sendo 41 com crioterapia adjuvante, um com mitomicina C intraoperatório e seis com esclerotomia. A mediana de seguimento no primeiro grupo foi de 21 meses, variando de 0 a 173 meses e no segundo grupo de 24 meses, variando de 0,9 a 108 meses. Houve recorrência em três pacientes em cada grupo (6,1%). Houve tendência de recorrência em pacientes com estadiamento do tumor de alto grau (HR:6,65, p=0,07). As complicações entre os tratamentos foram pequenas e similares entre os grupos. Houve maior relato de dor no grupo cirúrgico versus IFN (41% versus 27%, p=0,14) (19).

Sturges et al (2008) avaliaram o registro médico de 29 pacientes com NESO pela primeira vez que foram tratados com IFN alfa 2b (1 milhão UI/ml) isolado (15 pacientes) ou com excisão cirúrgica associado com crioterapia (14 pacientes). Em dois pacientes do grupo tratado com IFN não houve resposta ao tratamento e foram submetidos à excisão

cirúrgica. Durante o período de seguimento entre os grupos não houve recorrência de lesão entre os tratamentos (média para IFN alfa 2b: 35,6 meses, IC95%: 21,9 – 49,3; média para excisão cirúrgica e crioterapia: 35,6 meses, IC95%: 22,9 – 48,3). As taxas de complicações em ambos os grupos foram baixas, ocorrendo em apenas um paciente do grupo IFN conjuntivite folicular que resolveu após suspensão da medicação (14).

Sudesh et al (1999) observaram dados dentro do período de 15 anos, de pacientes tratados em um centro de referência. Ao todo, a amostra observada consistia de 28 pacientes com NESO, sendo 20 primários (64,2% carcinoma in situ e 7% invasivo) e oito recorrentes. Todos eram unilaterais. Dos primários, sete foram tratados somente com excisão cirúrgica e os demais com excisão associada com crioterapia. Houve recorrência em dois pacientes no primeiro grupo (141 e 16 meses) e uma recorrência no segundo grupo (sete meses). O tempo médio de seguimento dos pacientes com tumor primário foi de 37,2 meses, variando de um até 180. Para os oito pacientes com recorrência, seis foram tratados com excisão associada com crioterapia, e os outros dois com excisão sozinha. A recorrência na terapia dupla foi de um paciente (24 meses) e um no outro grupo (20 meses). O tempo médio de seguimento foi de 38,6 meses, variando de 20 a 80 meses. A taxa de recorrência nos pacientes com tumor pela primeira vez foi de 28,5% com excisões simples e 7,7% para a excisão associada com crioterapia ($p=0,27$). Nos pacientes com tumor recorrente, as taxas foram maiores, 16,6% para terapia combinada e 50% para excisão sozinha ($p=0,46$). Não houve relato de complicações quanto ao método terapêutico entre os grupos tratados (21).

VII. DISCUSSÃO

Nessa revisão foram incluídos dez trabalhos que avaliavam a crioterapia como método terapêutico em pacientes com carcinoma escamocelular em superfície ocular (NESO) e a taxa de recorrência em um tempo médio de seguimento de pelo menos um ano de seguimento. Não foram encontrados trabalhos que avaliassem a crioterapia como tratamento primário, sendo todos adjuvantes à excisão cirúrgica. A maioria dos trabalhos selecionados foram retrospectivos (principalmente do tipo série de casos) com tamanho amostral variando de 5 até 389. A mediana do tempo de seguimento entre os trabalhos foi em torno de 20 meses. Em alguns trabalhos houve associação com quimioterapia pós cirúrgica junto ao grupo que realizou excisão cirúrgica e crioterapia. A média de idade

dos pacientes estudados esteve entre 60 a 70 anos, com uma frequência variável de ambos os sexos.

Apenas um trabalho identificado teve amostra superior a 100 pacientes. Nesse trabalho, 274 pacientes com NESO foram tratados com excisão cirúrgica com crioterapia adjuvante. Cerca de 30% desses pacientes receberam tratamento adicional com Interferon, 5-Fluorouracil ou mitomicina C. Houve uma redução de 50% do risco de recorrência ao longo de uma média de 23,4 meses de seguimento. A taxa de recorrência no primeiro e quinto ano foi respectivamente de 8% e 15% nos pacientes tratados com crioterapia adjuvante e 13% e 31%, naqueles tratados somente com excisão cirúrgica (13). Em outro trabalho com 60 pacientes com neoplasia intraepitelial (NIC) e CEC, Tunc et al (1999) encontraram uma taxa de recorrência de 4,5% para os pacientes com NIC e 5,3% para os pacientes com CEC, tratados com crioterapia adjuvante e excisão cirúrgica após uma média de seguimento de 56 meses(5). Esse resultado foi próximo do encontrado por Peksayar et al (2003) com 55 pacientes com NESO (46% NIC e 54% CEC). Durante uma média menor de seguimento de cerca de 32 meses, houve recorrência em 12,3% da amostra, sendo 11,5% nos pacientes com NIC e 12,9% nos pacientes com CEC(4).

Uma revisão sistemática publicada em 2012, avaliando as diferentes modalidades de tratamento do CEC, encontrou uma estimativa agrupada de recorrência de 0,8% para crioterapia (IC95% 0,1% - 2%) para um total de 273 pacientes em oito estudos incluídos. Entretanto, a maioria dos estudos avaliados incluíam lesões pequenas e as localizações foram diversas. Microcirurgia de Mohs teve uma estimativa agrupada de 3% (IC95% 2,2% - 3,9%) em dez estudos avaliados. Os valores foram menores que excisão cirúrgica convencional (5,4% - IC95% 2,5 - 9,1%) em 12 estudos e radioterapia (6,4% - IC95% 3% - 11%) para sete estudos, apesar de não ter tido diferença estatisticamente significativa (22). As análises dos dados foram realizadas a partir de informações de estudos observacionais.

Apesar dos dados serem limitados quanto à eficácia da crioterapia na NESO, seu uso é bem aceito, principalmente em região de face. Em uma avaliação das preferências de tratamento para neoplasias cutâneas na Europa, 1708 pacientes componentes do projeto EPIDERM (European Prevention Initiative for Dermatological Malignancies), foram acompanhados quanto à decisão terapêutica. Cirurgia foi a primeira opção em 76,5% dos pacientes, sendo ceratose actínica o único tipo de tumor onde terapia não cirúrgica foi mais frequente (91,4%). Os tumores em região de cabeça foram menos tratados com

excisão que em outras localizações. Crioterapia foi a opção não cirúrgica mais comum (52,4%), seguida de imiquimod (18%) e terapia fotodinâmica (12%). Crioterapia foi a primeira escolha em 61,7% dos pacientes com ceratose actínica e 33,3% dos pacientes com CEC. Do total da amostra 401 pacientes foram tratados com modalidade não cirúrgica(23).

Em relação aos dados para o tratamento de CEC in situ, mesmo existindo uma preferência da escolha cirúrgica, não há evidência suficiente para dizer qual técnica é melhor que a outra, sendo necessária a individualização em cada caso. A crioterapia representa um método com relatado bom custo-efetivo, apesar da variedade dos resultados existentes sobre recorrência de CEC, principalmente quando situado em superfície ocular. Entretanto, parece ser a melhor opção em lesões de baixo risco, nos pacientes que não desejam cirurgia ou tratamento quimioterápico tópico(24). Um ensaio clínico randomizado com 225 pacientes com CEC in situ, comparando terapia fotodinâmica com metil aminolevolinato (n=96), creme de placebo (n=17), crioterapia (n=82) ou fluorouracil creme (n=30), encontrou uma taxa livre de tumor após 12 meses, superior da terapia combinada (fotodinâmica mais metil aminolevolinato) comparado à crioterapia (80% versus 67%, OR: 1,77 – IC95% 1,01 – 3,12). Os efeitos estéticos após três meses também foram superiores quando comparado com crioterapia (bom ou excelente 94% versus 66%) e fluorouracil (76%), sendo mantido após 12 meses de acompanhamento. Os grupos tinham uma frequência de 20 a 30% de pacientes com neoplasia em face. Não foi informado lesão em superfície ocular (25).

Os resultados avaliados nessa revisão apontaram que um estadiamento T2 ou superior estiveram associados com um maior risco de recorrência das lesões tratadas com crioterapia adjuvante. Outros fatores encontrados em um trabalho, que aumentaram risco de recorrência foi localização tarsal e margem comprometida na biópsia (13). Ainda é incerto avaliar se nesses pacientes a crioterapia possui piores taxas de sucesso.

Houve tendência em relação aos trabalhos selecionados de mostrarem menores taxas de recorrência de lesão após tratamento combinado, especificamente quimioterapia tópica e excisão cirúrgica ou crioterapia e excisão cirúrgica. Sudesh et al, reportaram taxas inferiores de recorrência em pacientes tratados com crioterapia associado com excisão quando comparado com excisão sozinha, tanto para tumores primários como para recorrentes (20). Dois trabalhos avaliaram se IFN alfa 2 b usado como tratamento sozinha era melhor que crioterapia associado com excisão cirúrgica e não encontraram diferenças

entre os grupos, apesar de críticas de que os grupos não eram semelhantes (14,19). Uma combinação de crioterapia, excisão cirúrgica e quimioterapia tópica com mitomicina C pós cirúrgico, mostrou uma taxa livre de tumor de zero, durante uma mediana de cerca de quatro anos em 28 pacientes com NESO.

Os resultados encontrados nessa revisão são insuficientes para avaliar o efeito da crioterapia na prevenção da recidiva de NESO. Os dados existentes em relação ao uso da crioterapia no tratamento de CEC em outras regiões tem apontado que essa é uma terapêutica que pode fornecer bons resultados, principalmente quando combinado com excisão cirúrgica. Também houve uma tendência entre os trabalhos que a combinação com quimioterapia tópica pode trazer melhores benefícios que a excisão cirúrgica sozinha, apesar das limitações dos desenhos de estudo envolvidos. Pode ser entre os meios não cirúrgicos, aquele com melhores taxas de controle nos pacientes que não são candidatos à cirurgia ou não querem a mesma. As principais limitações desse trabalho são referentes ao pequeno número de estudos existentes avaliando essa modalidade na NESO e as diferentes metodologias de avaliação utilizadas pelos trabalhos existentes (alguns combinando três terapêuticas). Um ensaio clínico randomizado comparando essa técnica como adjuvante ou terapêutica primária versus excisão cirúrgica em pacientes com CEC é necessária para um melhor direcionamento das indicações de tratamento. Devido à baixa prevalência de NESO, informações geradas por evidência indireta, podem ajudar a guiar o tratamento desses pacientes. Todavia, uma frequência mínima de pacientes com essa condição é necessária para avaliar possíveis efeitos colaterais.

VIII. CONCLUSÃO

1. Não existem dados suficientes para concluir sobre a eficácia da crioterapia como forma de prevenção da recidiva de neoplasia escamosa da superfície ocular, apesar de uma redução de risco quando avaliada como terapia adjuvante nos estudos observacionais selecionados.
2. Houve uma tendência em relação aos trabalhos que a terapia combinada, quimioterapia mais excisão cirúrgica, excisão cirúrgica mais crioterapia, ou a associação das três, tiveram menores taxas de recorrência de NESO, com poucas complicações.

IX. SUMMARY

Introduction: squamous cell carcinoma is the most common malignancy of the visual apparatus and its treatment is still a matter of debate in the medical literature. Cryotherapy associated with surgical excision of adjuvant mode or as primary treatment has been identified as a good technique to treat these cancers. However, its efficacy to the cancer recurrence is still controversial. The aim of this study was to evaluate the role of cryotherapy in preventing squamous neoplasia of recurrence in ocular surface (NESO).

Methods: systematic review of literature using integrated virtual health library database (MEDLINE, LILACS, Scopus). The terms squamous cell carcinoma and cryotherapy were used in the search. There was no restriction on the year of publishing. Case reports were excluded, and those were not in English, Spanish or Portuguese language. Minimum follow-up considered to include was one year. Studies using adjuvant or primary cryotherapy were selected. **Results:** 218 articles were identified, with ten filling selection criteria. All studies evaluated cryotherapy as an adjunctive treatment with surgical excision or associated with topical chemotherapy and most of the series of cases. The median follow-up of patients, between jobs was around 20 months. There was no difference between squamous neoplasia subtypes, conjunctival intraepithelial neoplasia when compared with invasive squamous cell carcinoma to recurrence of injury. Most studies have found increased risk of recurrence in lesions with greater staging. Data relating to the use of cryotherapy were limited due to the sample size and methodology between studies. The combination therapies had lower relapse rates. **Conclusion:** there are not enough data to conclude on the effectiveness of cryotherapy in preventing recurrence of NESO, but there was a tendency that the combination therapy, chemotherapy plus surgical excision, surgical excision plus cryotherapy, or a combination of the three, had lower recurrence rates and less complications.

Keywords: 1.Cryotherapy; 2. Squamous cell carcinoma; 3. Recurrence; 4. Tunic conjunctiva.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agne, JE. Eletrotermoterapia: teoria a prática. Santa Maria-RS: Orium, 2005.
2. Knight KL. Crioterapia no tratamento das lesões esportivas. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2000.

3. Sinhg A. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Editora Elsevier Scientific Publishing Company. 1º edição. New York, 2007.
4. Peksayar G, Altan-Yaycioglu R, Onal S. Excision and cryosurgery in the treatment of conjunctival malignant epithelial tumours. *Eye (Lond)*. 2003;17(2):228-32.
5. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):98103.
6. Finger PT. "Finger-tip" cryotherapy probes: treatment of squamous and melanocytic conjunctival neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):942-5.
7. Fraunfelder FW. Liquid nitrogen cryotherapy for surface eye disease (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:301-24.
8. Mittal R, Rath S, Vemuganti GK. Ocular surface squamous neoplasia - Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):177-86.
9. Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology*. 2012;119(2):233-40.
10. Rene C. Oculoplastic aspects of ocular oncology. *Eye (Lond)*. 2013;27(2):199207.
11. Crim N, Forniés-Paz ME, Monti R, et al. In situ carcinoma of the conjunctiva: surgical excision associated with cryotherapy. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1889-93.
12. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):453-7.
13. Galor A, Karp CL, Oellers P, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology*. 2012;119(10):1974-81.
14. Sturges A, Butt AL, Lai JE, et al. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1297-302, 302.e1.
15. Shields JA, Shields CL, De Potter P, et al. Bilateral macular retinoblastoma managed by chemoreduction and chemothermotherapy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1426-7.

16. Kim BH, Kim MK, Wee WR, et al. Clinical and pathological characteristics of ocular surface squamous neoplasia in an Asian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(11):2569-73.
17. Sarici AM, Arvas S, Pazarli H. Combined excision, cryotherapy, and intraoperative mitomycin C (EXCRIM) for localized intraepithelial and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(9):2201-4.
- 18.. Khokhar S, Soni A, SinghSethi H, et al. Combined surgery, cryotherapy, and mitomycin-C for recurrent ocular surface squamous neoplasia. *Cornea.* 2002;21(2):189-91.
19. Nanji AA, Moon CS, Galor A, Sein J, Oellers P, Karp CL. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology.* 2014;121(5):994-1000.
20. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, et al. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatol Surg.* 2011;37(10):1394-411.
21. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea.* 2000;19(3):278-83.
22. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;347:f6153.
23. Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Trakatelli M, et al. Assessing physicians' preferences on skin cancer treatment in Europe. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:29-35.
24. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, et al. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatol Surg.* 2011;37(10):1394-411.
25. Morton C, Horn M, Leman J, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):729-35.

X. ANEXO

ANEXO 1				
Autor	Ano	Tipo de Estudo	Amostras	Tempo Médio Segmento
Galor et al; EUA	2012	CR	389	1,95 anos
Kim et al, Coreia	2013	SC	30; 19 confirmado NESO	2,5 anos
Yousef et al, EUA	2012	SC	99	1,8 anos
Tunc et al, EUA	1999	CR	59	4,6 anos
Peksayar et al, Turquia	2003	CR	55	2,64 anos
Khokhar et al, Índia	2002	SC	5	1,1 anos
Sarici et al, Turquia	2013	SC	28	4,1 anos
Nanji et al, jEUA	2014	CC	98	1,75 anos primeiro grupo e 2 anos segundo
Sturges et al, EUA	2008	SC	29	3 anos em ambos grupos.
Sudesh et al, EUA	1999	CR	28	3,1 anos

CR: coorte retrospectiva; SC: série de casos; CC: caso-controle.

ANEXO 2

Autor	Tratamento Pré-estudo	Tratamento Estudo	Margens Cirúrgicas	Tempo Médio de Recorrência
Galor et al; EUA	8%; Não informa tipo	EC (389) e CA (274); 28% QT.	Comprometida 37,5%. Não informa tamanho.	2,5 anos.
Kim et al, Coreia	Não informa	EC+ CA; 68,4% associado QT.	Não informa	1,5 anos.
Yousef et al, EUA	27%; EC com/sem CA.	EC + CA (49%) associado QT (47,5%). Restante Rt ou Ext	2mm; 31,3% extensão córnea >2mm.	1 ano
Tunc et al, EUA	3,2%; Não informa tipo	EC + CA (45,7%); Restante CA+ outros tipos	Comprometida 67,8% . Não informa tamanho.	Não informa
Peksayar et al, Turkia	Não informa	EC +CA	2mm	2,5 anos
Khokhar et al, Índia	Não informa	EC+CA+QT	2-3mm; 2 comprometidas .	1,1 anos
Sarici et al, Turkia	Não informa	EC + CA + QT	3mm; 82,1% comprometidas.	4,1 anos
Nanji et al, jEUA	Não informa	IFN alfa 2 b (50%) e EC + CA (83,7%)	Média 2,7 mm (máx:4mm); 18,4% comprometidas no grupo com EC.	Não informa

Sturges et al, EUA	Não informa	IFN alfa 2 b (51,7%) e EC + CA restante.	4mm	3 anos em ambos grupos.
Sudesh et al, EUA	28,6%. Não informa tipo	Apenas EC (257%) e restante associado CA	2-3mm	Variável não permitindo cálculo.

EC: excisão cirúrgica; CA: crioterapia adjuvante; QT: quimioterapia tópica; Rt: radioterapia; Ext: exenteração.

