

MESTRADO INTEGRADO
MEDICINA

Avanços Tecnológicos em Crioterapia: Riscos e Benefícios

Ana Beatriz da Mota Moreira

M

2024



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



AVANÇOS TECNOLÓGICOS EM CRIOTERAPIA: RISCOS E BENEFÍCIOS

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédica Abel Salazar – Universidade do Porto

- Revisão Narrativa

Ana Beatriz da Mota Moreira

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédica Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: up201708438@up.pt

Orientador: Prof. Doutor António Pedro Pinto Cantista

Assistente Graduado Sénior de Medicina Física e de Reabilitação na Unidade Local de Saúde de Santo António

Professor Catedrático Convidado no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: pedro.cantista@gmail.com

PORTO

JUNHO 2024

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

ESTUDANTE: ANA BEATRIZ DA MOTA MOREIRA

Assinatura: Ana Beatriz Mota Moreira

ORIENTADOR: ANTÓNIO PEDRO PINTO CANTISTA

Assinatura: [Assinatura]

PORTO

JUNHO 2024

“If my mind can conceive it and my heart can believe it—then I can achieve it.”

Muhammad Ali

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar, ao meu orientador, Professor Doutor Pedro Cantista, que apesar do seu dia atarefado, sempre se mostrou disponível, dedicado e empenhado ao longo do desenvolvimento desta dissertação, garantindo o meu desenvolvimento académico e pessoal.

À minha mãe, que sempre acreditou e nunca desistiu de mim e dos meus sonhos mesmo quando eu achei que era impossível. A ela deve-lho todos os meus sucessos e força de vontade para continuar a lutar, por isso, dedico-lhe este trabalho.

Aos meus restantes familiares, em especial ao Bernardo e ao Benjamim, que sempre me apoiaram nesta caminhada, ainda que por muitas vezes tenham sido privados da minha companhia.

Ao meu Chico, pelo amor, paciência e apoio incondicional. Por me fazer acreditar em mim e mostrar que o mundo é mais do que nos revelam.

Ao Raúl, Laurita, Becas e Mateus, por terem sido o conforto e carinho sem pedir nada em troca.

Aos meus amigos que foram confidentes, família e a melhor distração ao longo deste percurso.

RESUMO

Introdução: O termo crioterapia deriva das palavras gregas *cryos*, que significa "frio" e *therapeia*, que significa "tratamento" ou "terapia". Engloba um conjunto de procedimentos terapêuticos de longa data, remontando provavelmente à civilização Egípcia (circa 2500 a.C), que envolvem a exposição controlada do corpo ou de áreas específicas a temperaturas extremamente baixas, nas formas sólida, líquida e gasosa, por um período limitado de tempo. Esta modalidade é utilizada em diversas áreas da medicina, tais como redução do edema, da dor, da inflamação, do tempo de recuperação pós-cirúrgica, na oncologia ou no tratamento de lesões cutâneas. Estudos mais recentes confirmaram os efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antioxidantes, permitindo uma ampliação das suas aplicações em outras áreas médicas, nomeadamente, doenças mentais, neurológicas e metabólicas. Nas últimas décadas, os vários avanços tecnológicos permitiram a expansão do seu uso, essencialmente na área do desporto.

Objetivo: Esta revisão tem como objetivos 1) analisar o estado-de-arte sobre os riscos e benefícios das diferentes modalidades de crioterapia; 2) identificar as suas potencialidades em diferentes contextos clínicos; 3) contribuir para um melhor entendimento das modalidades crioterápicas e contextos clínicos em que podem ser aplicadas.

Metodologia: Revisão bibliográfica narrativa a partir de pesquisa nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, IEE Explore, Springerlink, PEDro (Physiotherapy Evidence Database) e British Journal of Sports Medicine, sem limite temporal na seleção dos artigos. Os critérios de inclusão para esta revisão consistiram na originalidade da pesquisa, na contribuição para a compreensão dos benefícios e riscos das técnicas crioterápicas, nos avanços tecnológicos das várias modalidades e na aplicabilidade clínica das técnicas de crioterapia, bem como a demonstração de julgamento crítico. Foram incluídos artigos científicos, livros, páginas de internet, capítulos de livro, artigos de revista e conteúdo genérico; em português, inglês, espanhol e francês. Foram excluídos os artigos cujos autores surgiam afiliados a empresas relacionadas com a produção ou comercialização de câmaras ou equipamentos crioterápicos, aqueles cujo texto integral não estava acessível e os que incluíam população pediátrica.

Resultados/Discussão: Na crioterapia são utilizados vários agentes, incluindo líquidos criogénicos e vapores de gases liquefeitos. A exposição do corpo humano a temperaturas criogénicas origina vários fenómenos fisiológicos favoráveis, num processo de reabilitação, nomeadamente, efeitos hemodinâmicos, neuromusculares e metabólicos. Por este motivo a crioterapia apresenta uma ampla gama de indicações, incluindo redução da inflamação, controlo da dor e aceleração da recuperação pós-traumática. No entanto, apresenta contraindicações absolutas e relativas, necessárias considerar. As modalidades crioterápicas são diversas e incluem uma primeira geração de métodos, como compressas frias, e de segunda geração, que oferecem um controlo de temperatura e fluxo de frio contínuo. Apesar das lacunas no conhecimento científico que colocam em causa as potencialidades clínicas da crioterapia, esta tem sido amplamente estudada, devido aos seus benefícios. Destacam-se as modalidades como: a imersão em água fria, que remonta a milhares de anos e popular na recuperação pós-exercício; a crioterapia de corpo inteiro, amplamente utilizada na medicina desportiva na recuperação de lesões; e a crioterapia localizada, utilizada desde os tempos de Napoleão, com grande aplicação atualmente, devido à sua fácil manipulação. Novas abordagens têm surgido, quer para tentar combater dificuldades sentidas nas práticas tradicionais, quer constituindo novos métodos de tratamento em diferentes áreas médicas, de que são exemplos a aplicação do material de mudança de fase e a crioablação.

Conclusão: Do exposto nesta memória académica podemos concluir, como resposta aos objetivos da tese:

1) Existe um número significativo de publicações sobre a utilização de crioterapia, podendo considerar-se que o “estado-de-arte” avançou consideravelmente no conhecimento científico desta modalidade terapêutica. Foram identificados riscos e benefícios associados a cada modalidade apresentada, incluindo as várias contraindicações, o protocolo específico e o perfil do utilizador;

2) Os avanços tecnológicos na crioterapia têm oferecido uma gama crescente de opções terapêuticas e melhoria das anteriormente aplicadas, nomeadamente nas áreas do desporto, da reabilitação, da dor crónica, na neurologia, na oncologia, na dermatologia, na saúde mental e potencialmente nas patologias metabólicas. O progresso na compreensão das mudanças mecánísticas associadas à adoção das várias modalidades, permitiu aplicações mais eficazes e direcionadas em diferentes contextos clínicos, atendendo às necessidades específicas de cada utilizador;

3) A presente dissertação ressaltou a importância de compreender estes aspetos, destacando a necessidade de uma abordagem individualizada e baseada em evidências para a sua aplicação clínica. Ao identificar as potencialidades terapêuticas da crioterapia esta revisão contribui para um melhor entendimento do seu papel na prática clínica e sugere direções promissoras para futuras pesquisas e aplicações terapêuticas, ressaltando a necessidade de estudos contínuos para explorar novas modalidades e aperfeiçoar as existentes.

Palavras-chave: cryotherapy, rehabilitation, cryotherapy techniques, cryosurgery, cryoablation, cryogen

ABSTRACT

Introduction: The term cryotherapy derives from the Greek words "cryos," meaning "cold," and "therapeia," meaning "treatment" or "therapy." It encompasses a set of long-standing therapeutic procedures, probably dating back to Egyptian civilization (circa 2500 B.C.), that involve the controlled exposure of the body or specific areas to extremely low temperatures in solid, liquid, and gaseous forms for a limited period of time. This modality is used in various medical fields, such as the reduction of edema, pain, inflammation, post-surgical recovery time, oncology, and the treatment of skin lesions. More recent studies have confirmed its anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant effects, allowing for its expanded application in other medical areas, including mental, neurological, and metabolic diseases. In recent decades, various technological advancements have permitted the expansion of its use, primarily in the field of sports medicine.

Objective: This review aims to 1) analyze the state-of-the-art regarding the risks and benefits of different cryotherapy modalities; 2) identify their potential in different clinical contexts; and 3) contribute to a better understanding of cryotherapy modalities and the clinical contexts in which they can be applied.

Methods: Narrative literature review based on searches in PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, IEEE Explore, Springerlink, PEDro (Physiotherapy Evidence Database), and British Journal of Sports Medicine databases, with no time limit on article selection. Inclusion criteria for this review consisted of research originality, contribution to understanding the benefits and risks of cryotherapy techniques, technological advancements in various modalities, clinical applicability of cryotherapy techniques, and demonstration of critical judgment. Scientific articles, books, web pages, book sections, magazine articles, and generic content in Portuguese, English, Spanish, and French were included. Articles whose authors were affiliated with companies related to the production or commercialization of cryotherapy chambers or equipment, those whose full text was not accessible, and those including pediatric populations were excluded.

Results/Discussion: Cryotherapy utilizes various agents, including cryogenic liquids and vapors from liquefied gases. Human body exposure to cryogenic temperatures results in several favorable physiological phenomena in a rehabilitation process, including hemodynamic, neuromuscular, and metabolic effects. For this reason, cryotherapy has a wide range of indications, including reducing inflammation, pain control, and accelerating post-traumatic recovery. However, it presents absolute and relative contraindications that need to be considered. Cryotherapy modalities are diverse and include a first generation of methods such as cold compresses, and a second generation that offers temperature control and continuous cold flow. Despite gaps in scientific knowledge that challenge the clinical potential of cryotherapy, it has been widely studied due to its benefits. Modalities such as cold water immersion, dating back thousands of years and popular in post-exercise recovery; whole-body cryotherapy, widely used in sports medicine for injury recovery; and localized cryotherapy, used since the times of Napoleon and currently widely applied due to its ease of manipulation, stand out. New approaches have emerged primarily to combat the difficulties experienced in traditional practices and as new treatment methods in different medical areas, including the application of phase change material and cryoablation.

Conclusion: From the findings presented in this academic dissertation, we can conclude in response to the thesis objectives that:

1) There is a significant number of publications on the use of cryotherapy, indicating that the "state of the art" in the scientific knowledge of this therapeutic modality has advanced

considerably. The identified risks and benefits associated with each presented modality, including various contraindications, specific protocols, and user profiles, were thoroughly analyzed;

2) Technological advancements in cryotherapy have offered an increasingly wide range of therapeutic options and improvements over previously applied methods, particularly in the areas of sports, rehabilitation, chronic pain, neurology, oncology, dermatology, mental health, and potentially metabolic disorders. Progress in understanding the mechanistic changes associated with the adoption of various modalities has allowed for more effective and targeted applications in different clinical contexts, addressing the specific needs of each user;

3) This dissertation highlighted the importance of understanding these aspects, emphasizing the need for an individualized and evidence-based approach to its clinical application. By identifying the therapeutic potential of cryotherapy, this review contributes to a better understanding of its role in clinical practice and suggests promising directions for future research and therapeutic applications, underscoring the necessity of ongoing studies to explore new modalities and refine existing ones.

Keywords: cryotherapy, rehabilitation, cryotherapy techniques, cryosurgery, cryoablation, cryogen

LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS

AR:	Artrite reumatoide
AT -pro -BNP:	Peptídeo natriurético cerebral pró-amino-terminal
BAT:	Tecido adiposo castanho
CCI:	Crioterapia de corpo inteiro
CD:	Dienos conjugados
CK:	Creatina-quinase
CCP:	Crioterapia de corpo parcial
CTLA-4:	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
DHEA:	Dehidroepiandrosterona
DOMS:	Dor muscular de início tardio
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
GPx:	Glutathione peroxidase
HDL:	Lipoproteínas de alta densidade
hsTnI:	Troponina I de alta sensibilidade
hsTnT:	Troponina T de alta sensibilidade
IAF:	Imersão em água fria
IMC:	Índice de massa corporal
LDL:	Lipoproteínas de baixa densidade
PCM:	Material de mudança de fase
PD-1:	<i>Programmed death 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-Ligand 1</i>
PCR:	Proteína C-reativa
QdV:	Qualidade de vida
ROS:	Espécies reativas de oxigénio
RPE:	Avaliações da percepção do esforço
SOD:	Superóxido dismutase
VAS:	Escala analógica visual
WAT:	Tecido adiposo branco

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama de fluxo do estudo.....	6
--	---

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	1
RESUMO	2
ABSTRACT.....	4
LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
INTRODUÇÃO.....	2
Evolução histórica	2
Mecanismos fisiológicos	4
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGIA	5
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	6
Agentes criogénicos.....	6
Termodinâmica da crioterapia	7
Efeitos fisiológicos do frio.....	10
Efeitos Hemodinâmicos	10
Leucócitos.....	10
Eritrócitos, Hemoglobina e Plaquetas	10
Metabolismo do Ferro	11
Resposta Cardiovascular e Respiratória	11
Marcadores Anti-inflamatórios.....	12
Efeitos Neuromusculares	13
Força muscular, recuperação e propriocepção.....	13
Efeitos Metabólicos	14
Perfil lipídico	14
Equilíbrio Redox	15
Função endócrina e perfil hormonal	16
Indicações e Contraindicações	16
Modalidades Crioterápicas	17
Imersão em água fria.....	18
Preparação da IAF e do utilizador	18
Protocolo do tratamento.....	19
Efeitos benéficos	19
Riscos e limitações	21
Avanços	21
Crioterapia de Corpo Inteiro.....	22
Tipos de câmaras criogénicas	22

Preparação do utilizador	23
Protocolo de tratamento.....	23
Efeitos benéficos	24
Riscos e limitações	27
Avanços mais recentes: Crioterapia de Corpo Parcial	28
Crioterapia Localizada.....	29
Preparação e protocolo do tratamento	30
Efeitos benéficos	31
Riscos e limitações	32
Criolipólise: uma nova abordagem de crioterapia localizada	33
Novas abordagens em Crioterapia	34
Material de Mudança de Fase	34
Crioablação: uma nova abordagem em oncologia.....	35
Implicações práticas e considerações futuras.....	37
Sugestões e Recomendações de Procedimentos em Crioterapia.....	38
Limitações	39
CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

INTRODUÇÃO

O termo crioterapia deriva da palavra grega *cryos*, que significa "frio"¹ e *therapeia*, que significa "tratamento" ou "terapia" e engloba um conjunto de procedimentos terapêuticos de longa data, sendo alguns de baixo custo^{2,3}, que envolvem a exposição controlada do corpo ou de áreas específicas a temperaturas extremamente baixas, nas formas sólida, líquida e gasosa, por um período limitado de tempo⁴⁻⁷.

No entanto, a crioterapia não implica propriamente a aplicação de frio, mas sim a extração de calor^{6,8}, que causa alterações na temperatura local do hospedeiro.

É importante considerar que a magnitude da mudança de temperatura e as alterações biofísicas nos tecidos dependem das diferenças de temperatura do objeto, da aplicação de calor ou frio, do tempo de exposição, da condutividade térmica dos tecidos e do tipo de agentes térmicos utilizados. A implicação clínica deste tipo de terapia nos tecidos humanos causa alterações na temperatura local do hospedeiro^{1,9}.

A crioterapia está indicada em diversas áreas da medicina, nomeadamente, na inflamação, com redução da dor e do edema; no tempo de recuperação, com aplicações a curto prazo; em cirurgias ortopédicas, abdominais, ginecológicas e de hérnias¹⁰⁻¹²; na oncologia; em lesões desportivas; no controlo da dor crónica e cuidados pós-cirúrgicos^{1,13}; e no tratamento de lesões da pele, promovendo a cicatrização.

Esta modalidade terapêutica abrange várias técnicas específicas que induzem um estado de hipotermia, com o objetivo de favorecer uma redução da taxa metabólica. No entanto, estudos mais recentes confirmaram os efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e antioxidantes, destacando as respostas fisiológicas subjacentes. Isto permitiu uma ampliação dos objetivos da aplicação da crioterapia, abrindo portas para tratamentos inovadores em várias áreas da medicina, como na doença mental (por exemplo, na depressão)¹⁴ e como adjuvante em doenças neurológicas (como a esclerose múltipla), ao ativar processos antioxidantes, resultando em melhorias do estado funcional, humor, ansiedade e fadiga¹⁵. Além disso, novos estudos indicam a crioterapia como uma possível estratégia terapêutica para doenças metabólicas, como a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2, devido à sua capacidade de afetar a expressão de citocinas de maneira semelhante ao exercício¹⁶.

Evolução histórica

Ao longo do tempo, a forma como o frio tem sido aplicado ao corpo humano tem permanecido em grande parte inalterada, através das populares aplicações de gelo, ar e água fria⁷.

A crioterapia tem origens antigas, remontando, provavelmente, as suas referências à civilização Egípcia (*circa* 2500 a.C.). Os Egípcios já empregavam o frio no tratamento de lesões e inflamações^{7,17-19}. Por volta de 400 a.C., Hipócrates reconhecia também as vantagens desta abordagem na redução da dor^{7,14,20,21}. Conforme evidenciado na literatura, Dominique-Jean Larrey, cirurgião do exército de Napoleão Bonaparte, destacava os efeitos anestésicos da crioterapia na amputação de membros em plena batalha¹⁸⁻²⁰.

No século XIX, o Dr. James Arnott, um médico inglês pioneiro da crioterapia, usou soluções salinas com gelo triturado a uma temperatura de -18° a -24°C, com intuito anestésico pré-cirúrgico e para o tratamento de diversas situações. Descobriu que se tratava de um tratamento criocirúrgico bastante eficaz, tanto para neuralgias quanto para enxaquecas. Através

dos seus métodos, expandiu o tratamento para os tumores da mama, colo do útero e diferentes tipos de tumores de pele^{22,23}. No entanto, o uso cirúrgico do frio evoluiu principalmente nos últimos 200 anos¹⁹.

No início do século XX, tornou-se disponível um criogénio significativamente mais eficaz, com uma temperatura de $-78,5^{\circ}\text{C}$, na forma de gelo seco (dióxido de carbono sólido), resultando numa expansão significativa da aplicação da crioterapia, principalmente em dermatologia^{23,24}.

Após a Segunda Guerra Mundial, o nitrogénio líquido tornou-se comercialmente disponível e marcou o início da crioterapia moderna. Este criogénio permitiu atingir uma temperatura de -196°C . O desenvolvimento de várias técnicas de aplicação possibilitou o tratamento de locais mais profundos^{19,23}, tornando-se uma modalidade comum para tratar lesões cutâneas não neoplásicas.

A colaboração de Irving Cooper e Arnold Lee no desenvolvimento de uma sonda de nitrogénio líquido tornou-se o marco decisivo para a criocirurgia moderna²⁵. O que era originalmente um método dermatológico desenvolveu-se num grupo completo de aplicações, principalmente intraoperatórias²³. Entre 1961 e 1970, surgiram diversos dispositivos criocirúrgicos e outros agentes criogénicos, incluindo óxido de diazoto, dióxido de carbono, árgon, cloreto de etilo e hidrocarbonetos fluorados^{19,26}. Apesar de muitos desenvolvimentos, o uso rotineiro permaneceu limitado a algumas indicações²³.

A crioterapia voltou a alcançar significado clínico na década de 1990 com a modernização da imagem e a facilitação no transporte dos equipamentos necessários. Os sistemas de crioterapia guiados por imagem usados atualmente em radiologia de intervenção, utilizam o efeito Joule-Thomson, que descreve a capacidade de um gás extrair energia térmica da área circundante durante uma rápida expansão. Esta forma de terapia guiada por imagem resultou no termo crioablação, de modo que hoje os termos crioterapia, criocirurgia e crioablação são frequentemente usados de forma intercambiável²³. Desde então, a crioterapia estabeleceu-se como uma modalidade de tratamento amplamente utilizada para diversas lesões cutâneas benignas e malignas, com constante descoberta de novas aplicações¹⁹.

As câmaras de crioterapia de corpo inteiro (CCI), conforme conhecemos atualmente, foram inventadas em 1978 por Toshima Yamaguchi, um médico japonês que procurava um tratamento para a artrite reumatoide e gestão da dor. Nos seus trabalhos iniciais, descobriu que a exposição à CCI, levava a uma rápida diminuição da temperatura nas camadas externas da pele, resultando na libertação de endorfinas e numa subsequente redução na avaliação subjetiva da dor. De facto, relatou-se que cerca de 80% dos pacientes obtiveram alívio dos sintomas e problemas de dor crónica^{27,28}.

O sucesso do tratamento com a CCI no Japão resultou na apresentação desses resultados no Congresso de Reumatologia em 1979, impulsionando a expansão global da sua utilização. A CCI chegou à Europa em 1984, pelas mãos do Prof. Reinhard Fricke, um destacado reumatologista alemão, que estabeleceu um módulo crioterapêutico para centenas de doentes com esclerose múltipla e condições artríticas⁷.

Apesar da disseminação da CCI para o tratamento de diversas condições, somente na última década a sua aplicação se expandiu para o âmbito desportivo, visando a recuperação pós-exercício e de lesões. Especialmente em desportos de contato, como *rugby* e futebol americano, a CCI foi adotada precocemente devido, principalmente, à redução da inflamação comum nesses contextos²⁹, resultando numa significativa diminuição do tempo de recuperação^{7,30}.

É conhecido que as câmaras criogénicas presentes desde a primeira década dos anos 2000, foram inicialmente lideradas por países como Rússia, países do leste europeu, Itália, França e Estados Unidos da América, essencialmente no que diz respeito à sua incorporação na

rotina quotidiana. Assim, a CCI transcendeu a sua função inicial como tratamento para a dor e evoluiu para integrar uma abordagem holística para o bem-estar e saúde, apresentando numerosos efeitos benéficos no corpo²⁸.

Mecanismos fisiológicos

O centro responsável pelo controlo da temperatura corporal está localizado na região pré-óptica do hipotálamo anterior³¹. Durante a crioterapia, as variações intensas na temperatura corporal, induzidas pela exposição ao frio extremo, resultam numa diminuição do metabolismo celular ao limitar as reações bioquímicas que induzem o grau de lesão tecidual.

A exposição ao frio reduz a demanda de oxigénio das células, diminuindo em 10% a cada 15°C³¹, e limita a produção de radicais livres nos tecidos^{14,32,33}. Além disso, estas variações provocam alterações que resultam numa escassez da concentração do CO₂, levando a um aumento do tónus vascular e, consequentemente, uma redução do diâmetro dos vasos sanguíneos³⁴. Isto provoca vasoconstrição, resultando numa redução do edema^{1,14}, com uma intensidade mais elevada a uma temperatura de 15°C, conforme indicado por Ali Modabber *et al.*³⁵.

De acordo com a literatura e como relatado por Franz e Iggo, diminuir a temperatura corporal reduz a velocidade da condução nervosa periférica. Em particular, quando atinge cerca de 7°C, há uma completa desativação das fibras A-δ mielinizadas, enquanto a desativação das fibras C não mielinizadas ocorre por volta dos 3°C^{1,36,37}.

Além disso, as alterações na pressão dos tecidos ativam termorreceptores. A crioterapia ativa estes termorreceptores, bloqueando a nociceção dentro da medula espinhal³² e reduzindo o fluxo sanguíneo local. Portanto, o efeito analgésico resultante da crioterapia é principalmente produzido por uma combinação de uma diminuição na condução de sinais neurais da dor³⁸, e da libertação de mediadores químicos inflamatórios, afetando subsequentemente as perdas sanguíneas, o edema e a dor percebida^{1,39,40}.

Ainda assim, apesar do mecanismo de ação e a eficácia da crioterapia estarem bem estabelecidos na literatura, ainda existe falta de evidência que suporte as suas conclusões, para além da padronização de fatores importantes como o período de tempo, a duração, o modo de aplicação e o agente frio utilizado.

OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivos:

- 1) analisar o estado-de-arte sobre os riscos e benefícios das diferentes modalidades de crioterapia;
- 2) identificar as suas potencialidades em diferentes contextos clínicos;
- 3) contribuir para um melhor entendimento das modalidades crioterápicas e contextos clínicos em que podem ser aplicadas.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura a partir de uma pesquisa nas bases de dados PubMed, *Cochrane Library*, *ScienceDirect*, *IEE Explore*, *Springerlink*, PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*) e *British Journal of Sports Medicine*. Não tendo sido encontradas nesta pesquisa *guidelines* adequadas aos objetivos, a procura foi alargada ao motor de pesquisa *Google Search*, somente para esta informação específica. Procurou-se que as palavras-chave utilizadas para a pesquisa correspondessem a MeSH terms, tendo sido usadas em combinações variadas: “cryotherapy”, “rehabilitation”, “temperature”, “cold therapy”, “cryotherapy techniques”, “new advances”.

Incluíram-se nesta revisão narrativa artigos de diversa índole: artigos científicos (247), livros (8), páginas de internet (6), capítulos de livro (4), artigos de revista (1) e conteúdo genérico (1); em português, inglês, espanhol e francês. Foram incluídas revisões sistemáticas, estudos observacionais, experimentais e descritivos. Devido à necessidade de análise da evolução histórica das modalidades crioterápicas, não foi definido nenhum limite temporal na seleção de artigos.

Numa primeira fase, as publicações foram incluídas ou excluídas com base na relevância do título e do resumo. Para além disso, as listas de referências dos artigos incluídos foram analisadas para identificar outros estudos com potencial para o tema. Os critérios de inclusão para esta revisão consistiam na originalidade da pesquisa, na contribuição para a compreensão dos benefícios e riscos das técnicas crioterápicas, nos avanços tecnológicos das várias modalidades e na aplicabilidade clínica das técnicas de crioterapia, bem como a demonstração de julgamento crítico.

Ao longo da realização da dissertação tornou-se necessária a pesquisa de artigos e livros mais direcionados para determinadas patologias dermatológicas, oncológicas, metabólicas e neurológicas, bem como para conceitos de Termodinâmica e outras áreas da Física, de modo a ser complementada toda a informação anteriormente recolhida. Por conseguinte, foram adicionadas em várias combinações outras palavras-chave ou termos MeSH à pesquisa anterior, tais como: “cryosurgery”, “cryoablation”, “oncology”, “hypothermia”, “heat”, “thermodynamics”, “hemodynamics” e “cryogen”.

Dada a importância histórica, teórica e clínica, foram consultados outros artigos de diversas fontes, capítulos de livros e páginas de internet, considerados relevantes para o conhecimento histórico e conceitual das modalidades crioterápicas.

Foram excluídos os artigos cujos autores surgiam afiliados a empresas relacionada com a produção ou comercialização de câmaras ou equipamentos crioterápicos, aqueles cujo texto integral não estava acessível, e os que incluíam população pediátrica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 509 artigos com as palavras de pesquisa referidas nos métodos. Destes, foram removidos 50 artigos duplicados e analisados 459 artigos. Após aplicação dos fatores de exclusão, foram excluídas 191 e reunidas 268 referências bibliográficas que estabeleceram a base de dados da presente revisão (Figura 1).

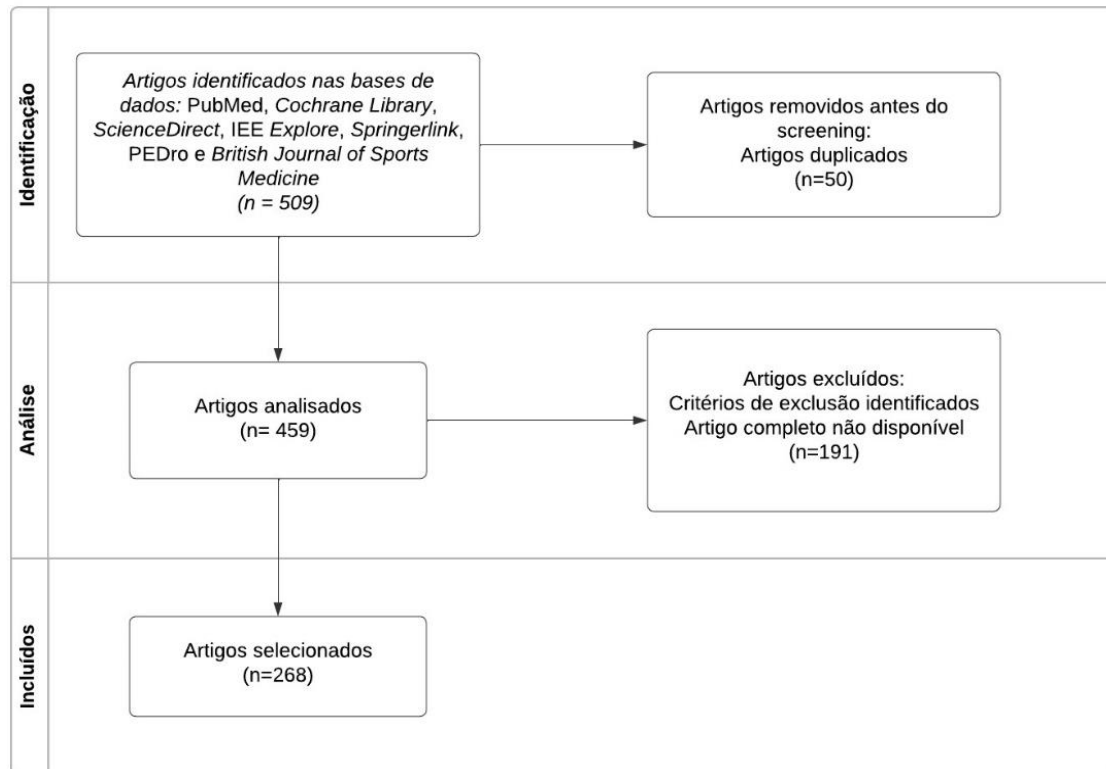


Figura 1- Diagrama de fluxo do estudo.

De todas as referências bibliográficas recolhidas a mais antiga é referente ao ano de 1817 e a mais recente ao ano de 2024.

A informação extraída de cada uma será apresentada e discutida seguidamente.

Agentes criogénicos

Agentes criogénicos (líquidos criogénicos) são líquidos cujo ponto de ebulição não excede os 120 K (-153,15 °C) sob pressão atmosférica normal. Seguidamente serão mencionados os vários tipos e as respetivas gamas de temperatura:

- Água com gelo, 0 °C
- Ar frio, temperatura de -15 °C a -30 °C
- Vapores de gases liquefeitos:
 - vapores de azoto líquido: -196 °C
 - vapores de dióxido de carbono: -75 °C

Um efeito mais rápido pode ser alcançado com água (“frio húmido”). Contudo pode ser desagradável submeter uma pessoa a banhos frios, podendo causar choque, daí ser usado

apenas em casos selecionados. A crioestimulação que utiliza “frio seco” (vapores de gases liquefeitos: azoto, ar, dióxido de carbono) é também rápida, conveniente e muito mais agradável para o utilizador^{41,42}.

Para além disso, líquidos criogénicos, vapores e gases frios utilizados de forma inadequada podem causar sérios danos, nomeadamente queimaduras e necrose de tecidos. No entanto, o azoto líquido em contacto breve não é prejudicial porque, no momento do contacto com o tecido quente, evapora intensamente. Ainda assim, é importante evitar o contacto com o globo ocular, pois pode causar danos irreversíveis na córnea. O perigo com estas substâncias relaciona-se com a sua baixa temperatura e alta densidade. Por este motivo, devem ser armazenadas em recipientes especialmente isolados e adaptados a resistir a rápidas mudanças da temperatura⁴³.

Termodinâmica da crioterapia

A termodinâmica da crioterapia baseia-se em conceitos relativos à absorção e transferência de calor. O calor é definido como a forma de energia transferida entre dois sistemas (ou um sistema e as suas vizinhanças) que apresentam temperaturas diferentes, medido em joules ou calorias. O frio é uma entidade física não quantificável e significa a ausência de calor^{44,45}.

A transferência de calor entre duas substâncias processa-se de quatro formas diferentes: condução, convecção, radiação e evaporação. No que se refere à crioterapia, a transferência de calor ocorre principalmente através da condução e evaporação⁴⁴. Este processo ocorre sempre do corpo de maior temperatura para o corpo de menor temperatura, de forma unidirecional⁴⁶⁻⁴⁸.

Na crioterapia, os agentes criogénicos encontram-se a temperaturas mais baixas do que os tecidos corporais. Através de um mecanismo inverso ao da condução e por contacto físico, os tecidos mais profundos arrefecem ao perder calor para os tecidos mais superficiais, que foram previamente arrefecidos pelas modalidades, e assim sucessivamente. A transferência de calor e a capacidade da modalidade fria em absorver esse calor são, portanto, cruciais para determinar a eficácia da modalidade⁴⁶. Desta forma, quanto maior a quantidade de calor extraído, maior será a redução da temperatura corporal^{44-46,49}.

Já a transferência de calor por evaporação é um fenómeno no qual ocorre a transformação do estado líquido para o estado gasoso. No âmbito da crioterapia com aerossóis, o líquido em questão é submetido a um processo de aquecimento pela pele, que se encontra a uma temperatura mais elevada. Este processo resulta na alteração do estado físico do líquido, que passa do estado líquido para o estado gasoso. Concomitantemente, durante este processo de evaporação, ocorre uma dissipação de calor a partir da pele, provocando uma redução da sua temperatura^{44,49}.

A transferência de calor de uma sistema para outro depende de vários fatores^{48,50}. Alguns dos mais importantes incluem a superfície corporal em contacto, a diferença nas temperaturas iniciais, a capacidade térmica de cada material, as massas relativas dos corpos e, no caso da crioterapia, o reaquecimento do tecido a partir da sua própria atividade metabólica e da perfusão⁴⁶, a localização anatómica (tecido adiposo subcutâneo e massa muscular), a entalpia de fusão, a duração da aplicação, a interface, a variabilidade individual, a modalidade com compressão, a temperatura ambiental e a atividade física. Estes serão explicados de forma resumida seguidamente:

Superfície corporal em contacto

A superfície corporal em contacto com a modalidade de crioterapia influencia a transferência de calor na medida em que ocorre uma maior perda de calor quando existe uma maior superfície corporal em contacto com o frio. Será então expectável que modalidades com maiores dimensões, como a imersão em água fria (IAF) e a CCI, provoquem maiores perdas de calor do que a crioterapia localizada⁴⁴.

Diferença nas temperaturas iniciais

Quanto maior a diferença de temperatura entre dois corpos, maior é a magnitude na diminuição da temperatura. Assim, quanto maior a diferença entre a temperatura corporal e a modalidade de crioterapia, mais rápido será o arrefecimento dos tecidos^{44,46}.

Capacidade térmica de cada material

A capacidade térmica de um material é uma grandeza que corresponde à quantidade de calor (cedido ou recebido), que leva à variação de 1°C na temperatura do corpo^{47,48}.

Assim, quanto maior for a capacidade térmica da substância, mais calor é necessário para alterar a sua temperatura⁴⁶. Comparando a capacidade térmica do gelo (a 0 °C) de 2090 J·kg⁻¹·°C⁻¹ com a da água (a 0°C) de 4190 J·kg⁻¹·°C⁻¹, verifica-se que o gelo pode ser eficaz para o arrefecimento inicial devido à sua capacidade de mudar de fase e absorver calor rapidamente, já a água líquida, devido à sua maior capacidade térmica, poderá ser mais eficaz em manter uma temperatura mais baixa por períodos mais longos após o gelo ter derretido.

Localização anatómica (tecido adiposo subcutâneo e massa muscular)

Entre os tecidos superficiais e profundos encontra-se o tecido adiposo subcutâneo, que desempenha um papel importante como barreira térmica na regulação da temperatura corporal, mas também na transferência de calor entre os tecidos mais superficiais e profundos⁴⁹.

Este conceito está relacionado com a espessura do tecido adiposo no local de crioterapia. Estudos mostram que a espessura do tecido adiposo provoca uma diferença substancial no tempo de arrefecimento necessário durante a crioterapia. À medida que a espessura do tecido adiposo aumenta, o tempo de arrefecimento necessário para produzir um efeito também aumenta bastante (uma espessura da dobra cutânea menor ou igual a 20 mm exigia 20 minutos, enquanto dobras cutâneas de 20–30 mm exigiam 38 minutos, e dobras cutâneas de 30–40 mm exigiam 59 minutos)⁵¹. Assim sendo, quanto mais fino o tecido subcutâneo e o tecido adiposo, maior é o arrefecimento dos tecidos mais profundos, existindo uma relação inversa entre a espessura do tecido subcutâneo adiposo e o arrefecimento dos tecidos profundos⁴⁹. Estas constatações para além de influenciarem a magnitude da diminuição da temperatura, também influenciam o tempo de aplicação da crioterapia.

Quando é necessário o arrefecimento de grandes massas musculares, o tempo da crioterapia deve ser maior, quando comparado com localizações anatómicas de massas musculares menores⁴⁴.

Num estudo de Lombardi *et al.*²⁸, verificou-se que as maiores variações de temperatura ocorreram nos membros inferiores (tíbias: -8,7°C; pés: -5,2°C), com uma diminuição média da temperatura total do corpo de 5,8°C, enquanto a temperatura interna do corpo diminuiu apenas 0,8°C. Observou-se ainda, uma relação entre as alterações médias da temperatura com o Índice de Massa Corporal (IMC), com diminuições maiores em indivíduos com um IMC <25 kg/m², comparativamente a indivíduos obesos, com IMC >30 kg/m²⁵².

Ainda mais precisamente que o IMC, as percentagens de massa livre de gordura e de gordura corporal em homens, parecem estar relacionadas com alterações da temperatura da pele após CCI⁵³. Desta forma, foi observado que a composição corporal era um dos principais

determinantes das potenciais mudanças de temperatura e, possivelmente, da eficácia da crioterapia²⁸.

Um outro fator associado à localização anatômica, que pode influenciar a transferência de calor, é o reaquecimento do tecido pela sua atividade metabólica e pela perfusão sanguínea⁴⁶.

Entalpia de fusão

Uma característica inerente aos materiais é a entalpia de fusão, definida como a quantidade de energia térmica necessária para alterar um material de estado sólido, para estado líquido, sem que ocorra mudança de temperatura⁴⁶.

Os conceitos como capacidade térmica e entalpia de fusão são importantes porque afetam significativamente a capacidade de uma modalidade de crioterapia em absorver calor e, portanto, devem ser úteis na previsão do arrefecimento dos tecidos. Por exemplo, ao comparar um saco de gelo com 1Kg e um pacote de gel (exemplo *Flex-I-Cold™*) também com 1Kg (massas iguais), verificou-se que, como o gelo passa por fusão e o pacote de gel não passa, é necessário adicionar 80 vezes mais calor para aumentar a sua temperatura em 1°C. Como o gelo passa por uma mudança de estado físico ao derreter, deve-se esperar que modalidades de crioterapia com gelo absorvam muito mais calor do que com gel nos tratamentos de crioterapia (mesmo que os blocos de gel muitas vezes tenham temperaturas iniciais mais baixas). A maior capacidade de uma modalidade em absorver calor deve resultar em temperaturas mais frias nos tecidos tratados⁴⁶. Este é um argumento termodinâmico para justificar o uso de modalidades de crioterapia com gelo (sacos de gelo) em detrimento das modalidades à base de gel (pacotes de gel).

Duração da aplicação

Quanto mais prolongada for a crioterapia, maior é o tempo disponível para a troca de energia térmica e maior é a quantidade de calor removido do corpo até ser atingido o equilíbrio térmico⁴⁴. No entanto, é necessário ter em conta que existem outros fatores que interferem com o arrefecimento corporal, seja por exemplo, a capacidade térmica que tem a modalidade da crioterapia para continuar a remover calor durante longos períodos de tempo. Após atingir este fator e o equilíbrio térmico, não existe mais transferência de calor para a modalidade de crioterapia.

Interface

A interface na crioterapia consiste no material que fica entre a modalidade de crioterapia e a pele, servindo essencialmente para evitar queimaduras pelo frio. A sua espessura e condutividade térmica têm um papel significativo no arrefecimento corporal. Se de grande espessura e baixa condutividade térmica, funciona como barreira à transferência de calor^{44,46,49}.

Variabilidade individual

As pessoas reagem de forma diferente à crioterapia, quer na magnitude do arrefecimento bem como na sua velocidade. Esta diferença é explicada com argumentos de natureza individual, como a regulação do controlo térmico corporal, a cor da pele, a raça/etnia, a idade e o género^{44,54}.

De facto, e tal como demonstrado por Hammond *et al.*, a eficácia de arrefecimento difere entre homens e mulheres⁵³.

Apesar de as mulheres terem níveis mais elevados de adiposidade que os homens, experimentam maiores variações médias de temperatura. Comparativamente aos homens, as mulheres apresentam menos 20% de massa corporal, 14% mais gordura, menos 33% de massa

magra, menos 18% de área de superfície corporal e uma maior proporção de gordura subcutânea/visceral. Além disso, a relação entre a área de superfície corporal e a massa é maior em mulheres sendo que, a perda de calor aumenta proporcionalmente com esta relação. Sob *stress* térmico, as mulheres têm uma periferia mais extensivamente vasoconstrita, com maiores perdas de calor à superfície e mostram uma resposta significativamente reduzida ao arrepio. No seu conjunto, estas evidências poderiam explicar a discrepância na eficiência de arrefecimento entre os diferentes géneros²⁸.

Crioterapia com compressão

Associar a crioterapia à compressão, por exemplo, com bandas elásticas, aumenta a eficácia da crioterapia, existindo uma maior diminuição da temperatura corporal, comparativamente quando se usa a mesma modalidade de crioterapia sem compressão. Isto porque, ajuda a aumentar o contacto entre a superfície da pele e o agente criogénico melhorando a transferência de calor, e pode permitir reduzir o fluxo sanguíneo na área tratada, diminuindo a dissipação de calor gerado pelo metabolismo celular^{46,55}.

Efeitos fisiológicos do frio

A exposição do corpo humano a temperaturas criogénicas resulta em vários fenómenos fisiológicos favoráveis, sendo que o efeito analgésico parece ser o mais apreciado pelos praticantes⁴³. Os efeitos fisiológicos do frio dividem-se em efeitos hemodinâmicos, neuromusculares e metabólicos⁵⁶. **Efeitos Hemodinâmicos**

O estudo da resposta hematológica à crioterapia permite definir uma ampla gama de efeitos que abrangem a modificação do potencial de fornecimento de oxigénio, a resposta inflamatória e a função de coagulação.

Relativamente às alterações dos índices hematológicos induzidas pela crioestimulação, a literatura é muitas vezes inconsistente e insuficiente⁴³.

Leucócitos

Ao longo dos anos, alguns estudos têm relatado uma diminuição no número de leucócitos e eritrócitos em indivíduos saudáveis após sessões de crioterapia⁵⁷, bem como um aumento na percentagem de monócitos, linfócitos, neutrófilos e eosinófilos^{58,59}.

Já num artigo de 2017, que comparava os vários efeitos da crioterapia em atletas, foi relatada uma alteração pouco significativa ao nível de leucócitos com um ligeiro aumento após a CCI, presumindo que a crioterapia possivelmente mobilizaria leucócitos, especialmente neutrófilos, com um efeito positivo sobre a dor muscular de início tardio (DOMS)²⁸.

Eritrócitos, Hemoglobina e Plaquetas

Quanto às informações sobre o efeito da crioterapia nos eritrócitos ou hemoglobina, os dados ainda são muito escassos, sendo a maioria sobretudo em atletas. Em estudos realizados em atletas submetidos a 5, 10 e 20 sessões de CCI, constatou-se uma diminuição nos valores de hemoglobina, no hematócrito e nos parâmetros eritrocitários como o volume e a concentração corpuscular média, sem afetação na contagem dos reticulócitos^{28,60}.

No entanto, por serem estudos realizados essencialmente em atletas, deve ser tido em conta que os efeitos referidos podem ser influenciados pelo tipo e intensidade do treino efetuado, uma vez que algumas destas alterações não foram verificadas em todos os grupos de atletas. Uma explicação para a descida destes valores pode estar relacionada com a hemólise

potenciada pela CCI. Szygula *et al.*, descreveram uma diminuição de haptoglobina e um aumento de bilirrubina após 10-20 sessões de CCI, com uma recuperação ao fim de 30 sessões. A hemólise estimulou a liberação de eritropoietina que aumentou 4,5% (às 10 sessões), mais 10,8% (às 20 sessões) e 10,1% (às 30 sessões), apoiando a recuperação do número de eritrócitos para valores iniciais, após a diminuição inicial. Ainda assim, apesar das alterações, as concentrações de eritropoietina permaneceram dentro dos valores fisiológicos⁶¹.

Uma diminuição temporária dos níveis de hemoglobina tem duas consequências diretas. Em primeiro lugar, uma vez que o *OFFscore* (um parâmetro utilizado para calcular a probabilidade de *doping* sanguíneo em atletas) depende da concentração de hemoglobina e da contagem de reticulócitos^{62,63}, atendendo aos resultados apresentados anteriormente, a CCI poderia reduzir o resultado desse *score*. Por esse motivo, não pode ser considerada uma prática que melhora o desempenho. Por outro lado, o uso da CCI para encobrir práticas ilícitas é injustificado, uma vez que a diminuição potencial em hemoglobina é muito pequena e a própria mudança é de curta duração e/ou temporária⁶⁴. Em segundo lugar, a diminuição da hemoglobina e de eritrócitos deve ser considerada ao planejar as estratégias de recuperação ao longo de uma temporada competitiva.

Assim sendo, a CCI não deve ser considerada uma prática com efeitos potenciadores na medula óssea, tendo em conta que não influencia os parâmetros hematológicos dos atletas geralmente utilizados para testar a estimulação ilícita da medula óssea.

Quanto ao número de plaquetas, não foram verificadas alterações após várias sessões de crioterapia²⁸.

Metabolismo do Ferro

Segundo a literatura, os parâmetros do metabolismo do ferro permaneceram inalterados após 10 sessões de CCI, seja em atletas⁶⁴ ou em indivíduos obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)⁶⁵. Ambos os estudos verificaram apenas uma diminuição moderada da hepcidina, uma hormona peptídica derivada dos hepatócitos e que medeia a depleção do ferro na inflamação^{64,65}.

Resposta Cardiovascular e Respiratória

Relativamente a estes parâmetros, a literatura concentra-se essencialmente nas respostas fisiológicas após CCI e crioterapia de IAF, dessa forma serão estas as abordadas seguidamente.

Os dados recolhidos sobre as alterações dos principais indicadores cardiovasculares em humanos expostos a temperaturas criogénicas são ambíguos. Alguns relatam um aumento significativo, como resposta ao choque frio inicial, mas a curto prazo, da frequência respiratória, frequência cardíaca e da pressão sanguínea após CCI e crioterapia de IAF em indivíduos normotensos e levemente hipertensos^{66,67}.

Embora existam evidências de redução nos fatores de risco cardiovascular em indivíduos adaptados ao frio, a prática de CCI aumenta a carga de trabalho do coração e, portanto, tem um grande impacto sobre o mesmo. Durante uma competição de natação de inverno entre nadadores de elite, um grupo de cientistas⁶⁸ estudou a relação da natação em água fria com os seguintes marcadores cardíacos: troponina I de alta sensibilidade (hsTnI), troponina T de alta sensibilidade (hsTnT) e peptídeo natriurético cerebral pró-amino-terminal (at-pro-BNP). Foram recolhidas amostras de sangue um dia antes, imediatamente após duas horas após e 24 horas após a competição. Verificou-se um aumento significativo da concentração de hsTnI no plasma duas horas após a competição, enquanto os valores de hsTnT e at-pro-BNP permaneceram inalterados. Geralmente, um nível elevado de troponina está associado a um pior prognóstico

cardíaco. Embora o exercício em água fria tenha causado uma liberação de hsTnI, não é clara a relação desse evento com o aumento do risco de desenvolver síndrome coronária aguda. A elevação de troponinas é principalmente uma indicação do dano no músculo cardíaco, mais comumente causado por um desequilíbrio entre a oferta e a demanda do oxigênio⁶⁹. No entanto, verificou-se que o exercício de alta intensidade em ambientes a temperaturas neutras também causava a elevação de troponinas⁷⁰.

Quanto ao efeito da CCI na pressão sanguínea, verificou-se num estudo realizado em vinte e oito nadadores profissionais de água fria, na maioria saudáveis, com um atleta hipertenso (180/105 mmHg) e três com pressão diastólica de 95 mmHg, uma elevação significativa na pressão arterial em todos os sujeitos despidos, enquanto aguardavam ao ar frio de inverno antes da CCI⁷¹. Nem a imersão, nem a natação em água fria causaram um aumento adicional na pressão arterial, sendo que, a pressão retornou aos valores normais 4 minutos após a experiência. Os sinais eletrocardiográficos permaneceram inalterados em todos os indivíduos. Não foram detectados sinais de hipertrofia ventricular, dano cardiovascular ou cerebrovascular. Também foram encontrados resultados semelhantes num grupo de homens saudáveis submetidos a um programa de 5 semanas de adaptação ao ar frio⁷². A pressão arterial dos indivíduos aumentou significativamente durante a primeira sessão de CCI, mas retornou a valores normais após o programa, indicando a ocorrência de um processo de adaptação.

Por outro lado, outros autores não verificaram alterações nas pressões sistólica e diastólica e apenas uma diminuição da frequência cardíaca após exposição a -110°C⁷³.

Quanto à resposta respiratória inicial à CCI, tanto em nadadores de água fria experientes quanto inexperientes, ocorreu um efeito positivo de adaptação ao frio⁷⁴. Foi demonstrado que o arrefecimento da pele após CCI, causou uma habituação significativa na resposta respiratória.

Marcadores Anti-inflamatórios

Há atualmente um consenso geral que o frio desempenha um papel importante no tratamento inicial da fase inflamatória aguda após o trauma dos tecidos moles¹³. E por esse motivo, os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos da crioterapia são os mais procurados por atletas e pacientes. A eficácia do tratamento nesse âmbito específico foi demonstrada por diversos estudos, embora os dados disponíveis sejam contrastantes e ainda em discussão^{28,43}.

Na verdade, juntamente com estudos que relatam um efeito direto da CCI nos marcadores inflamatórios, existem vários relatos que não associaram quaisquer alterações com esta modalidade. No entanto, quase todos estes estudos concordam quanto aos benefícios gerais induzidos pelo tratamento, incluindo melhoria da dor, humor e qualidade de vida (QdV)²⁸.

Um exemplo, é o de um estudo que investigou o impacto da CCI em pacientes com fibromialgia, uma condição autoinflamatória crônica caracterizada por dor generalizada, fadiga e inflamação sistêmica. Comparando 50 pacientes tratados com CCI com um grupo não tratado, os resultados demonstraram melhorias significativas em parâmetros que avaliam a QdV e a capacidade de realizar atividades diárias, incluindo dor (medida pela Escala Analógica Visual - VAS), estado global de saúde, gravidade da fadiga e questionário abreviado de saúde SF -36. O estudo sugere que a CCI induziu efeitos anti-inflamatórios benéficos nestes pacientes⁷⁵.

Já por outro lado, os resultados sobre o efeito da CCI na IL-6 nem sempre são concordantes, provavelmente devido a diferenças nos protocolos de exercício aplicados. Em termos gerais, uma única sessão de CCI aumenta a concentração de IL-6, enquanto várias sessões

fazem com que esta interleucina retorne a níveis iniciais²⁸. De forma mais consistente, a CCI estimula a resposta anti-inflamatória (redução de IL-1 β e aumento de IL-10, IL-1Ra).

Veja-se, por exemplo, um estudo que, em dezoito jogadores de voleibol profissionais do sexo masculino, uma sessão de exercício submáximo aumentou os níveis de IL-1 β e IL-6 em 60%. No entanto, o tratamento com CCI a -130°C por 3 minutos realizado antes do exercício, preveniu esses aumentos. Este estudo destacou um possível efeito preventivo da CCI na inflamação induzida pelo exercício⁷⁶. No entanto, em jogadores de *rugby*, uma única sessão de CCI a -130°C não afetou os valores de IL-6, independentemente da duração do tratamento (1, 2 ou 3 minutos)²⁹.

Estes resultados sugerem que provavelmente estarão envolvidas múltiplas interações entre citocinas na resposta fisiológica à fadiga causada pelo esforço, e o frio pode atuar ao limitar a gravidade da resposta inflamatória do organismo⁷⁷.

Efeitos Neuromusculares

Os efeitos neuromusculares, como já referido anteriormente, observam-se com a diminuição da velocidade da condução nervosa em função da magnitude do arrefecimento e da duração da crioterapia. Outro mecanismo referenciado para a crioterapia aumentar o limiar e diminuir a sensação da dor é através da redução dos espasmos musculares nos princípios do *Gate Control Theory*⁵⁶.

Força muscular, recuperação e propriocepção

As pesquisas sobre o efeito da crioterapia no controlo neuromuscular e propriocepção levaram a resultados conflituosos. Vários estudos⁷⁷⁻⁸⁰ concluíram que a aplicação da crioterapia não afeta (positiva ou negativamente) a propriocepção ou que tem um impacto negativo definitivo no desempenho neuromuscular (testes de equilíbrio). Por outro lado, outros autores evidenciam uma associação positiva entre a aplicação da crioterapia e a melhoria da flexibilidade e elasticidade muscular⁸¹⁻⁸³.

Nas últimas décadas, a crioestimulação foi frequentemente utilizada por atletas, treinadores e médicos de desporto para promover a melhoria do desempenho atlético e da recuperação. No entanto, com base nos resultados encontrados, a sua real eficácia ainda não está bem estabelecida⁸⁴.

A evidência atual que apoia a sua utilização é limitada e contraditória: os depoimentos de atletas geralmente são positivos, mas estes podem estar influenciados por um possível efeito placebo⁸⁴. Contudo, alguns dos últimos artigos sobre crioterapia, estão relacionados com o uso da crioestimulação na recuperação atlética, aceleração da recuperação para uma plena capacidade física e na remoção dos resultados dos danos nas fibras musculares causados por exercícios intensos. É promovida como um método de tratamento para lesões musculares, síndromes de uso excessivo e para aprimorar a recuperação entre as sessões de treino^{28,43}.

Num artigo muito recente, Jaworska *et al.*⁸⁵, observaram uma melhoria na potência média e na força muscular de extensão isocinética ao combinar a crioestimulação com treino de resistência. Vinte e cinco voluntários completaram um protocolo de quatro semanas, que incluiu doze sessões de treino de resistência com cerca de 50 minutos, focado nos membros inferiores. Cada sessão foi seguida por CCI (3 minutos, -120°C) ou recuperação passiva. Foi descrito que o treino combinado com CCI induziu um aumento significativo na potência média máxima no teste de força de extensão isocinética do joelho, enquanto no grupo de controlo, o nível do referido teste permaneceu inalterado. Estas mudanças foram acompanhadas por uma diminuição na concentração de miostatina e IL-15 no grupo experimental. No presente estudo, os autores não

registaram mudanças na massa muscular; portanto, afirmaram que o aumento da força muscular isocinética pode estar relacionado com um melhor recrutamento de unidades motoras.

Outros estudos avaliaram o efeito imediato da crioestimulação na propriocepção e a eficácia deste tratamento na dor muscular e na função após o dano do exercício excêntrico. Com base nos resultados obtidos, foi sugerido que, embora a crioestimulação não aumente o risco de lesões relacionadas com a propriocepção, esta é ineficaz para melhorar a recuperação se realizada 24 horas após o exercício⁴³.

Assim sendo, os resultados mencionados anteriormente mostram que as exposições à crioterapia não são prejudiciais quanto ao desempenho da força. Com exposições à CCI realizadas após o treino de resistência a apresentarem efeitos positivos no desenvolvimento da força através de um melhor recrutamento de unidades motoras^{83,84}.

Efeitos Metabólicos

Outro efeito da crioterapia referenciado é a diminuição do metabolismo celular. Sendo, assim, é um método utilizado para prevenir ou reduzir a inflamação e a destruição do colagénio em doenças inflamatórias⁵⁶. A crioterapia diminui a circulação sanguínea e o metabolismo celular, diminuindo as lesões de hipóxia secundárias, associadas a lesões musculoesqueléticas. Este é um aspeto de grande relevância na resposta imediata a lesões musculoesqueléticas^{44,45}.

Perfil lipídico

Os lípidos são a principal fonte de energia, bem como, o principal substrato termogénico. É possível que o estímulo de frio intenso da crioterapia afete o metabolismo lipídico. Contudo, os estudos publicados sobre a influência da crioterapia nos níveis lipídicos são escassos⁴³.

Os tecidos adiposos, tanto branco (WAT) quanto castanho (BAT), são ativados durante a exposição ao frio. O BAT é especialmente consumido durante a exposição ao frio, contribuindo para o metabolismo energético. Contudo, um programa de atividade aeróbia moderada combinado com a CCI não alterou a massa corporal, percentagem de gordura, ou massa magra após 6 meses. As concentrações circulantes de adiponectina, leptina e resistina também não foram modificadas, embora as LDL e triglicérides tenham diminuído e o HDL tenha aumentado. Este estudo envolveu quarenta e cinco homens com excesso de peso e obesos, submetidos a sessões regulares de exercício sob supervisão, incluindo ciclismo, caminhadas e treino de ginásio. Além disso, realizaram 20 sessões de CCI diárias, a -130°C durante 3 minutos, um mês após o início e um mês antes do final do programa de fitness⁸⁶.

Num estudo que envolveu dois grupos, um submetido a 20 sessões de CCI e outro à prática de natação no inverno, sugeriu inicialmente que a exposição ao frio intenso, como CCI, poderia influenciar positivamente o metabolismo lipídico e a produção de adipocinas. Os resultados indicaram que tanto a CCI quanto a natação no inverno, não provocaram mudanças significativas nos níveis de HDL, LDL, colesterol total e triglicérides em comparação com o grupo controlo. Embora estudos anteriores tenham relatado benefícios na melhoria do perfil lipídico após a CCI, esta pesquisa não reproduziu esses efeitos de maneira tão pronunciada. Ainda assim, observou-se uma tendência na redução dos níveis de leptina em homens submetidos à CCI, indicando possíveis efeitos benéficos na sensibilidade à insulina. Além disso, a adiponectina aumentou nas mulheres após a temporada de natação no inverno, sugerindo melhorias na sensibilidade à insulina e na proteção contra a aterosclerose. A resistina também aumentou nas mulheres após a natação no inverno, indicando uma resposta pró-inflamatória leve. A complexidade dessas respostas destaca a necessidade contínua de pesquisas para compreender

melhor os efeitos destas terapias no tecido adiposo e em diferentes grupos de pacientes. Embora ambos os protocolos tenham benefícios conhecidos, como efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, a pesquisa futura pode explorar essas intervenções como alternativas ao esforço físico para pessoas com mobilidade reduzida⁸⁷.

É ainda reportado na literatura, a comparação dos resultados dos perfis lipídicos em resposta a diferentes procedimentos de criestimulação de corpo inteiro numa criocâmara (-130 °C) por cinco, dez e vinte sessões. Verificou-se que cinco sessões de criestimulação de corpo inteiro numa criocâmara não alteraram o perfil lipídico; enquanto no grupo submetido a uma série de 10 sessões, o nível de valores de triglicerídeos diminuiu, e as mudanças foram mais pronunciadas no grupo submetido a 20 sessões: uma redução significativa no LDL, no colesterol total, e foi observado um aumento significativo na fração de HDL. Comparando as proporções das frações lipídicas individuais, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa na fração de triglicerídeos em relação ao colesterol total, enquanto a fração de HDL aumentou em comparação com o colesterol total e o colesterol LDL após 20 criestimulações. Não foram observadas alterações nas proporções entre as frações lipídicas após 5 e 10 criestimulações⁸⁸.

Equilíbrio Redox

O *stress* oxidativo é o principal fator que afeta o desempenho dos atletas. A atividade muscular gera oxidantes libertados no espaço intercelular após a rotura da membrana. Estes oxidantes ativam reações em cadeia, amplificando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), que danificam membranas, estruturas celulares e o DNA. A inflamação ativa a imunidade inata, que produz ROS e, através de um ciclo vicioso, mantém a inflamação sustentada por estas espécies⁸⁹. A CCI tem sido sugerida como possivelmente capaz de aumentar as capacidades antioxidantes e assim, contrariar a produção de ROS induzida pelo exercício.

A literatura relata que mesmo uma sessão de criestimulação de corpo inteiro, causa alterações no equilíbrio pró-oxidante-antioxidante, sendo que o nível total do *status* oxidativo no plasma diminuiu de modo estatisticamente significativo aos 30 minutos após sair da criocâmara, e permaneceu mais baixo no dia seguinte, enquanto o nível total de *status* antioxidativo diminuiu após a exposição ao frio e aumentou no dia seguinte⁹⁰. Além disso, observou-se um aumento de 36% na atividade da superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e dienos conjugados (CD) em indivíduos saudáveis após uma única estimulação⁹¹.

Num estudo com indivíduos saudáveis, vinte e quatro homens e vinte e duas mulheres, após 10 sessões diárias de CCI, o ácido úrico plasmático, a SOD e os antioxidantes totais aumentaram, em comparação tanto ao valor inicial como ao grupo controlo não submetido à CCI. No entanto, as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, embora inalterados em comparação com o valor inicial, também foram mais elevadas do que no grupo controlo. Sugerindo que a CCI pode ter efeitos antioxidantes gerais, mas também pode estar associada a um aumento do *stress* oxidativo, conforme indicado pelo aumento ácido tiobarbitúrico. Portanto, a CCI parece ter efeitos complexos sobre o equilíbrio redox no organismo⁹². Durante um programa de exercício físico com duração de seis meses, com duas exposições diárias de CCI ao longo de 20 sessões, observou-se uma diminuição significativa nas atividades da SOD, catalase e glutathione reductase (13%, 8% e 70%, respetivamente). A atividade da SOD aumentou após sessões sucessivas de CCI, enquanto a atividade da catalase diminuiu progressivamente⁸⁶.

Desta forma, é possível concluir que a crioterapia é capaz de diminuir os oxidantes totais e aumentar os agentes antioxidantes²⁸.

Função endócrina e perfil hormonal

É essencial monitorizar o perfil hormonal para avaliar o estado de saúde, especialmente em atletas que enfrentam cargas de trabalho intensas de forma crónica, associadas a situações psicofisiologicamente stressantes. A CCI é utilizada para aliviar condições de *stress* devido à ativação dos eixos neuroendócrinos e metabólicos que regulam a homeostase térmica. No entanto, poucos relatórios publicados até agora consideraram este aspeto²⁸.

Num estudo com vinte e cinco jogadores profissionais de *rugby* de alto nível durante um campo de treino de verão, foram submetidos a tratamento com CCI (-140°C, 3 min) duas vezes ao dia durante 7 dias consecutivos. A saliva foi recolhida antes do início do treino, após a sessão de CCI na noite no primeiro dia e após a última sessão de CCI no último dia. Em comparação com o início, no final do primeiro dia (completadas duas sessões de CCI), o cortisol e a dehidroepiandrosterona (DHEA) diminuíram. Após 7 dias, o cortisol, DHEA e estradiol continuaram a diminuir, mas a testosterona aumentou. Importante notar que, na maioria dos sujeitos, as variações excederam a diferença crítica, que é o valor mínimo calculado entre duas medições consecutivas do mesmo parâmetro, usando o mesmo método, no mesmo indivíduo e incluindo variabilidades analíticas e biológicas. O aumento da relação testosterona-cortisol, amplamente aceite como índice do potencial estado de desempenho atlético, decorreu das alterações observadas. Sugerindo que o tratamento com CCI pode levar a mudanças significativas nos níveis hormonais de jogadores de *rugby* de alto nível, com um potencial aumento do estado de desempenho atlético⁹³.

Apesar de tudo, as modificações do cortisol durante os ciclos de tratamento com CCI não são consistentes na literatura atual, possivelmente devido a diferentes estímulos de *stress* aplicados. Veja-se por exemplo, um estudo randomizado, contrabalançado e cruzado com catorze jogadores de futebol da *English Premier League*, submetidos uma única sessão de CCI (-135°C, 2 min), realizada dentro de 20 minutos após um exercício repetido de *sprint* (15 × 30 m). Os resultados mostraram um aumento da testosterona salivar até 24 horas pós-exercício. No entanto, o tratamento não teve efeito no cortisol, lactato sanguíneo e Creatina-quinase (CK)⁹⁴.

Concluindo, a literatura mostra que a crioterapia é capaz de afetar o equilíbrio hormonal, diminuindo hormonas tipicamente associadas ao *stress* psicofísico, e aumentando a testosterona, uma hormona tipicamente anabólica⁹⁵.

Indicações e Contraindicações

A aplicação da crioterapia deve aderir a orientações e indicações precisas. Existem algumas contraindicações que podem limitar o seu campo de aplicação²⁸. No entanto, deve ser sublinhado que as indicações e contraindicações derivam da aplicação empírica do tratamento e precauções teóricas (por exemplo, os potenciais efeitos deletérios do frio em doenças cardiovasculares), em vez das diretrizes estabelecidas que ainda estão em falta, bem como da aprovação das agências reguladoras⁸⁴.

A crioterapia está indicada nas seguintes condições clínicas: a) diminuir a inflamação secundária a lesões musculoesqueléticas, intervenções cirúrgicas e doenças inflamatórias crónicas como a artrose, a artrite reumatoide, espondilite anquilosante e febre reumática; b) doenças degenerativas e alterações degenerativas secundárias em articulações periféricas e da coluna vertebral; c) doença articular de origem metabólica, como a gota; d) doença mista do tecido conjuntivo; e) distúrbios reumáticos e do tecido mole (poliomiosite e dermatomiosite); f) controlar a inflamação aguda e acelerar a recuperação depois de um traumatismo e durante a fase inflamatória; g) inflamação periarticular, tendinosa e da cápsula articular; h) algumas

doenças de pele envolvendo as articulações, como a artrite psoriática; i) outras doenças autoimunes; j) reduzir a hemorragia após um traumatismo; k) inflamação crônica da coluna cervical; l) discopatias; m) osteoporose; n) sobrecarga muscular; o) distúrbios neurológicos (paralisia espástica, esclerose múltipla, neuralgia radicular); p) síndromes depressivas; q) reduzir a intensidade das mialgias de início tardio; r) controlar o edema associado à inflamação aguda; s) controlar a dor; t) condições clínicas em que é necessário diminuir o metabolismo celular; u) criocinética e crioalongamento, v) procedimentos dermatológicos para remover lesões cutâneas, como verrugas e lesões pré-cancerígenas^{43,44,56}.

As contraindicações absolutas para o uso da crioterapia são as seguintes: a) intolerância ao frio, crioglobulinemia, crioibrinogenemia; b) hipertensão arterial não tratada; c) enfarte agudo do miocárdio nos últimos seis meses; d) doenças do sistema cardiovascular e respiratório descompensadas; e) angina instável; f) pacemaker; g) doença arterial periférica oclusiva (estadio III e IV de Fontaine); h) história de doença venosa profunda; i) doença afebril do trato respiratório; j) disfunção renal aguda; k) anemia severa; l) sinais e sintomas de alergia ao frio; m) desnutrição grave; n) epilepsia; o) ferida aberta ou úlcera, lesão gangrenosa; p) sob influência de álcool ou drogas; q) urticária ao frio; r) agamaglobulinemia; s) doença do sistema nervoso central; t) doença oncológica; u) síndrome de Prinzmetal; v) hemorragia pulmonar^{43,44,56,84}.

Existem também algumas contraindicações relativas em relação à participação no tratamento criogénico. Estas incluem: arritmias cardíacas, defeitos das válvulas cardíacas, status pós cirurgia ao coração, doença arterial isquémica, doença de Raynaud, polineuropatias, gravidez após o quarto mês de gestação, vasculite, claustrofobia, hipotireoidismo, hiperhidrose^{43,44,56,84}.

Modalidades Crioterápicas

No mercado e na literatura estão descritas imensas modalidades de crioterapia. Estas podem ser classificadas em modalidades de primeira e de segunda geração. No grupo das de primeira geração, inserem-se todas as modalidades de crioterapia onde não é possível regular a temperatura de refrigeração e a sua aplicação é intermitente (descontínua). São exemplos os sacos de gelo picado e as compressas frias (gel). As modalidades de crioterapia de segunda geração, são os dispositivos que fornecem um fluxo contínuo de frio e é possível regular a temperatura, sendo por vezes associada a compressão intermitente ou contínua⁹⁶.

Os benefícios analgésicos e a diminuição da velocidade dos nervos sensoriais conferiram, ao longo da história, uma notável atenção à crioterapia. Com um reconhecimento de longa data em relação à sua eficácia no tratamento de danos teciduais primários e secundários, bem como na resposta inflamatória subsequente⁷.

Atualmente, as técnicas crioterápicas consistem num tópico controverso na prática clínica devido às existentes lacunas no conhecimento⁹⁷. Ainda assim, esta modalidade reflete um campo dinâmico, impulsionado por pesquisas baseadas em evidência científica a fim de definir *guidelines* eficazes e uma melhor compreensão dos seus benefícios.

A crioterapia consiste numa variedade de modalidades utilizadas em vários contextos como, a aplicação de corpo inteiro^{30,98}, localizada⁵, imersão em água fria de uma grande parte do corpo^{99,100}, com gás criogénico¹⁰¹ e, mais recentemente, o arrefecimento com material de mudança de fase^{4,102,103}.

As várias modalidades serão melhor descritas seguidamente.

Imersão em água fria

A IAF consiste maioritariamente num processo de recuperação que envolve a imersão do corpo, de pelo menos das pernas até pelo menos o umbigo⁴, em água com uma temperatura menor ou igual a 15 °C¹⁰⁴. A IAF na forma de banhos em água fria/gelo é uma atividade popular⁶⁷, sendo a modalidade crioterápica mais comum após o exercício¹⁰⁵.

Os benefícios da IAF na fisiologia humana remontam a 3500 a.C., com Papiro Edwin Smith a fazer várias referências ao uso do frio para fins terapêuticos¹⁰⁶. A IAF era tradicionalmente utilizada para tratar a febre, sendo o médico romano Cláudio Galeno um defensor do seu uso para febre intermitente¹⁰⁶. A mesma ideia surge centenas de anos mais tarde no trabalho de James Currie, que aprofundou o seu interesse no impacto da água fria na fisiologia humana, investigando a sua influência na temperatura corporal, frequência cardíaca e respiração, entre outros parâmetros^{107,108}. Currie documentou os primeiros registos de temperaturas humanas em condições de saúde e doença para comprovar o valor da hidroterapia¹⁰⁹.

No entanto, só na década de 1960, com o trabalho de D. H. Clarke, é que a IAF começou a ser investigada para benefícios na recuperação pós-exercício^{110,111}, mantendo-se a atenção nas décadas seguintes no estudo da sobrevivência durante a exposição à água fria. Apenas no final da década de 1990 é que o foco voltou-se para determinar os efeitos da IAF na recuperação do desempenho.

No início do novo milénio, inúmeros estudos semelhantes seguiram-se, empregando diferentes modalidades de exercícios, grupos de indivíduos e/ou doses de arrefecimento (ou seja, duração, temperatura da água, profundidade da água), com o principal objetivo centrado na área desportiva. A grande quantidade de estudos publicados levou as meta-análises^{100,112-114} a tornarem-se prevalentes na literatura empírica, ajudando assim a formar um consenso em torno da aplicação da IAF⁷.

Preparação da IAF e do utilizador

O esquema de preparação desta modalidade baseia-se numa diretriz publicada intitulada por "*Practical Guidelines For Implementing Cold Water Immersion For An Exertional Heat Stroke Patient*"¹¹⁵.

Inicialmente recomenda-se preparar o tanque a ser utilizado para a terapia, enchendo metade do tanque, banheira ou piscina rasa com água e gelo, garantindo que o gelo cubra continuamente a superfície da água.

Em seguida e imediatamente antes da imersão, devem ser medidos os sinais vitais do utilizador nomeadamente, a temperatura corporal, a frequência cardíaca e a tensão arterial. O utilizador é então colocado no tanque de imersão, podendo ser assistido por uma terceira pessoa que o acompanha no tratamento, assegurando uma entrada calma e segura. Se a imersão completa do corpo (exceto cabeça) não for possível devido ao tamanho do tanque, deve ser tentada a máxima cobertura possível.

Durante o arrefecimento, a água deve ser continuamente circulada ou mexida por um assistente para aprimorar o gradiente de temperatura entre a água e a pele, otimizando o processo. O acesso médico aos sinais vitais deve ser mantido em intervalos regulares ao longo de todo o período de imersão¹¹⁵.

Protocolo do tratamento

Nos últimos anos, as investigações dedicadas à IAF têm aumentado, contudo, os seus resultados permanecem incertos, o que parece estar relacionado com a inconsistência nas modalidades de exercício descritas e nos protocolos de IAF¹¹². Apesar da falta de diretrizes baseadas em evidência, a IAF continua a ser frequentemente utilizada como modalidade de recuperação após exercícios intensos¹¹².

As recomendações atuais para o uso da IAF, derivadas de meta-análises, sugerem um protocolo de 10 a 15 minutos a 10 a 15 °C^{7,100} numa única sessão contínua^{4,112}. A literatura refere que os efeitos terapêuticos da crioterapia são observados quando a temperatura superficial cutânea atinge valores $\leq 15^{\circ}\text{C}$ ⁴⁹ (num intervalo de 11-15°C, categorizado como frio moderado)¹⁰⁰. Está ainda demonstrado que a imersão em temperaturas muito baixas, inferiores ao intervalo referido, pode causar efeitos adversos interpretados pelo corpo como estímulos nocivos¹¹⁶, como danos nos nervos¹¹⁷. Relativamente à temperatura da água, um limite inferior benéfico e seguro para a temperatura da pele permanece incerto¹¹⁷. Tem sido sugerido que o frio intenso pode causar hiperventilação, levando à acidose sanguínea. Em situações extremas, o frio intenso pode causar perda de consciência ou até mesmo a morte¹¹⁸.

Na literatura, existe também uma variação substancial relativamente às durações ótimas da imersão, de 1 a 15 minutos^{104,114}, sem consenso quanto ao tempo ideal. Numa revisão sistemática de 2016, observou-se que durações entre 11 e 15 minutos proporcionariam melhores resultados¹⁰⁰. Sendo necessário aproximadamente 10 minutos para ocorrer o movimento do fluido intersticial-intravascular. Sugere-se que a imersão deve ser de pelo menos 10 minutos para otimizar os efeitos da recuperação. Quanto à profundidade da imersão, não foi descrito um papel significativo^{7,119}.

Efeitos benéficos

Para além do popular benefício na recuperação, a IAF tem sido sugerida como tendo muitos benefícios para a saúde. Por exemplo, na literatura popular, foi afirmado que pode impulsionar o sistema imunológico, tratar a depressão, melhorar a circulação periférica, aumentar a libido, aumentar o gasto calórico e reduzir o *stress*¹²⁰. No entanto, muitos dos benefícios para a saúde proclamados são baseados em afirmações subjetivas e casos anedóticos.

Alguns estudos oferecem uma visão científica sobre os benefícios para a saúde da IAF e exposição ao ar frio. Estes estudos sugerem que a exposição regular ao frio pode ser eficaz no tratamento da inflamação autoimune crónica¹²¹, reduzir a hipercolesterolemia pela ativação do BAT¹²² e ter um efeito positivo na regulação do *stress*¹²¹. No entanto, muitos dos benefícios para a saúde atribuídos à exposição regular à água fria podem não ser causais e podem, em vez disso, ser explicados por outros fatores. Estes fatores podem incluir por exemplo, um estilo de vida ativo, treino na gestão de *stress* (meditação, técnicas de respiração, atenção plena), interações sociais, ambiente envolvente esteticamente agradável, alimentação saudável e uma mentalidade positiva.

Embora os detalhes acima descrevam alguns dos benefícios propostos da IAF, ainda há muito debate sobre este tópico. A partir de artigos recentes na imprensa popular, tem havido um aumento de interesse nos banhos em água fria nos últimos anos em todo o mundo, em todas as faixas etárias, embora haja sempre preocupações especiais em relação aos idosos¹²³. À luz disso, existe uma clara necessidade de pesquisa científica baseada em evidência que documente os potenciais benefícios para a saúde. Embora existam algumas revisões publicadas sobre o

assunto¹²⁴, a maioria delas concentrou-se apenas em certos tipos de exposição à água fria, como exposição extrema ao frio.

Meta-análises e uma revisão sistemática *Cochrane*^{100,104,112} concluíram que a IAF é eficaz na redução da DOMS após exercícios de alta intensidade, na redução das concentrações sanguíneas de CK e na melhoria da recuperação da potência muscular. No entanto, deve ser tido em conta que dada a natureza da intervenção, é difícil incluir um verdadeiro efeito placebo nestas pesquisas. Num estudo que incluiu um tratamento placebo, descobriu-se que o efeito da IAF não era maior do que o efeito placebo¹²⁵.

A eficácia da IAF foi investigada através da medição de vários fatores. Estes incluem: Medidas Subjetivas como DOMS e Avaliações da Percepção do Esforço (RPE); e Medidas Objetivas como CK, Níveis de Lactato Sanguíneo, Interleucinas e Proteína C-reativa (PCR). Em grande parte das pesquisas, a IAF tem demonstrado consistentemente reduzir os efeitos de DOMS e RPE. Numa revisão sistemática recente e meta-análise, concluiu-se que a IAF é um protocolo eficaz para reduzir os efeitos de DOMS, 24, 48 e 96 horas pós-exercício. Além disso, também mostrou ser eficaz na redução dos sintomas de RPE, 24 horas pós-exercício¹⁰⁰. No entanto, existem poucas evidências que apoiam a melhoria na recuperação funcional⁴.

Seguidamente será abordada a área da Psicologia e Saúde Mental por, atualmente, receberem mais atenção por parte das investigações efetuadas e cujas aplicações ainda estão em estudo.

Psicologia e Saúde Mental

A doença mental está entre as 10 principais causas de incapacidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, e a depressão é a principal causa de anos perdidos devido à incapacidade em todo o mundo, prevista para ser classificada como a principal carga global de doença até 2030¹²⁶. Embora nadar em água fria seja uma exposição a um *stress* extremo, esta atividade é praticada voluntariamente por muitas pessoas. É comumente descrita como uma atividade de lazer alegre e positivamente experienciada por indivíduos experientes. Uma hipótese sugere que um estilo de vida sem determinados stressores fisiológicos pode causar um funcionamento inadequado do cérebro e levar a problemas de saúde mental, como a depressão¹²⁶. Os grandes benefícios relacionam-se com o facto de se esperar que a IAF proporcione um estímulo em grande escala ao cérebro que se pode assemelhar à eletroconvulsoterapia, mas sem causar uma convulsão e efeitos colaterais como perda de memória. A densidade de recetores de frio na pele é considerada ser 3 a 10 vezes maior do que a de recetores de calor¹²⁷, e o facto da água fria também causar vasoconstrição substancial¹²⁸ também poderia ativar recetores de pressão¹²⁹.

Além disso, a condutividade térmica da água é aproximadamente 30 vezes maior do que a do ar. Por estas razões, espera-se que a exposição do corpo inteiro à água fria envie uma quantidade tremenda de impulsos elétricos das terminações nervosas periféricas para o cérebro (via córtex sensorial). Como este procedimento pode ser um choque muito grande, pode ser necessário um período de adaptação gradual. A IAF consiste num *stress* fisiológico que pode ter um efeito hermético, ao forçar o corpo a recuperar a temperatura central normal após o arrefecimento, o que poderia ter efeitos benéficos indiretos em todos os sistemas e órgãos, incluindo o sistema nervoso central¹³⁰.

Para além disso, os aumentos de noradrenalina plasmática, beta-endorfina e libertação sináptica de noradrenalina no cérebro, devido ao *stress* induzido pela IAF, podem ter um efeito positivo na saúde mental e no desenvolvimento cerebral¹²⁶. Surge a hipótese que a forte entrada

aferente para o cérebro, a partir da estimulação dos recetores do frio na pele durante a IAF, poderia resultar num efeito antidepressivo e aliviar os sintomas depressivos¹³¹.

A implicação geral em relação ao aspeto positivo da saúde mental de nadadores de inverno regulares é principalmente baseada em questionários. Por exemplo, um questionário que investiga a saúde mental destes nadadores indica um alívio de sintomas físicos e humor positivo, mas sem diferença significativa em comparação com um grupo controlo¹³². Outro estudo, baseado em questionários, analisou o bem-estar geral e indicou uma redução da tensão, fadiga e melhoria no humor e na memória em nadadores de inverno¹³³. Além disso, os participantes relataram sentirem-se mais energéticos, ativos e animados em comparação com o grupo controlo. Todos os nadadores no estudo que sofriam de reumatismo, fibromialgia ou asma relataram que nadar em água fria aliviava a dor⁶⁷.

Riscos e limitações

Os riscos para a saúde associados à IAF são complexos e incluem vários fatores, como a idade, condição geral de saúde, tamanho/composição corporal, experiência, temperatura da água e duração da imersão. Os riscos mais prevalentes estão relacionados com problemas cardiorrespiratórios, frequentemente associados ao choque inicial ao entrar em água fria, como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial^{134,135}.

O risco de hipotermia e as suas consequências bem conhecidas são muito prevalentes¹³⁶. Em situações mais extremas, são possíveis lesões pelo frio, embora essas sejam mais comuns em atividades relacionadas ao frio que não envolvem IAF, tais como lesões cutâneas (frieiras ou queimaduras)¹³⁷. Há ainda a possibilidade de agravamento de complicações cardíacas pré-existentes, e o risco de afogamento quando a IAF é realizada em ambientes naturais^{67,124}.

Embora várias pesquisas apoiem o uso da IAF como forma de reduzir os efeitos de medidas subjetivas pós-exercício (ou seja, DOMS e RPE), os seus efeitos sobre medidas objetivas (CK, Níveis de Lactato Sanguíneo, Interleucinas e PCR) são muito menos evidentes. Isto significa que, se a IAF não conseguir melhorar as medidas objetivas de recuperação, levantará questões sobre os mecanismos responsáveis pela redução dos efeitos de DOMS e RPE¹⁰⁰.

Outros problemas relacionados com IAF dizem respeito à acessibilidade e à falta de conhecimento. No caso da acessibilidade e/ou a transportabilidade das banheiras de gelo, sabe-se que as banheiras de gelo oficiais são frequentemente equipamentos caros que requerem muito espaço para o seu uso, o que poderá ser um desafio para equipas amadoras devido à falta de fundos e espaço disponível. Isto levou à improvisação de outros recursos substitutos, como tanques com rodas e piscinas insufláveis.

Compreender os mecanismos primários responsáveis pelos efeitos da melhoria da recuperação pela IAF levaria a uma aplicação prática aprimorada. Por exemplo, se fosse identificado que a IAF era apenas um efeito placebo e que a imersão em água termoneutra era mais eficaz, então os profissionais poderiam simplesmente aumentar a temperatura da água. O uso de temperaturas termoneutras aumentaria a participação/*compliance* na terapia de imersão em água, já que muitos atletas frequentemente evitam a IAF devido ao desconforto e/ou desagrado quanto ao método de recuperação¹⁰⁵.

Avanços

Apesar do interesse significativo na crioterapia por IAF, os mecanismos fisiológicos subjacentes ao nível do músculo foram amplamente ignorados por muito tempo. Na última década, houve uma mudança do foco para tentar compreender os papéis centrais que as

alterações pós-imersão na temperatura do músculo (redução de até $-6,4\text{ }^{\circ}\text{C}^{138}$) e no fluxo sanguíneo dos membros e cutâneo (redução de 20-30% na condutância vascular¹³⁹) influenciam o processo de recuperação. Estudos mais recentes fizeram uso de avanços tecnológicos para progredir com trabalhos anteriores nessa área, avaliando as mudanças induzidas pelo arrefecimento, no fluxo sanguíneo do músculo per se^{140,141}.

Avanços contemporâneos no campo da fisiologia celular e molecular também possibilitaram o estudo de mecanismos reguladores no músculo esquelético humano, desenvolvendo uma melhor compreensão sobre as vias importantes envolvidas na adaptação ao exercício de resistência e força após a exposição à água fria e a longo prazo⁷.

Crioterapia de Corpo Inteiro

Atualmente, a CCI consiste num tratamento físico amplamente utilizado na medicina desportiva, cujas principais indicações são a recuperação de lesões e contrariar os sintomas inflamatórios resultantes de uso excessivo ou de patologia¹⁴².

Relativamente à medicina, a CCI foi inicialmente apresentada com o objetivo de diminuir a dor, inflamação associada a condições patológicas crônicas, mas também como ferramenta útil para melhorar a *performance* e recuperação muscular¹⁴³. Segundo a literatura, a percepção quanto à CCI está a evoluir de uma terapia sintomática convencional, para um tratamento estimulador capaz de reforçar as barreiras anti-inflamatórias, analgésicas e antioxidantes e de contrariar estímulos prejudiciais²⁸, bem como melhorar a força muscular, diminuir a fadiga, melhorar a qualidade do sono e ainda com benefícios na cascata de reparação-regeneração de lesões musculares^{28,144-147}.

Apesar destes efeitos, o impacto proporcionado pela CCI deve ser estudado mais aprofundadamente, tendo em conta os possíveis efeitos adicionais positivos e negativos¹⁴⁸.

Esta modalidade compreende uma breve exposição de todo o corpo, incluindo a cabeça, em câmaras criogénicas com um controlo rigoroso da temperatura e humidade^{28,95}, visando induzir respostas fisiológicas ao frio⁴³. O acesso à câmara é apenas permitido na presença de pessoal qualificado na supervisão dos procedimentos, mantendo-se uma comunicação regular entre o utilizador e o profissional através de portas de vidro e sistemas de áudio. Em situações de emergência, o utilizador dispõe de um alarme e da capacidade de abrir facilmente a porta a partir do interior^{28,43}.

O revestimento interno da câmara é concebido com um material não absorvente de humidade, e as paredes são isentas de elementos metálicos^{42,149,150}.

Tipos de câmaras criogénicas

Existe uma variedade de câmaras disponíveis no mercado, estando a escolha dependente do número de compartimentos, do número de pessoas a efetuar o tratamento ao mesmo tempo, do tipo de material criogénico e dos custos económicos associados⁴³.

As câmaras criogénicas, capazes de acomodar 4 a 5 pessoas³¹, estão divididas em um, dois, ou três compartimentos com diferentes temperaturas, geralmente -10°C , -60°C , e um compartimento principal com temperaturas de -110°C a -160°C , dependente do criogénio utilizado^{31,43}.

Existem duas abordagens distintas para gerar ar frio nas câmaras. As câmaras equipadas com grandes compressores de ar que separam o oxigénio do azoto e, após a separação, ocorre o arrefecimento do azoto. Quando atinge uma temperatura suficientemente baixa, é novamente misturado com o oxigénio (com uma percentagem de oxigénio entre 22% e 27%) e introduzido no compartimento. O segundo tipo de câmara cria frio ao circular o azoto arrefecido através de um sistema de tubagens nas paredes do compartimento. Esta última tecnologia parece ser mais segura, uma vez que a pessoa não está em contacto direto com as pulverizações de azoto³¹.

Preparação do utilizador

Os candidatos ao tratamento em câmaras criogénicas passam por uma entrevista clínica preliminar para identificar potenciais contraindicações à crioestimulação e avaliar a tolerância ao frio. Todos os candidatos são submetidos a exames médicos, incluindo medição da pressão arterial e frequência cardíaca¹⁵¹. São excluídos aqueles com patologia cardíaca ou pressão arterial instável. Conforme indicado na literatura, na Finlândia, a modalidade é recomendada apenas para indivíduos com valores inferiores a 160 mmHg (pressão arterial sistólica) e 100 mmHg (pressão arterial diastólica)¹⁵², e, na Polónia, geralmente abaixo de 150/90 mmHg^{153,154}.

Antes de entrar no compartimento, é desaconselhável tomar banho⁴³, sendo obrigatória a remoção de qualquer vestígio de suor para evitar o risco de queimaduras na pele e possivelmente necrose²⁸. Todos os utilizadores são informados sobre a necessidade de uma respiração lenta e superficial, movendo-se apenas quando necessário para minimizar o efeito da atividade músculo-esquelética na dinâmica corporal de aquecimento e arrefecimento. É recomendado evitar o contacto com outras pessoas e com as paredes das câmaras^{155,156}.

A roupa deve cobrir áreas mais suscetíveis ao congelamento, como mãos, pés, orelhas e fossa poplítea. Assim, é aconselhado o uso de calças curtas e justas ou fato de banho¹⁵⁷, meias até aos tornozelos, socas de sola espessa, faixa para a cabeça ou auriculares, joelheiras, luvas e uma máscara cirúrgica forrada com algodão para evitar a exalação direta de ar húmido^{28,42}. Para prevenir a formação de suor, os utilizadores devem permanecer de pé, evitando sentar-se e cruzar as pernas⁴².

Protocolo de tratamento

Atualmente, nenhum protocolo está devidamente definido em relação às temperaturas ideais do ar a serem utilizadas, às condições técnicas para patologias específicas, assim como à duração e frequência da exposição. Torna-se imperativo o desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências científicas para orientar práticas seguras e eficazes¹⁵⁸. No entanto, serão apresentados os protocolos mais recomendados pela literatura revisada.

O autor do método de CCI, Yamauchi¹⁵⁹, limitou a exposição do corpo ao contato com um gás criogénico a um período de 180 segundos, levando em consideração o risco de danos teciduais indesejados, a adequada resposta fisiológica, a segurança do utilizador e a tolerância individual¹⁶⁰.

É também descrito que procedimentos com duração inferior a 2 minutos não desencadeiam efeitos terapêuticos, enquanto aqueles superiores a 3 minutos podem ser prejudiciais para a saúde do utilizador¹⁶⁰.

Considerando uma câmara de dois compartimentos, a mais comum na literatura, o tratamento começa com uma exposição inicial de 30 segundos²⁸ a 1 minuto^{155,156}, permitindo a adaptação às baixas temperaturas. O tempo estabelecido no primeiro compartimento não está

claramente definido, mas está associado ao tempo necessário para fechar a porta exterior e abrir a porta interior que dá acesso ao segundo compartimento⁴³. Posteriormente, o utilizador transita para o segundo compartimento, mantido a uma temperatura de -110°C a -140°C, permanecendo por um período máximo de 3 minutos²⁸.

Durante todo o procedimento, é fundamental a presença de um responsável que esteja a supervisionar o tratamento, assim como a presença de um profissional qualificado para intervir em situações de emergência. Após a saída da câmara criogénica, os utilizadores dirigem-se para um espaço à temperatura ambiente⁴³.

Quanto ao número de sessões a serem realizadas, não existe uma definição clara, com estudos publicados descrevendo intervalos que variam de uma única sessão¹⁶¹, até 20-24 sessões ao longo de algumas semanas^{162,163}.

Efeitos benéficos

O espectro de doenças que podem ser eficazmente tratadas com CCI expandiu consideravelmente. Atualmente, a CCI é utilizada com o objetivo de aliviar sintomas na artrite reumatoide¹⁶⁴, fibromialgia¹⁶⁵, espondilite anquilosante¹⁶⁶, depressão e ansiedade¹⁶⁷, esclerose múltipla¹⁶⁸, distúrbios do sono¹⁶⁹, dores musculares após exercícios físicos intensos³⁰, síndrome pós-Covid^{170,171}, obesidade¹⁷², aumentar a atividade parassimpática e de citocinas anti-inflamatórias⁷, e na dor lombar crónica¹⁷³. Os efeitos do *stress* térmico nas respostas fisiológicas do corpo humano apresentam características únicas que poderiam ser potencialmente exploradas para impulsionar os resultados de reabilitação em várias condições. A CCI não é apenas uma terapia física sintomática, mas representa também uma "terapia de adaptação" devido ao estímulo criogénico de choque repetido sobre toda a superfície corporal, que induz reações nos sistemas autónomo, endócrino, circulatório, neuromuscular e imunológico, resultando numa adaptação que contribui para a restauração do estado de homeostase. Com base nas evidências existentes, a CCI pode ser descrita da seguinte forma:

- Um "método de treino" para o sistema nervoso autónomo¹⁷⁴: os sinais aferentes dos recetores periféricos convergem na região pré-óptica medial do hipotálamo, de onde os sinais eferentes causam vasoconstrição cutânea reflexa, levando a um deslocamento do volume sanguíneo para o núcleo, resultando num aumento da pressão central. Esse efeito é responsável por reduzir a atividade do nervo simpático através da ativação do barorreceptor e deslocar o controlo autónomo da frequência cardíaca para o domínio parassimpático. Remotamente à estimulação pelo frio, ocorre um aumento no controlo cardíaco parassimpático¹⁷⁴, mesmo durante a noite. Estas mudanças afetam a sensação de fadiga, reduzem a tensão muscular e facilitam a recuperação pós-exercício, diminuindo as sensações de dor muscular de início tardio e lesões musculares induzidas pelo exercício. Uma menor sensação de fadiga está relacionada com uma melhoria no humor e na qualidade do sono¹⁷⁵, com impacto positivo nos sintomas de depressão clínica.
- Um novo tratamento anti-inflamatório e antioxidante¹⁷³: a exposição repetida à CCI diminui a produção de substâncias pró-inflamatórias e oxidativas, enquanto compostos anti-inflamatórios e antioxidantes são produzidos em maiores quantidades¹⁷⁶, minimizando assim o dano tecidual secundário. Logo após a exposição ao frio, ocorre vasodilatação, permitindo uma mudança considerável no fluxo sanguíneo que pode durar várias horas, se seguido por exercício, resultando na remoção de produtos metabólicos⁸⁴.
- Um tratamento que proporciona efeitos benéficos na composição corporal e no tecido adiposo²⁸: as ações anti-inflamatórias e antioxidantes melhoram a imunidade, a

atividade antioxidante e a sensibilidade à insulina, além de aumentar a percentagem de volume do tecido adiposo castanho e a utilização de ácidos gordos¹⁷⁷, diminuindo a percentagem de tecido adiposo^{171,178}.

Apesar da popularização da CCI para o tratamento de várias condições, só nas últimas duas décadas é que a sua utilização se estendeu ao mundo desportivo para a recuperação pós-exercício. Desportos como o *rugby* e o futebol americano foram dos primeiros a adotar as câmaras de CCI para recuperação, principalmente devido à proposta redução da inflamação comum em desportos de contacto²⁹. Para além disso, a literatura sugere que as temperaturas extremas da CCI amplifiquem o efeito das terapias a frio (em comparação com a IAF), potencialmente encurtando o tempo de recuperação³⁰. Este foi mais um dos motivos para que atletas prefiram o uso de terapias "secas", como a CCI, em vez da imersão prolongada em água fria; uma razão para a sua crescente popularização⁷.

Seguidamente serão evidenciadas as áreas que têm recentemente recebido mais atenção por parte das investigações efetuadas e cujas aplicações ainda estão em estudo.

Patologias metabólicas

Novas descobertas sublinharam a importância da massa gorda na eficácia do arrefecimento, bem como o nível de aptidão inicial no resultado final. A exposição à crioterapia, de alguma forma mimetiza o exercício, uma vez que influencia a expressão de miocinas de maneira semelhante ao exercício, abrindo assim, outra possível abordagem nas estratégias terapêuticas para doenças metabólicas, como a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2²⁸.

A exposição do corpo a temperaturas extremamente baixas requer uma elevada sincronização dos sistemas endócrino e circulatório, bem como a ativação de diversos processos metabólicos para garantir a homeostase do corpo. Os sistemas nervosos somático e autónomo também são estimulados, resultando na secreção aumentada de catecolaminas e na estimulação dos recetores β -adrenérgicos. Estes processos intensificam, entre outros, a síntese de ATP, a lipólise e a glicogénese, além de aumentar a atividade de transporte de membrana nos músculos.

Os resultados de uma revisão sistemática¹⁷², indicaram a eficácia da CCI como tratamento adjunto para a obesidade. Os autores destacaram as potentes atividades antioxidantes e anti-inflamatórias da crioestimulação, assim como a importância da CCI como terapia adjuvante na redução da obesidade abdominal e do peso corporal. No entanto, os dados apresentados na revisão indicam apenas o efeito da CCI como auxílio, não como agente principal.

A dinâmica da temperatura da superfície externa do corpo humano depende da capacidade dos tecidos em eliminar a perda de calor, que é transferida do interior do corpo para a pele, bem como do gradiente térmico entre o ambiente externo e o corpo. O primeiro fator leva em consideração variáveis como a quantidade de gordura corporal e o fluxo sanguíneo para a pele e músculos, contribuindo para a formação da resistência térmica. À medida que a resistência térmica aumenta, aumenta também a capacidade isolante.

O arrefecimento dos tecidos depende do dimorfismo sexual, resultante das diferenças na quantidade e distribuição de tecido adiposo e no conteúdo de água no corpo. Consequentemente, a capacidade isolante de homens e mulheres pode diferir⁵³, como foi confirmado experimentalmente por Cuttel *et al.*¹⁷⁹.

Estes autores observaram que as mulheres apresentavam temperaturas mais baixas na pele após um único tratamento de CCI em comparação com os homens. Isto indica que as mulheres são mais sensíveis aos efeitos do frio extremo. De acordo com os autores, o elemento-chave da resistência térmica parece ser o tecido adiposo, relacionado com a percentagem de gordura¹⁸⁰. Isso é confirmado por estudos realizados em pessoas com composições corporais diferentes. Wyrostek *et al.*¹⁸¹, observaram que o fator que causa diferenças na adaptação a temperaturas criogénicas pode ser a quantidade de tecido adiposo e portanto, para pessoas com composição corporal alterada, o número de tratamentos de crioterapia deve ser modificado.

A crioterapia, como ferramenta para reduzir o tecido adiposo e manter a correta composição corporal pode ser considerada de duas formas: como tratamentos locais na forma de criolipólise, utilizando o arrefecimento local para a destruição não invasiva de adipócitos¹⁸² e sistémica, afetando todo o corpo do paciente, incluindo os metabolitos do tecido adiposo (lipocinas)¹⁸³.

Um grupo de voluntárias pós-menopáusicas com diabetes *mellitus* tipo 2 e um grupo controlo sem diabetes, foram submetidas a 30 sessões de CCI (30 segundos a -60°C e 3 min a -120°C) com o objetivo de investigar os efeitos da CCI na secreção de asprosin, proteína associada à regulação do metabolismo e à homeostase da glicose, e na sensibilidade à insulina. Durante o estudo, foram colhidas amostras de sangue venoso em jejum, no dia da primeira sessão, no dia da última sessão de crioterapia e duas semanas após terminarem as sessões de CCI. Os resultados indicaram que após 30 sessões de CCI, os níveis de glicose no sangue e o conteúdo de hemoglobina glicada diminuíram, e essas mudanças persistiram por 2 semanas após a conclusão dos procedimentos. Isto está também associado a uma redução na concentração de insulina no sangue, melhoria nos valores dos indicadores de resistência à insulina e diminuição na secreção de proteína C-reativa. Isto demonstra ainda mais a melhoria na sensibilidade à insulina e a redução na inflamação crónica associada à diabetes *mellitus* tipo 2. Foi ainda observada uma tendência na diminuição dos níveis de asprosin no sangue que se correlaciona com os níveis de glicose em mulheres pós-menopáusicas com diabetes *mellitus* tipo 2. Nas mulheres pós-menopáusicas sem diabetes *mellitus* tipo 2, a concentração de asprosin diminuiu significativamente após a CCI, e essa diminuição correlacionou-se com uma redução na resistência à insulina, o que comprova a melhoria na sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos¹⁸⁴.

Saúde Mental

Até à década de 1980, os pacientes psiquiátricos nos Estados Unidos eram submetidos a um tratamento peculiar que consistia em serem envolvidos em lençóis frios e molhados¹⁴⁶. Esta prática visava acalmar pacientes agitados e estimular aqueles com apatia¹⁸⁵. Recentemente, a terapia com frio ressurgiu na psiquiatria, com métodos como banhos em água fria, entrada em câmaras-de-ar refrigerado e uso de fatos permeados por água¹⁸⁶. Embora os estudos explorem estas diversas abordagens, há uma variação significativa nos resultados devido às diferenças nos fatores ambientais e à ausência de protocolos padronizados¹⁴.

A CCI mostrou resultados promissores não apenas em benefícios somáticos, mas também na saúde mental. Esses efeitos positivos estão alinhados com os resultados desejados no tratamento psiquiátrico, como a melhoria do ritmo circadiano, o humor aprimorado e a redução da ansiedade¹⁴. É evidente que estes resultados terão impacto na saúde mental e aliviarão os sintomas depressivos. No entanto, ainda não está claro o que causa essas melhorias.

No século XXI, a pesquisa tem-se concentrado nos efeitos da terapia com frio na saúde mental, especialmente na CCI. Apesar de estudos limitados e tamanhos de amostra pequenos, foram observados resultados positivos. Como há escassez de tratamentos acessíveis e facilmente disponíveis para distúrbios psiquiátricos, a CCI destaca-se como uma potencial intervenção¹⁸⁷. A sua capacidade de integrar sintomas comuns, como problemas de sono e inatividade, aliada à sua acessibilidade e custo-eficácia, torna-a uma alternativa promissora. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender os mecanismos subjacentes e estabelecer a CCI como uma valiosa intervenção complementar para doenças mentais, especialmente no tratamento de sintomas depressivos¹⁴.

Riscos e limitações

A CCI é frequentemente considerada um método superior de arrefecimento, devido às suas temperaturas extremas. Contudo, não existem evidências robustas que indiquem vantagens distintas em comparação com métodos tradicionais de crioterapia. Há muitas evidências que mostram que a IAF e a aplicação local de gelo são capazes de induzir reduções clinicamente relevantes na temperatura tecidual, proporcionando efeitos fisiológicos e clínicos importantes. Uma limitação importante é que a CCI é atualmente significativamente mais cara e muito menos acessível do que a IAF ou os pacotes de gelo¹⁵⁸.

Estudos controlados sugerem que a CCI pode ter uma influência positiva nos mediadores inflamatórios, na capacidade antioxidante e na função autônoma durante a recuperação desportiva; contudo, estes resultados são preliminares. Embora existam algumas evidências de que a CCI melhore a percepção da recuperação e da dor após vários desportos e exercícios, isso não se parece traduzir numa recuperação funcional aprimorada. Apenas um estudo concentrou-se na recuperação após lesão musculoesquelética significativa, e as implicações a longo prazo não são claras. Até que mais pesquisas estejam disponíveis, os atletas devem estar cientes de que métodos menos dispendiosos de crioterapia, como a aplicação local de gelo ou a IAF, oferecem efeitos fisiológicos e clínicos comparáveis à CCI¹⁵⁸.

Várias instituições têm manifestado preocupações sobre a segurança da CCI ao longo da última década¹⁸⁸.

No entanto, as análises e conclusões apresentam falhas de uma maneira crítica: as tecnologias de corpo parcial (corpo numa criosauna, mas com a cabeça do lado de fora e injeção direta de névoa de nitrogénio líquido dentro da cabine) e de corpo inteiro foram amalgamadas num mesmo conceito de "CCI". Como exemplo, existe a análise feita por Ben Kheder *et al.*,¹⁸⁹ sobre a segurança da CCI. Baseia-se em 4 estudos, dos quais um utilizou uma criosauna¹⁹⁰.

Outro exemplo é o estudo de caso de O'Connor *et al.*,¹⁹¹ frequentemente citado como evidência científica que apoia os riscos associados à CCI. Na realidade, descreve uma lesão por queimadura fria num homem de 71 anos que teve acidentalmente as costas queimadas por nitrogénio líquido enquanto estava numa criosauna (ou seja, crioterapia de corpo parcial). Incontestavelmente, deve-se ter especial cuidado ao usar equipamentos de criosauna (crioterapia de corpo parcial), pois há riscos inerentemente altos de queimaduras frias e anoxia devido à injeção direta de gás nitrogénio vaporizado.

Pelo contrário, a literatura sugere que a verdadeira CCI está associada a efeitos adversos relativamente pouco frequentes, na maioria das vezes menores e transitórios. A evidência dos seus efeitos adversos é mais forte para complicações vasculares/neurológicas: hemorragia intracerebral¹⁹², Angiopatia de Moyamoya¹⁹³ e disseção da aorta abdominal¹⁹⁴. No entanto, a análise cuidadosa de cada um desses eventos adversos graves relatados, permitiu observar

fatores de risco significativos relacionados com o paciente¹⁹⁵, ou parâmetros inadequados de exposição à CCI em termos de duração da sessão ou temperatura ambiente⁹⁵. Nos últimos anos, um pequeno número de problemas isolados associados à CCI (por exemplo, queimaduras na pele do pé) tem sido divulgado; esses eventos foram atribuídos a descuidos durante a preparação, como entrar na câmara com a pele ou roupas molhadas¹⁵⁸.

Em conclusão, analisando as últimas quatro décadas, os eventos adversos parecem ser raros em relação à extensão com que a CCI se expandiu globalmente. Além disso, o nível de evidência científica de eventos adversos graves relacionados com o uso da CCI ainda é baixo até à presente data, limitado a relatos de casos publicados⁹⁵.

Em termos de mobilidade, não existe uma tecnologia de CCI verdadeiramente móvel. Um produtor desenvolveu um dispositivo num contentor que pode ser transportado. No entanto, a mobilidade deste contentor é limitada, uma vez que requer um camião grande para o seu transporte. Um camião grande não é adequado para seguir atletas em eventos (por exemplo, corridas de ciclismo como o *Tour de France*).

O segundo problema de mobilidade é o fornecimento elétrico da câmara: as câmaras requerem uma corrente de 380V, e as tomadas necessárias não são comuns. No entanto, existem alguns produtos mais recentes para os quais 240V são suficientes. Outra situação está relacionada com questões financeiras. Os dispositivos CCI são mais caros de adquirir e também requerem manutenção frequente³¹.

Avanços mais recentes: Crioterapia de Corpo Parcial

Como já referido, nos primeiros anos da década de 2010, algumas empresas comerciais forneciam a organizações desportivas, câmaras de CCI que ficavam permanentemente instaladas nas suas bases de treino. No entanto, a falta de portabilidade destas câmaras limitava a sua aplicação prática. Isso levou a desenvolvimentos mais recentes, como câmaras de crioterapia transportáveis, que podem ser montadas num camião para uma instalação semi-permanente.

Paralelamente aos desenvolvimentos da CCI, um novo método chamado crioterapia de corpo parcial (CCP), que utiliza uma cabine de crioterapia portátil (uma criosauna), ganhou popularidade entre o público em geral. Este sistema é composto por um tanque aberto e expõe o corpo, exceto a cabeça e o pescoço, a temperaturas extremamente frias¹⁹⁶. Embora a CCP tenha sido amplamente adotada devido aos seus benefícios propostos para tratamentos de beleza (por exemplo, melhorias na saúde da pele), atletas recreativos começaram a utilizar tais métodos para a recuperação após o exercício.

As criosaunas são menos dispendiosas do que as criocâmaras, necessitam de menos espaço, podem ser facilmente ligadas e desligadas e são transportáveis. Esta característica permitiu recentemente que serviços móveis de CCP estejam presentes em eventos desportivos (por exemplo, o *Tour de France*, a *Vuelta* e o Campeonato Europeu de Basquetebol). As limitações deste dispositivo móvel estão relacionadas com as regras de segurança que regem o transporte e armazenamento de azoto, exigindo o uso de um segundo compartimento (muitas vezes um reboque) para transportar os tanques de azoto e o fornecimento do mesmo³¹.

A supervisão profissional é necessária para o uso seguro da CCP, e procedimentos de segurança apropriados precisam de ser aplicados. A tecnologia da CCP é baseada no contacto direto entre o paciente e o azoto. O frio é criado pela pulverização de azoto direcionada ao corpo do paciente dentro do tanque. O armazenamento de azoto envolve questões regulamentares. Em alguns países, não é possível armazenar tanques de azoto em qualquer lugar, o que pode ser um problema tanto para dispositivos fixos como móveis. Os centros com um dispositivo fixo

devem ter um acordo de armazenamento, e pode ser difícil armazenar azoto para serviços móveis durante competições em campo. Além disso, o azoto é dispendioso, com valores entre €20,000 e €30,000 por ano para alguns tipos de modelos, e as criosaunas consomem grandes quantidades de azoto. Uma vantagem dos dispositivos CCP é que não requerem muita manutenção. De acordo com as empresas produtoras, a temperatura de exposição numa criosauna varia entre -110°C e -195°C, o que é uma gama de temperatura bastante ampla. Estas variações de temperatura devem-se às características do azoto, que é armazenado em forma líquida e gaseifica a -195°C³¹.

As cabines de CCP tornaram-se mais disponíveis em centros de saúde a um custo acessível. Infelizmente, isso coincidiu com casos relatados de lesões graves (por exemplo, queimaduras na pele) e morte como resultado do uso inadequado da terapia com ar frio. Além disso, como os eventos adversos devem ser auto-relatados, é provável que o número de eventos não tenha sido documentado de forma abrangente. Atualmente, a eficácia das cabines de CCP em comparação com a CCI para a recuperação após o exercício ainda precisa ser totalmente determinada, e o uso a longo prazo dos métodos de terapia com ar frio (para recuperação) ainda precisa ser claramente estabelecido¹⁹⁷.

Crioterapia Localizada

O gelo é talvez reconhecido como o modo mais tradicional de crioterapia; o cirurgião de Napoleão, o Barão Dominique Larrey, foi um dos primeiros defensores a recomendar gelo e neve para auxiliar em amputações e cirurgias menos dolorosas em soldados¹⁰⁹.

No final da década de 1840, este conceito foi expandido pelo médico James Arnott, que começou a usar a aplicação local de solução salina contendo gelo triturado para congelar tumores cancerígenos¹⁹⁸. No entanto, apenas na década de 1960 é que a aplicação de gelo começou a ser recomendada para o tratamento terapêutico de lesões musculoesqueléticas¹⁹⁹.

O tratamento de crioterapia local utiliza geralmente os seguintes criogénicos: nitrogénio líquido, dióxido de carbono e ar refrigerado²⁰⁰.

A capacidade de diminuir a temperatura tecidual é fundamental para o benefício terapêutico do gelo. Em 1955, Bierman estudou como a aplicação de compressas de gelo (120 minutos) poderia reduzir significativamente (aproximadamente 6 °C) a temperatura da superfície da pele²⁰¹. Seguiram-se estudos semelhantes, utilizando vários métodos (spray, gel refrigerante, compressa de gelo, massagem com gelo) e durações de arrefecimento. Foi observado que o gelo triturado pode reduzir a temperatura da pele para valores inferiores a 10 °C após uma aplicação de 5 a 20 minutos^{7,202}. Paralelamente, Bing *et. al.*, foram pioneiros ao documentar a alteração da temperatura intramuscular (a 3 cm de profundidade) com a aplicação de compressas de gelo²⁰³, sendo que posteriormente foram registadas mudanças incrementais (a 0,5 cm) na temperatura muscular com a massagem com gelo²⁰⁴.

No entanto, importa realçar que o tecido adiposo subcutâneo influenciará tais temperaturas, sendo que as temperaturas mais baixas frequentemente coincidem com a menor espessura. Tem sido sugerido que as reduções na temperatura muscular estão relacionadas com a desaceleração do metabolismo, diminuindo a necessidade de oxigénio celular no período agudo após lesões de tecidos moles.

Um pioneiro foi o cirurgião R. Y. Calne, que em 1963 demonstrou que rins extraídos de cães e arrefecidos com gelo picado poderiam estender o período de isquemia²⁰⁵. As análises

histoquímicas de Calne mostraram uma diminuição da necrose celular no órgão; ou seja, uma diminuição na lesão isquémica secundária²⁰⁶.

Seguiram-se na década de 1970, investigações para melhor compreender o efeito analgésico do gelo no limiar da dor. Foi demonstrado que a massagem com gelo abolia agudamente o limiar da dor (ao toque de agulha na superfície) quando a temperatura da pele era reduzida para 13,6 °C²⁰⁷. Atualmente, compreende-se que uma grande parte do benefício analgésico ocorre devido a uma redução na velocidade de condução nervosa dos nervos sensoriais³⁸.

Durante a crioterapia, ocorre uma resposta vascular bifásica a temperaturas extremamente baixas. Inicialmente, na microcirculação, ocorre uma constrição dos vasos como resultado do encerramento do esfíncter pré-capilar e ativação das anastomoses arteriovenosas, o que leva no máximo cerca de dez segundos, após o qual os vasos dilatam e as anastomoses arteriovenosas fecham, durante o qual o fluxo sanguíneo aumenta. Uma temperatura mais baixa do criogénio resulta numa primeira fase mais forte e rápida, ou seja, vasoconstrição causando isquemia tecidual. Desta forma, pode-se reduzir os efeitos do trauma, diminuir a taxa de processos metabólicos, enquanto a hipóxia reduz a dor percebida. Na segunda fase, ocorre hiperemia local (aumento do fluxo sanguíneo local devido ao efeito de fatores internos e externos), durante a qual os processos metabólicos são intensificados e a tensão muscular é reduzida⁴³.

Em 1978, Gabe Mirkin, introduziu o acrónimo RICE (repouso, gelo, compressão e elevação) para orientar lesões agudas desportivas. O acrónimo original foi subsequentemente adaptado para incluir RICES (repouso, gelo, compressão, elevação e estabilização)²⁰⁸ e PRICE (proteção, repouso, gelo, compressão e elevação)²⁰⁹.

Alguns autores defendem a utilização do protocolo POLICE (proteção, carga otimizada, gelo, compressão, elevação), que surgiu seguidamente e que se destaca pela principal inovação na orientação para o uso otimizado do membro lesionado na fase aguda, evitando os efeitos adversos de períodos prolongados de repouso²¹⁰.

Apesar da duradoura popularidade da aplicação de gelo na gestão de lesões desportivas, a evidência do seu uso em seres humanos é limitada. A literatura recente questionou o uso da terapia tradicional com frio nas fases iniciais de lesões de tecidos moles⁹⁷ ou sugeriu a exclusão completa do gelo na gestão de lesões de tecidos moles²¹¹. Como resultado, surgiram os acrónimos PEACE (proteção, elevação, evitar anti-inflamatórios, compressão e educação) e LOVE (carga, otimismo, vascularização e exercício)²¹¹. Embora a aplicação de gelo na gestão de lesões agudas ainda seja comum no campo desportivo, para lesões relacionadas ou não ao contacto, foi mais recentemente integrada como parte de uma abordagem periodizada de recuperação para facilitar o desempenho⁷.

Preparação e protocolo do tratamento

Antes de iniciar, o paciente deve secar completamente a superfície do corpo a ser submetida ao tratamento. É preferível manter o paciente em posição vertical ou, se não for possível, em posição sentada ou deitada. A duração do procedimento é definida individualmente, dependendo também da estrutura corporal, massa muscular e espessura de gordura. A crioterapia não deve ser usada em mais do que cerca de 5 articulações ao mesmo tempo, o que não deve ultrapassar os 12-15 minutos. A mão, o pé e a coluna são considerados como um conjunto único de pequenas articulações²¹².

O tempo de tratamento geralmente varia de 30 segundos a 3-4 minutos, dependendo da resposta da pele do paciente. O tratamento pode ser repetido duas vezes ao dia, mas com um intervalo de pelo menos 6 horas. A duração recomendada da pausa é determinada pelo efeito estimulante sustentado após uma única sessão.

A distância entre o criodispositivo e a superfície do corpo depende da qualidade do dispositivo e da temperatura obtida na saída do bocal, geralmente cerca de 10 cm da superfície corporal (em dispositivos mais antigos, a distância pode ser de até 15 cm). A área de tratamento do corpo deve ser varrida progressivamente para evitar o arrefecimento de apenas um local. Inicialmente, os pacientes sentem uma sensação de queimadura. O paciente deve manter comunicação com o responsável pelo tratamento e informá-lo sobre a dor ou a sensação de queimadura. Após o desconforto relatado, o aplicador deve ser posicionado mais longe do tecido, ou o movimento do bocal deve ser acelerado. O branqueamento rápido da pele é um indicador para interromper imediatamente o tratamento²¹³.

Efeitos benéficos

Os pacientes com distúrbios locomotores são o maior grupo de pacientes elegíveis para a crioterapia local. Como os distúrbios musculoesqueléticos afetam pessoas de todas as idades e de todos os grupos sociais, investigadores em todo o mundo têm procurado os métodos de tratamento mais benéficos. A crioterapia tem recebido o maior reconhecimento como tratamento de suporte para o sistema motor²¹⁴.

A seguir, destacam-se alguns exemplos de aplicação da crioterapia local:

Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante provoca dor que leva os pacientes a reduzir a sua atividade motora. A progressão da doença e a diminuição da atividade física resultam na redução da mobilidade articular, ossificação periarticular e alterações degenerativas. A coluna assume cifose torácica profunda, lordose cervical compensatória profunda, rigidez torácica e rigidez nas articulações periféricas afetadas pela inflamação. A rigidez torácica total avançada causa uma situação em que a ventilação pulmonar ocorre apenas através do movimento do diafragma. A cinesioterapia e a crioterapia são atualmente os tratamentos preferidos para a espondilite anquilosante. A crioestimulação diminui a concentração de proteínas de fase aguda e imunoglobulinas no soro e aumenta a concentração de β -endorfina. A redução da inflamação induzida pela crioterapia e o limiar mais elevado de percepção da dor permitem o uso mais extenso da fisioterapia. O paciente beneficia com a redução da necessidade de analgésicos e anti-inflamatórios. Na fase aguda da doença, a crioestimulação desempenha um papel importante na redução da dor e da inflamação, permitindo atividade suficiente durante os exercícios. Durante a remissão, o objetivo mais importante é recuperar gradualmente a funcionalidade motora²¹⁵.

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crónica do tecido conjuntivo, dependente do sistema imunitário, caracterizada por artrite não específica e simétrica, por vezes acompanhada de alterações não articulares e complicações sistémicas. O curso da AR é marcado por períodos alternados de inflamação nas articulações e remissões. Esta doença pode manifestar-se de três formas: ligeira, moderada e aguda. O diagnóstico da doença é sinónimo de tratamento farmacológico, que deve ser complementado por fisioterapia. A crioestimulação tem efeitos benéficos na AR - aumenta a potência muscular ativa e reduz a potência muscular passiva. A dor e o edema aumentado nas articulações são reduzidos, resultando numa maior amplitude de

movimento nas articulações inflamadas. Uma única crioestimulação de uma parte específica do corpo demora cerca de 3 minutos e tem efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. Portanto, a crioestimulação local deve ser seguida imediatamente por exercícios físicos^{200,215}.

Osteoartrite

Os sintomas da osteoartrite incluem alterações morfológicas, bioquímicas e moleculares nas células da cartilagem, que levam ao amolecimento, fibromatose, úlceras e perda de peso da cartilagem articular, esclerose e espessamento ósseo, osteófitos e quistos subcondrais. Pacientes com degeneração da anca experimentam destruição da cartilagem e osso subcondral, além de dor. Neste caso, o frio deve ser aplicado frontal e medialmente à região inguinal e ao espaço entre a sínfise púbica e o adutor da coxa, e na parte de trás até à dobra glútea e tuberosidade isquiática. Além disso, a crioestimulação deve envolver toda a coxa, glúteo máximo e iliopsoas. A duração do tratamento varia de 3 a 6 minutos. Na degeneração do joelho, a crioestimulação é realizada na articulação do joelho e nos músculos da coxa. A osteoartrite pode afetar as articulações da coluna ou do tronco vertebral. A crioestimulação é realizada num segmento relevante da área da coluna e nos músculos situados na região. O procedimento é seguido por exercícios destinados a fortalecer os músculos das costas e abdominais, alongamentos e exercícios para aumentar a mobilidade da coluna e exercícios corretivos^{200,215}.

Síndrome do conflito subacromial

O tratamento da síndrome do conflito subacromial não é direto. Métodos farmacológicos muitas vezes são acompanhados por fisioterapia e eletroterapia anti-inflamatória, analgésica, massagem, terapia cinética e, cada vez mais popular, a crioterapia. O objetivo do tratamento fisioterapêutico é melhorar a eficiência funcional do membro através da eliminação ou redução da dor. Relatos na literatura descrevem a crioterapia local, com resultados na desaceleração das reações inflamatórias e redução do metabolismo nos tecidos arrefecidos, e que visa melhorar as condições de circulação sanguínea numa determinada área e exercer um forte efeito analgésico. A crioestimulação para pacientes com síndrome do conflito subacromial aumenta a amplitude de movimento no plano transversal, flexão e movimento de rotação externa, e tem um leve efeito na flexão no plano sagital, abdução e rotação interna²⁰⁰.

Síndromes dolorosas do ráquis

Estas síndromes representam um sério problema médico, pois afetam entre 60% a 90% da população europeia. A coluna lombossagrada é a mais afetada, devido ao estilo de vida sedentário. A dor crónica leva a uma menor performance psicofísica. A crioterapia diminui a tensão muscular e reduz a velocidade da condução nervosa, o que é benéfico para aliviar a dor e permite a continuação do tratamento com fisioterapia²¹⁶.

Riscos e limitações

Apesar dos vastos benefícios citados anteriormente, é fundamental reconhecer que a crioterapia localizada também apresenta algumas limitações.

A aplicação prolongada de frio pode resultar em efeitos adversos, como danos nos tecidos da pele devido à exposição prolongada ao frio, tornando crucial o seguimento das orientações de tempo recomendadas para evitar complicações. Além disso, embora eficaz em áreas específicas do corpo, a crioterapia localizada não é prática para tratar áreas extensas ou diversas articulações simultaneamente²¹⁷.

Existem contraindicações associadas à crioterapia, sendo desaconselhada em casos de sensibilidade extrema ao frio, distúrbios circulatórios ou condições específicas da pele. A

resposta à crioterapia pode variar entre indivíduos, proporcionando alívio significativo para alguns, enquanto outros podem não responder tão favoravelmente.

A limitação quanto à profundidade de penetração do frio nos tecidos pode reduzir a eficácia da crioterapia em condições que afetam camadas mais profundas do corpo. Ademais, é importante notar que essa abordagem visa aliviar sintomas como dor e inflamação, mas não aborda a causa subjacente do problema. Em alguns casos, pode ser necessário tratar a condição subjacente para obter benefícios a longo prazo²¹⁸.

Embora raras, reações adversas à crioterapia, como queimaduras por frio, irritação da pele ou reações alérgicas ao material utilizado na aplicação do frio, são possíveis. Portanto, a avaliação cuidadosa e a orientação de profissionais de saúde são essenciais antes de iniciar qualquer tratamento com crioterapia²¹⁹.

Criolipólise: uma nova abordagem de crioterapia localizada

A criolipólise baseia-se na premissa de que os adipócitos são menos resistentes ao arrefecimento do que outras células da pele ricas em água. Desde a aprovação pela FDA em 2010, a criolipólise tem sido considerada uma alternativa não invasiva aos procedimentos cirúrgicos para reduzir o número de depósitos localizados de gordura, induzindo inflamação local do tecido adiposo causada por uma baixa temperatura²²⁰.

É sugerido que na criolipólise, o arrefecimento localizado desencadeia a apoptose dos adipócitos, promovendo uma macrofagia celular lenta. Para isso, o aplicador é colocado na área a ser tratada, a fim de extrair gradualmente o calor até que a temperatura alvo seja atingida por um período predeterminado^{221,222}.

Quando utilizada para a redução da gordura subcutânea abdominal, não está associada a alterações dos lípidos séricos ou nos resultados dos testes hepáticos²²³.

Após uma única intervenção, a apoptose dos adipócitos gera um aumento de colágeno no tecido adiposo relacionado com o processo de paniculite lobular e espessamento dos septos fibrosos interlobulares que ocorrem ao longo de vários meses, resultando na redução do espessamento da camada de gordura²²². O sistema de arrefecimento assistido atua seletivamente nos adipócitos, gerando inflamação, o que resulta na morte da célula adiposa²²⁴. Os lípidos previamente contidos pelos adipócitos serão metabolizados e eliminados pelo corpo em cerca de 4 meses, sendo possível observar uma redução de 20% a 26% da camada de gordura na área tratada. No entanto, os resultados clínicos podem ser observados um mês após a aplicação¹⁸².

Entende-se que a função de um aparelho de criolipólise é reduzir a quantidade de tecido adiposo localizado através da indução de apoptose, utilizando um sistema de arrefecimento seletivo e controlado. Alguns dispositivos de criolipólise diferem na geração de temperatura, manipulação e técnica de aplicação. Os aplicadores são conectados à pele e, por meio de um mecanismo de sucção, arrefecem o tecido dérmico e hipodérmico usando o sistema de arrefecimento das células Peltier, localizadas dentro do aplicador²²⁵.

Contudo, a criolipólise não está indicada no tratamento de indivíduos obesos, mas sim, para aqueles com gordura localizada discreta que persiste apesar de dietas e atividade física. Portanto, devem ser considerados critérios relevantes antes do tratamento de criolipólise, tais como, dados antropométricos dos pacientes, idade, características da pele, sensibilidade normal e patologias de risco^{226,227}.

As contraindicações para esta modalidade assemelham-se às já citadas noutras modalidades crioterápicas²²⁸.

Novas abordagens em Crioterapia

Material de Mudança de Fase

Reduções no metabolismo, inflamação e danos nos tecidos induzidos pela crioterapia têm sido demonstrados em modelos animais com lesões musculares. Contudo, a evidência comparável em seres humanos é escassa. Esta lacuna é provavelmente atribuída à aplicação inadequada em termos de duração das modalidades tradicionais de crioterapia²¹.

Embora não exista consenso quanto aos critérios ótimos de tratamento, é crucial atingir um nível crítico de arrefecimento do tecido para otimizar a eficácia clínica da crioterapia²⁰². Isto só pode ser alcançado implementando tratamentos repetidos ao usar formas tradicionais de crioterapia.

A duração da crioterapia pode ser prolongada mantendo uma temperatura constante e confortável, através da utilização de um meio de arrefecimento chamado material de mudança de fase (PCM)²¹. Este material é qualquer substância com um alto calor latente de fusão que passa por uma transição de fase entre estados da matéria sem uma alteração detetável de temperatura (fase latente). Por oposição, uma substância que não passa por uma mudança de fase, apenas experimenta uma alteração de temperatura que pode ser sentida e medida por um termómetro, sendo definida como uma fase sensível^{7,103}.

Nem as bolsas de gel nem a CCI passam por uma mudança de fase, o que significa que ambas as modalidades apenas experimentam uma perda de calor sensível à medida que a sua temperatura se equilibra com a temperatura ambiente. Da mesma forma, a IAF não muda de fase, mas a sua temperatura pode ser artificialmente mantida de forma constante, criando um período artificial de fase latente. Pelo contrário, quando o gelo é aquecido pela exposição ao corpo humano, a sua temperatura aumenta e ocorre uma mudança de fase à medida que derrete. Durante a mudança de fase, o gelo perde calor latente, durante o qual a temperatura mantém-se constante. Portanto, as modalidades que passam pela fase latente têm uma vantagem sobre aquelas que apenas podem passar por uma fase de calor sensível, proporcionando um maior potencial de arrefecimento⁴.

A fase latente de qualquer PCM pode ser manipulada e a sua duração pode ser prolongada à medida que o ponto de mudança de fase aumenta acima de 0 °C. Isto é tradicionalmente alcançado ajustando a proporção de hidrato de sal, ácidos gordos e ésteres, e/ou parafinas que compõem o PCM. No entanto, é imperativo compreender que o ponto de mudança de fase irá ditar a duração que qualquer PCM pode manter uma temperatura específica. Comparado com intervenções de crioterapia convencionais, o PCM com um ponto de transição de fase superior a 0 °C, pode superar a limitação de curtas durações de tratamento enfrentada por modalidades tradicionais de crioterapia²¹.

De acordo com a literatura, os packs de PCM com uma fase latente de 15 °C podem ser administrados com segurança por períodos de 3^{102,103,229} a 6^{230,231} horas de uma só vez²¹. De facto, demonstrou-se que 6 horas de arrefecimento com PCM a 15 °C, aceleram a recuperação da perda de força e dor após exercício excêntrico isolado do músculo quadríceps em indivíduos não treinados²³⁰ e treinados²³¹. Da mesma forma, 3 horas de arrefecimento com PCM também aceleraram a recuperação da perda de força¹⁰³ e dor²³² após um jogo de futebol e *baseball*¹⁰², mas não após uma maratona²³³. No entanto, a eficácia do arrefecimento prolongado com PCM para acelerar a recuperação de uma lesão permanece em investigação⁷.

Uma modalidade com propriedades de PCM é vantajosa, porque pode absorver grandes quantidades de calor a uma temperatura quase constante; resultando em temperaturas intramusculares mais baixas do que aquelas que mantêm a mesma fase^{46,234}. Em comparação com as intervenções de crioterapia convencionais, o PCM oferece uma vantagem, pois pode ser administrado com segurança por períodos prolongados²²⁹, resultando numa maior magnitude de alteração na temperatura dos tecidos^{7,46}. Outro benefício logístico e prático relaciona-se com o menor desconforto térmico em comparação com a crioterapia^{103,230}.

Prolongar a duração da crioterapia a temperaturas fisiologicamente confortáveis pode ser o elo perdido para acelerar a recuperação através da crioterapia. Uma vez que a IAF resulta numa diminuição inicial mais rápida da temperatura intramuscular do que o arrefecimento com PCM²²⁹, uma combinação de IAF seguida de arrefecimento com PCM poderia fornecer a máxima eficácia de arrefecimento (rápida e prolongada). Pesquisas futuras devem examinar se essa combinação melhora ainda mais o processo de recuperação e quais são as implicações para o desenvolvimento atlético a longo prazo. As mesmas também devem estabelecer evidências que apoiem o arrefecimento prolongado com PCM a 15°C em várias formas de exercício e se existe uma diferença na duração ideal de aplicação. Obter uma compreensão mais profunda dos potenciais mecanismos pelos quais o PCM a 15°C funciona para acelerar a recuperação irá também avançar a pesquisa, e potencialmente fornecer evidências a favor do arrefecimento menos nocivo como uma opção viável para o tratamento de recuperação de exercícios ou lesões de tecidos moles. Num sentido semelhante, estabelecer os potenciais benefícios do arrefecimento prolongado para o tratamento de lesões agudas, inflamação pós-operatória, edema e doenças crônicas como condições reumatológicas, poderá fornecer respostas que se traduzam no paradigma de recuperação do exercício^{4,235}.

Apesar dos resultados promissores de estudos, é necessário mais evidência para substantivar a eficácia do PCM como uma intervenção de recuperação e para obter uma compreensão mecanicista dos potenciais benefícios do PCM na mesma¹⁰³.

Crioablação: uma nova abordagem em oncologia

A crioterapia que utiliza o nitrogénio líquido como criogénio é uma modalidade terapêutica bem estabelecida na dermatologia²³⁶.

A crioablação surgiu nos anos mais recentes, e muitas técnicas foram precisamente desenvolvidas para congelar e eliminar tecidos. Em 1961 o neurocirurgião Dr. Irving Cooper desenvolveu o primeiro sistema de criosonda. Juntamente com o engenheiro Robert Johnson e o criobiologista Arthur Rinfret, Dr. Cooper projetou a primeira sonda de criocirurgia fechada, uma sonda isolada a vácuo que permitia o congelamento controlado de tecidos corporais com nitrogénio líquido (-196°C)^{237,238}.

O seu design visava criar lesões criogénicas no gânglio basal e tálamo no cérebro, para tratar a doença de Parkinson (com uma taxa de sucesso de 90% em pacientes de baixo risco e 60% em pacientes de alto risco) e outras doenças neurológicas¹⁰⁶. Devido às propriedades anestésicas, coagulantes e destrutivas do frio, a criocirurgia foi reconhecida como modalidade para tratar tumores e foram estudadas as propriedades da congelação e necrose em tumores intracranianos e outras partes do corpo²³⁷.

Dr. Cooper observou que, em tumores cerebrais alcançáveis, a criocirurgia intracerebral favorecia o congelamento do tumor e a redução tumoral, facilitando a sua disseção. Descreveu também as propriedades necróticas desta modalidade em gliomas intracerebrais inoperáveis e outros tumores cerebrais. Além disso, mostrou que 5 minutos de exposição ao intervalo de

-100°C a -160°C favoreciam a redução e necrose tumoral retal, interrompiam o corrimento mucoso retal e hemorragias e favoreciam um alívio imediato dos sintomas locais²³⁷. Apesar de críticas científicas ao seu trabalho e procedimentos, tornou-se um pioneiro na cirurgia criogénica moderna.

A crioablação percutânea com árgon tem sido utilizada pelo seu efeito analgésico e no tratamento de tumores malignos²³⁹⁻²⁴⁴. No entanto, o uso de gás árgon, um gás de alta pressão, requer uma sala equipada, especificamente com mecanismos de segurança aprovados (cilindros de gás de grande capacidade a 300 bar e validação do equipamento pelo departamento de segurança da instituição), o que restringe a sua utilização generalizada. Com o nitrogénio líquido, por outro lado, o dispositivo utilizado pela técnica é móvel, não necessita de ocorrer numa sala específica, é compacto e permite a realização da crioablação em salas padrão. Relatou-se que um novo dispositivo de crioterapia que utiliza nitrogénio líquido proporciona uma grande zona de ablação que requer apenas uma criosonda²⁴⁵, o que pode reduzir o risco de complicações, enquanto para a técnica de crioterapia com árgon são necessárias duas a quatro criosondas. Outra vantagem desta nova técnica de crioterapia é o seu baixo custo e fácil gestão²⁴⁶.

Hoje em dia, a criocirurgia pode ser monitorizada através da imagiologia moderna para uma ablação precisa e controlada das zonas afetadas, sendo amplamente utilizada com respostas benéficas observadas no tratamento de cancro da pele, fígado, mama, renal e prostático, quer isoladamente quer em combinação com quimioterapia, imunoterapia, radioterapia ou embolização^{247,248}.

Além disso, estudos recentes realizados em modelos de ratos demonstraram como a crioablação não só destrói tecidos neoplásicos, mas também pode gerar uma resposta imunitária sistémica específica para o tumor, potenciando a capacidade do sistema imunitário em reconhecer e atacar células cancerígenas tanto local como sistemicamente, erradicando micro-metástases^{249,250}.

Resumidamente, esta modalidade de crioterapia provoca necrose coagulativa, desequilíbrio osmótico favorecendo a desidratação celular e a concentração de eletrólitos tóxicos, a formação de cristais de gelo (-20°C) no espaço extracelular, causando danos à membrana celular e rutura celular. Importante salientar que as células necróticas induzem sinais de stress celular e libertam antígenos específicos do tumor, citocinas do tipo 1 e padrões moleculares associados a danos, estimulando assim uma resposta imunitária anti-tumoral sistémica (provavelmente ao potenciar a resposta de células T específicas para o tumor, conforme observado em modelos de ratos)^{247,249,250}.

Curiosamente, o sistema imunitário é ativado pelo tratamento localizado levando à regressão de tumores distantes não tratados²⁵⁰. Além disso, as baixas temperaturas perturbam as funções metabólicas das células e das mitocôndrias, desencadeando vias apoptóticas. Por fim, o frio favorece a estase vascular, reduzindo o fornecimento sanguíneo tumoral, promovendo a hipóxia tumoral e os danos celulares^{247,249,250}.

Assim, a crioablação não só é eficaz na indução de efeitos citotóxicos induzidos pelo frio com efeitos colaterais mínimos, mas, como mencionado, também pode aumentar a sensibilidade aos inibidores de *checkpoints* imunológicos, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4. Estes bloqueiam os mecanismos de supressão das células T e permitem que o sistema imunitário ataque as células cancerígenas²⁵¹.

Embora o uso desta modalidade tenha sido relatada no tratamento de alguns tumores malignos, a sua viabilidade no tratamento de tumores malignos em várias localizações e em diferentes estadios tumorais heterogêneos ainda não foi relatada²⁴⁶.

A crioablação mostrou ser uma técnica segura; apenas foram relatadas algumas complicações na literatura, que foram principalmente hemorragias ou lesões em órgãos ou estruturas adjacentes^{252,253}. Ainda assim, e quando necessário, os órgãos adjacentes podiam ser isolados da área de ablação e protegidos pela injeção de soro fisiológico ou dióxido de carbono^{254,255}.

Apesar de todas as vantagens e avanços supramencionados, o potencial terapêutico do frio permanece limitado e mal definido. Além disso, apesar dos resultados, pouco se sabe sobre como a exposição ao frio e a hipotermia favorecem a prevenção, progressão e tratamento do cancro. Mais importante ainda, não está claro porque o estudo e uso da aplicação de hipotermia na investigação básica e tratamento clínico do cancro foram de alguma forma esquecidos nos dias de hoje. Assim, o papel da hipotermia e os mecanismos de ação no tratamento do cancro merecem mais investigação científica no futuro, de forma a aproveitar os efeitos promissores do frio, hipotermia e temperatura em doenças e, num futuro próximo, aplicar a crioterapia isoladamente ou em combinação com outras terapias conhecidas (por exemplo, bloqueadores de *checkpoints* imunológicos) para o tratamento do cancro²⁵⁶.

Implicações práticas e considerações futuras

À medida que a popularidade da crioterapia tem aumentado, clínicos, praticantes e atletas têm procurado alternativas de crioterapia fáceis de usar, rápidas de implementar e portáteis. Como exemplo, o desenvolvimento de dispositivos de criocompressão (combinação de crioterapia e pressão pneumática (terapia de compressão pneumática)) tornou-se popular após a obtenção de patentes nas décadas de 1990 e 2000. Inicialmente implementados para a recuperação após procedimentos cirúrgicos, como artroplastia^{257,258} e artroscopia do joelho²⁵⁹, artroplastia²⁶⁰ e artroscopia da anca²⁶¹ e cirurgia da coluna vertebral²⁶², estes dispositivos fornecem compressão contínua ou intermitente, enquanto simultaneamente disponibilizam um "fluido de troca" de baixa temperatura para a área lesionada.

Importante destacar que podem ser aplicados pelo tempo desejado sem alteração substancial na temperatura do material em contato com a área afetada. O resultado destes estudos destaca o efeito analgésico agudo e a redução consistente da dor relatada pelo paciente. Apresentaram ainda a vantagem da portabilidade e por esse motivo, foram extremamente bem recebidos pelos atletas para a recuperação após o exercício. No entanto, até o momento, apenas um estudo investigou o efeito de um dispositivo de criocompressão (como método de recuperação) sobre os resultados fisiológicos e biomecânicos após o exercício, não mostrando benefício na aceleração da recuperação aguda da perda de força²⁶³. Em última análise, as evidências para o uso de dispositivos de criocompressão na recuperação do exercício permanecem escassas.

Outro ponto importante a salientar é o impacto do gradiente térmico criado entre a pele e o ambiente circundante¹⁵⁸. A condutividade térmica, ou coeficiente de transferência de calor como já referido, é muito maior para o gelo, quando comparado com a água e o ar. No entanto, apesar destes valores, a água e o ar podem ser mais eficientes através de uma maior área de contato¹⁵⁸. Portanto, as propriedades térmicas e a taxa de troca de calor, temperatura e duração

do arrefecimento, e o tamanho da área exposta ao arrefecimento devem ser cuidadosamente considerados.

Com dados que comparam diretamente a eficácia das modalidades de crioterapia nos parâmetros fisiológicos^{99,264}, é importante que os profissionais estejam cientes de que alguns métodos podem ser mais eficientes na remoção de calor do que outros⁷. Desta forma, pesquisas futuras devem analisar o uso de vários métodos de crioterapia com base na transferência relativa de calor e eficiências de arrefecimento, bem como na área exposta, duração do arrefecimento e momento após uma lesão aguda.

De destacar que uma crioterapia supervisionada pode ajudar pacientes selecionados com dor musculoesquelética crónica, obesidade ou distúrbios de humor como um complemento a modificações no estilo de vida, exercício regular moderado, alívio do stress e redes de apoio social²⁶⁵.

Seguidamente apresentam-se resumidas sugestões e recomendações de procedimentos, baseados na literatura utilizada.

Sugestões e Recomendações de Procedimentos em Crioterapia

No caso de um novo utilizador que pretenda usar uma das metodologias de crioterapia, é altamente recomendada uma consulta inicial com um profissional responsável. Esta consulta inicial consiste na primeira interação e numa entrevista com sessão de avaliação. A entrevista de avaliação deve ser concebida para abordar o propósito e as necessidades dos utilizadores, excluir as contraindicações absolutas e relativas, determinar os perfis dos utilizadores e avaliar as preferências dos mesmos. A sessão de avaliação fornece ao operador informações sobre como o utilizador responde à crioterapia e ajuda a conhecê-lo melhor. No final de uma sessão de avaliação, devem ser recomendadas as configurações e o ciclo de tratamento.

Para garantir efeitos eficazes, repetíveis e padronizados, a aplicação da crioterapia implica um procedimento fixo adaptado às necessidades e ao perfil pessoal de cada indivíduo. Como não há uma solução única para todos e há muitas variáveis a considerar, é crucial recolher *feedback*, observar o progresso e ajustar ao longo do ciclo de tratamento.

- Embora a crioterapia seja um tratamento seguro com poucos efeitos adversos relatados quando utilizado corretamente, pode apresentar riscos de saúde em certas condições médicas. Portanto, é imperativo excluir as contraindicações absolutas e relativas antes de cada sessão, pois a condição de saúde dos utilizadores é uma questão de segurança e responsabilidade.
- Deve ser explicada a metodologia e as precauções de segurança a cada pessoa antes de cada sessão, bem como o vestuário de segurança caso necessário.
- O tipo, gravidade e sintomas devem determinar a dose de frio. Pouca exposição à crioterapia não produzirá os resultados desejados, enquanto um excesso pode ser prejudicial.
- A crioterapia não deve ser uma abordagem única para todos, uma vez que é menos seguro. Múltiplos estudos ilustram diferenças significativas nos resultados com base nas diferenças no perfil pessoal, como composição corporal, género, condição física, idade, tipo de pele e responsividade^{179,266,267}. Por exemplo, as mulheres arrefecem mais rapidamente do que os homens e, portanto, requerem uma dose de frio diferente⁸⁴.
- Recomenda-se um número fixo de sessões dentro de um período de tempo restrito para obter benefícios ótimos em indivíduos, de acordo com a literatura e o objetivo de tratamento desejado.

- A habituação ao longo de um ciclo é evidente e deve ser reconhecida¹⁷⁴. Deve ser considerado aumentar a dose de tratamento ao longo do tempo para evitar que isso aconteça²⁶⁸.
- A monitorização em tempo real das respostas fisiológicas e térmicas combinado com *feedback* pessoal otimizará ainda mais a abordagem completa de crioterapia, principalmente em modalidades de CCI. Por exemplo, pode-se avaliar o perfil térmico das pessoas através da medição da pressão arterial antes e depois (ou seja, a resposta parassimpática), medição da temperatura da pele antes e depois e considerar as reações e suscetibilidade, como tremores, dor pelo frio, linguagem corporal durante a exposição e conforto térmico dos utilizadores⁸⁴.

Limitações

As várias limitações encontradas foram listadas ao longo da revisão e alocadas a cada modalidade crioterápica, contudo será seguidamente apresentada uma visão geral das mesmas.

Destaca-se em primeiro lugar a escassez de estudos comparativos entre as várias modalidades, focando-se essencialmente entre a CCI e a IAF (mais utilizadas atualmente). Atendendo a isso, o leitor deve ser rigoroso aquando da avaliação da eficácia e dos riscos associados a cada modalidade.

Apesar de terem sido excluídos artigos cujos autores surgiam afiliados a empresas relacionadas com a produção ou comercialização de câmaras ou equipamentos crioterápicos, deve ser tido em conta que muitos estudos disponíveis podem ser financiados, introduzindo um viés de seleção e interpretação dos resultados, influenciando a análise dos riscos e benefícios associados às modalidades discutidas.

Outra grande limitação já identificada nesta revisão, consiste na falta de padronização dos protocolos utilizados nos vários estudos, nomeadamente o período de tempo, a duração, o modo de aplicação, o agente frio utilizado, bem como a seleção de parâmetros tendo em conta o género do utilizador. E ainda, a incerteza quanto aos parâmetros de segurança, especialmente em populações mais suscetíveis (idosos e/ou pessoas com condições médicas pré-existent). Pela literatura disponível, sabe-se que a crioterapia repetida ou prolongada muitas vezes é impraticável, pode ser mal tolerada e pode representar preocupações de segurança. Deste modo, torna-se mais difícil a comparação de resultados e a aplicação segura em contexto clínico.

Por último, as limitações metodológicas existentes, como por exemplo amostras pequenas e a falta de grupos controlo, ou ainda o curto período de acompanhamento, focando essencialmente nos efeitos imediatos, poderá comprometer a validade e a generalização dos estudos.

Embora a crioterapia permaneça uma estratégia de recuperação amplamente aceite e exista uma grande quantidade de investigação sobre o seu uso, por vezes a evidência disponível pode ser mal compreendida. Dessa forma, torna-se preponderante a transferência correta e eficiente do conhecimento entre a comunidade científica.

CONCLUSÃO

Do exposto nesta memória acadêmica podemos concluir, como resposta aos objetivos da tese:

- 1) Existe um número significativo de publicações sobre a utilização de crioterapia, podendo considerar-se que o “estado-de-arte” avançou consideravelmente no conhecimento científico desta modalidade terapêutica. Foram identificados riscos e benefícios associados a cada modalidade apresentada, incluindo as várias contraindicações, o protocolo específico e o perfil do utilizador.
- 2) Os avanços tecnológicos na crioterapia têm oferecido uma gama crescente de opções terapêuticas e melhoria das anteriormente aplicadas, nomeadamente nas áreas do desporto, da reabilitação, da dor crónica, da neurologia, da oncologia, da dermatologia, da saúde mental e potencialmente das patologias metabólicas. O progresso na compreensão das mudanças mecánísticas associadas à adoção das várias modalidades, permitiu aplicações mais eficazes e direcionadas em diferentes contextos clínicos, atendendo às necessidades específicas de cada utilizador.
- 3) A presente dissertação ressaltou a importância de compreender estes aspetos, destacando a necessidade de uma abordagem individualizada e baseada em evidências para a sua aplicação clínica. Ao identificar as potencialidades terapêuticas da crioterapia esta revisão contribui para um melhor entendimento do seu papel na prática clínica e sugere direções promissoras para futuras pesquisas e aplicações terapêuticas, ressaltando a necessidade de estudos contínuos para explorar novas modalidades e aperfeiçoar as existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balasubramanian S, Vinayachandran D. Cryotherapy"-A Panacea for Post-Operative Pain Following Endodontic Treatment. *International Journal of Dental Research and Oral Sciences*. 2017;2(1):10-12.
2. Iwakiri K, Kobayashi A, Takeuchi Y, Kimura Y, Ohta Y, Nakamura H. Efficacy of continuous local cryotherapy following total hip arthroplasty. *SICOT J*. 2019;5:13.
3. Aggarwal A, Adie S, Harris IA, Naylor J. Cryotherapy following total knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;9(9):Cd007911.
4. Kwiecien SY, McHugh MP, Howatson G. Don't Lose Your Cool With Cryotherapy: The Application of Phase Change Material for Prolonged Cooling in Athletic Recovery and Beyond. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2020;2.
5. Nogueira NM, Felappi CJ, Lima CS, Medeiros DM. Effects of local cryotherapy for recovery of delayed onset muscle soreness and strength following exercise-induced muscle damage: systematic review and meta-analysis. *Sport Sciences for Health*. 2020;16:1-11.
6. Michlovitz SL, Davis FA. *Thermal agents in rehabilitation*. Vol 1. United States 1986.
7. Allan R, Malone J, Alexander J, et al. Cold for centuries: a brief history of cryotherapies to improve health, injury and post-exercise recovery. *Eur J Appl Physiol*. 2022;122(5):1153-1162.
8. Belitsky RB, Odam SJ, Hubley-Kozey C. Evaluation of the effectiveness of wet ice, dry ice, and cryogen packs in reducing skin temperature. *Physical Therapy*. 1987;67(7):1080-1084.
9. Hubbard TJ, Denegar CR. Does cryotherapy improve outcomes with soft tissue injury? *Journal of athletic training*. 2004;39(3):278.
10. Kwekkeboom KL. Pain management strategies used by patients with breast and gynecologic cancer with postoperative pain. *Cancer Nursing*. 2001;24(5):378-386.
11. McDowell JH, McFarland EG, Nalli BJ. Use of cryotherapy for orthopaedic patients. *Orthopedic Nursing*. 1994;13(5):21-30.
12. Koc M, Tez M, Yoldaş Ö, Dizen H, Göçmen E. Cooling for the reduction of postoperative pain: prospective randomized study. *Hernia*. 2006;10:184-186.
13. Swenson C, Swärd L, Karlsson J. Cryotherapy in sports medicine. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 1996;6(4):193-200.
14. Doets JJR, Topper M, Nugter AM. A systematic review and meta-analysis of the effect of whole body cryotherapy on mental health problems. *Complementary Therapies in Medicine*. 2021;63:102783.
15. Alito A, Fontana JM, Franzini Tibaldeo E, et al. Whole-Body Cryostimulation in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(7):2003.
16. Freire B, Geremia J, Baroni B, Vaz M. Effects of cryotherapy methods on circulatory, metabolic, inflammatory and neural properties: a systematic review. *Fisioterapia em Movimento*. 2016;29:389-398.
17. West JB. Galen and the beginnings of Western physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;307(2):L121-128.
18. Larrey DJ. *Mémoires de chirurgie militaire, et campagnes de D. J. Larrey*. Vol 1: J. Smith; 1817.
19. Bouganim N, Anatoli F. History of cryotherapy. *DermatologyOnline Journal*. 2005(11(2)).
20. Wells H, Abdullah A. H11: A chilling history of cryotherapy. *British Journal of Dermatology*. 2022;187(S1):189-189.
21. Kwiecien SY, McHugh MP. The cold truth: the role of cryotherapy in the treatment of injury and recovery from exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(8):2125-2142.
22. Arnott J. Practical Illustrations of the Remedial Efficacy of a Very Low or Anæsthetic Temperature in Cancer. *Lancet*. 1850;7(2):257-225.

23. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo*. 2018;190(9):836-846.
24. PUSEY WA. THE USE OF CARBON DIOXIDE SNOW IN THE TREATMENT OF NEVI AND OTHER LESIONS OF THE SKIN. A PRELIMINARY REPORT. *Journal of the American Medical Association*. 1907;XLIX(16):1354-1356.
25. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis*. 1961;133:259-263.
26. Torre D. Alternate cryogens for cryosurgery. *J Dermatol Surg*. 1975;1(2):56-58.
27. Yamauchi T, Kim S, Nogami S, Kawano A. Extreme cold treatment (-150°C) on the whole body in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum*. 1981;48(suppl):P1054.
28. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. An updated review of the literature. *Frontiers in physiology*. 2017;8:258.
29. Selfe J, Alexander J, Costello JT, et al. The effect of three different (-135°C) whole body cryotherapy exposure durations on elite rugby league players. *PLoS One*. 2014;9(1):e86420.
30. Rose C, Edwards KM, Siegler J, Graham K, Caillaud C. Whole-body Cryotherapy as a Recovery Technique after Exercise: A Review of the Literature. *Int J Sports Med*. 2017;38(14):1049-1060.
31. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, Dugue B. Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications. *J Therm Biol*. 2016;61:67-81.
32. Nadler SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner. *Pain physician*. 2004;7(3):395-400.
33. Muldoon J. Skin cooling, pain and chronic wound healing progression. *Br J Community Nurs*. 2006;11(3):S21, s24-25.
34. Guirro R, Abib C, Máximo C. Os efeitos fisiológicos da crioterapia: Uma revisão. In: *Revista de Fisioterapia*. Vol 6. Univ São Paulo 1999:164-170.
35. Modabber A, Rana M, Ghassemi A, et al. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling in treatment of zygomatic bone fractures using two different cooling therapy methods: a randomized, observer-blind, prospective study. *Trials*. 2013;14(1):238.
36. Franz DN, Iggo A. Conduction failure in myelinated and non-myelinated axons at low temperatures. *J Physiol*. 1968;199(2):319-345.
37. Abramson DI, Chu LS, Tuck S, Jr., Lee SW, Richardson G, Levin M. Effect of tissue temperatures and blood flow on motor nerve conduction velocity. *Jama*. 1966;198(10):1082-1088.
38. Herrera E, Sandoval MC, Camargo DM, Salvini TF. Motor and sensory nerve conduction are affected differently by ice pack, ice massage, and cold water immersion. *Phys Ther*. 2010;90(4):581-591.
39. Adie S, Kwan A, Naylor J, Harris I, Mittal R. Cryotherapy following total knee replacement. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;9:CD007911.
40. Matsen FA, 3rd, Questad K, Matsen AL. The effect of local cooling on postfracture swelling. A controlled study. *Clin Orthop Relat Res*. 1975(109):201-206.
41. Bojek W. Cryotherapy - general comments. 2006:64-67.
42. Brojek W, Warzocha A. Cryochamber - most frequently asked questions. (Part II). *Acta Bio -Optica et Informatica Medica*. 2006;12:205-206.
43. Bettany-Saltikov J, Paz-Lourido B, Lubkowska A. Cryotherapy: Physiological Considerations and Applications to Physical Therapy In: *Physical Therapy Perspectives in the 21st Century*. Rijeka: IntechOpen; 2012.
44. Knight K. *Crioterapia no tratamento das lesões Esportivas*. São Paulo: Manole; 2000.
45. Azevedo E. *Termodinâmica Aplicada*. 4 ed 2018.

46. Merrick MA, Jutte LS, Smith ME. Cold Modalities With Different Thermodynamic Properties Produce Different Surface and Intramuscular Temperatures. *J Athl Train*. 2003;38(1):28-33.
47. Lide DR. *CRC handbook of chemistry and physics*. Vol 85. 74th ed: CRC press; 1994.
48. Halliday D, Resnick R, Walker J. *Fundamentals of physics*. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1988.
49. Belanger A. *Therapeutic electrophysical agents - Evidence Behind Practice*. 3rd ed: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
50. Knight KL. *Cryotherapy in sport injury management*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1995.
51. Otte JW, Merrick MA, Ingersoll CD, Cordova ML. Subcutaneous adipose tissue thickness alters cooling time during cryotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(11):1501-1505.
52. Cholewka A, Stanek A, Sieroń A, Drzazga Z. Thermography study of skin response due to whole-body cryotherapy. *Skin Res Technol*. 2012;18(2):180-187.
53. Hammond LE, Cuttall S, Nunley P, Meyler J. Anthropometric characteristics and sex influence magnitude of skin cooling following exposure to whole body cryotherapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:628724.
54. Gregório O, Cavalheiro R, Tirelli R, Fréz A, Ruaro M, Ruaro J. Influence of cryotherapy application time on skin sensitivity. *Revista Dor*. 2014;15.
55. Tomchuk D, Rubley MD, Holcomb WR, Guadagnoli M, Tarno JM. The magnitude of tissue cooling during cryotherapy with varied types of compression. *J Athl Train*. 2010;45(3):230-237.
56. Cameron M. *Agentes Físicos en Rehabilitación – Práctica Basada en la Evidencia*. 5 ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
57. Blatteis CM. *Physiology and Pathophysiology of Temperature Regulation*. World Scientific; 1998.
58. Stanek A, Sieroń A, Cieślak G, Matyszkiewicz B, Rozmus-Kuczia I. The impact of whole-body cryotherapy on parameters of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2005;7(5):549-554.
59. Lubkowska A, Szygula Z, Klimek AJ, Torii M. Do sessions of cryostimulation have influence on white blood cell count, level of IL6 and total oxidative and antioxidative status in healthy men? *Eur J Appl Physiol*. 2009;109(1):67-72.
60. Banffi G, Krajewska M, Melegati G, Patacchini M. Effects of whole-body cryotherapy on haematological values in athletes. *Br J Sports Med*. 2008;42(10):558-559.
61. Szygula Z, Lubkowska A, Giemza C, Skrzek A, Bryczkowska I, Dołęgowska B. Hematological parameters, and hematopoietic growth factors: EPO and IL-3 in response to whole-body cryostimulation (WBC) in military academy students. *PLoS One*. 2014;9(4):e93096.
62. Sottas PE, Robinson N, Saugy M. The athlete's biological passport and indirect markers of blood doping. *Handb Exp Pharmacol*. 2010(195):305-326.
63. Robinson N, Sottas PE, Pottgiesser T, Schumacher YO, Saugy M. Stability and robustness of blood variables in an antidoping context. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):146-153.
64. Lombardi G, Lanteri P, Porcelli S, et al. Hematological profile and martial status in rugby players during whole body cryostimulation. *PLoS One*. 2013;8(2):e55803.
65. Dulian K, Laskowski R, Grzywacz T, et al. The whole body cryostimulation modifies irisin concentration and reduces inflammation in middle aged, obese men. *Cryobiology*. 2015;71(3):398-404.
66. Westerlund T, Smolander J, Uusitalo A, Mikkelsen M. The blood pressure responses to an acute and long-term whole-body cryotherapy (-110°C) in men and women. *Journal of Thermal Biology - J THERM BIOL*. 2004;29:285-290.
67. Esperland D, de Weerd L, Mercer JB. Health effects of voluntary exposure to cold water - a continuing subject of debate. *Int J Circumpolar Health*. 2022;81(1):2111789.

68. Broz P, Rajdl D, Racek J, Zeman V, Novák J, Trefil L. Relationship between cold water swimming and increased cardiac markers: A pilot study. *Klinicka Biochemie a Metabolismus*. 2017;25:27-31.
69. Stark M, Kerndt CC, S. S. Troponin. 2023; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507805/>. Accessed Dezembro 2023.
70. Baker P, Leckie T, Harrington D, Richardson A. Exercise-induced cardiac troponin elevation: An update on the evidence, mechanism and implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:181-186.
71. Zenner RJ, De Decker DE, Clement DL. Blood-pressure response to swimming in ice-cold water. *Lancet*. 1980;1(8160):120-121.
72. Muza SR, Young AJ, Sawka MN, Bogart JE, Pandolf KB. Respiratory and cardiovascular responses to cold stress following repeated cold water immersion. *Undersea Biomed Res*. 1988;15(3):165-178.
73. Rymaszewska J, Biały D, Zagrobelny Z, Kiejna A. [The influence of whole body cryotherapy on mental health]. *Psychiatr Pol*. 2000;34(4):649-653.
74. Mantoni T, Rasmussen JH, Belhage B, Pott FC. Voluntary respiratory control and cerebral blood flow velocity upon ice-water immersion. *Aviat Space Environ Med*. 2008;79(8):765-768.
75. Bettoni L, Bonomi FG, Zani V, et al. Effects of 15 consecutive cryotherapy sessions on the clinical output of fibromyalgic patients. *Clin Rheumatol*. 2013;32(9):1337-1345.
76. Mila-Kierzenkowska C, Jurecka A, Woźniak A, Szpinda M, Augustyńska B, Woźniak B. The effect of submaximal exercise preceded by single whole-body cryotherapy on the markers of oxidative stress and inflammation in blood of volleyball players. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:409567.
77. Pournot H, Bieuzen F, Louis J, et al. Time-course of changes in inflammatory response after whole-body cryotherapy multi exposures following severe exercise. *PLoS One*. 2011;6(7):e22748.
78. Williams EE, Miller SJ, 3rd, Sebastianelli WJ, Vairo GL. Comparative immediate functional outcomes among cryotherapeutic interventions at the ankle. *Int J Sports Phys Ther*. 2013;8(6):828-837.
79. Douglas M, Bivens S, Pesterfield J, et al. Immediate effects of cryotherapy on static and dynamic balance. *Int J Sports Phys Ther*. 2013;8(1):9-14.
80. Fukuchi CA, Duarte M, Stefanyshyn DJ. Postural sway following cryotherapy in healthy adults. *Gait Posture*. 2014;40(1):262-265.
81. Gkrilias P, Tsepis E, Fousekis K. The Effects of Hamstrings' Cooling and Cryostretching on Sit and Reach Flexibility Test Performance in Healthy Young Adults. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2017;19:1-11.
82. Park KN, Kwon OY, Weon JH, Choung SD, Kim SH. Comparison of the effects of local cryotherapy and passive cross-body stretch on extensibility in subjects with posterior shoulder tightness. *J Sports Sci Med*. 2014;13(1):84-90.
83. Kalli K, Fousekis K. The effects of cryotherapy on athletes' muscle strength, flexibility, and neuromuscular control: A systematic review of the literature. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2020;24(2):175-188.
84. Bouzigon R, Dupuy O, Tiemessen I, et al. Cryostimulation for Post-exercise Recovery in Athletes: A Consensus and Position Paper. *Frontiers in Sports and Active Living*. 2021;3.
85. Jaworska J, Rodziewicz-Flis E, Kortas J, et al. Short-Term Resistance Training Supported by Whole-Body Cryostimulation Induced a Decrease in Myostatin Concentration and an Increase in Isokinetic Muscle Strength. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15).
86. Lubkowska A, Dudzińska W, Bryczkowska I, Dołęgowska B. Body Composition, Lipid Profile, Adipokine Concentration, and Antioxidant Capacity Changes during Interventions to Treat Overweight with Exercise Programme and Whole-Body Cryostimulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:803197.

87. Ptaszek B, Podsiadło S, Wójcik A, Czerwińska-Ledwig O, Teległów A. The influence of whole-body cryotherapy or winter swimming on the lipid profile and selected adipokines. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2023;15(1):135.
88. Lubkowska A, Banfi G, Dołęgowska B, d'Eril GV, Łuczak J, Barassi A. Changes in lipid profile in response to three different protocols of whole-body cryostimulation treatments. *Cryobiology.* 2010;61(1):22-26.
89. Slattery K, Bentley D, Coutts A. The Role of Oxidative, Inflammatory and Neuroendocrinological Systems During Exercise Stress in Athletes: Implications of Antioxidant Supplementation on Physiological Adaptation During Intensified Physical Training. *Sports medicine (Auckland, NZ).* 2014;45.
90. Lubkowska A, Chudecka M, Klimek A, Szygula Z, Frączek B. Acute effect of a single whole-body cryostimulation on prooxidant–antioxidant balance in blood of healthy, young men. *Journal of Thermal Biology.* 2008;33:464-467.
91. Wozniak A, Wozniak B, Drewa G, Mila-Kierzenkowska C. The effect of whole-body cryostimulation on the prooxidant-antioxidant balance in blood of elite kayakers after training. *Eur J Appl Physiol.* 2007;101(5):533-537.
92. Miller E, Markiewicz Ł, Saluk J, Majsterek I. Effect of short-term cryostimulation on antioxidative status and its clinical applications in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2012;112(5):1645-1652.
93. Grasso D, Lanteri P, Di Bernardo C, et al. Salivary steroid hormone response to whole-body cryotherapy in elite rugby players. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(2):291-300.
94. Russell M, Birch J, Love T, et al. The Effects of a Single Whole-Body Cryotherapy Exposure on Physiological, Performance, and Perceptual Responses of Professional Academy Soccer Players After Repeated Sprint Exercise. *J Strength Cond Res.* 2017;31(2):415-421.
95. Legrand FD, Dugué B, Costello J, et al. Evaluating safety risks of whole-body cryotherapy/cryostimulation (WBC): a scoping review from an international consortium. *European Journal of Medical Research.* 2023;28(1):387.
96. Ruffilli A, Buda R, Castagnini F, et al. Temperature-controlled continuous cold flow device versus traditional icing regimen following anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized comparative trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(10):1405-1410.
97. Wang ZR, Ni GX. Is it time to put traditional cold therapy in rehabilitation of soft-tissue injuries out to pasture? *World J Clin Cases.* 2021;9(17):4116-4122.
98. Krueger M, Costello JT, Achtzehn S, Dittmar KH, Mester J. Whole-body cryotherapy (-110 °C) following high-intensity intermittent exercise does not alter hormonal, inflammatory or muscle damage biomarkers in trained males. *Cytokine.* 2019;113:277-284.
99. Wilson LJ, Cockburn E, Paice K, et al. Recovery following a marathon: a comparison of cold water immersion, whole body cryotherapy and a placebo control. *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(1):153-163.
100. Machado AF, Ferreira PH, Micheletti JK, et al. Can Water Temperature and Immersion Time Influence the Effect of Cold Water Immersion on Muscle Soreness? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016;46(4):503-514.
101. Maiti H, Cheyne MF, Hobbs G, Jeraj HA. Cryotherapy gas--to use nitrous oxide or carbon dioxide? *Int J STD AIDS.* 1999;10(2):118-120.
102. Mullaney MJ, McHugh MP, Kwiecien SY, Ioviero N, Fink A, Howatson G. Accelerated Muscle Recovery in Baseball Pitchers Using Phase Change Material Cooling. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(1):228-235.
103. Brownstein CG, Ansdell P, Škarabot J, et al. The Effect of Phase Change Material on Recovery of Neuromuscular Function Following Competitive Soccer Match-Play. *Front Physiol.* 2019;10:647.

104. Bleakley C, McDonough S, Gardner E, Baxter GD, Hopkins JT, Davison GW. Cold-water immersion (cryotherapy) for preventing and treating muscle soreness after exercise. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):Cd008262.
105. Walker O. COLD WATER IMMERSION. 2023; <https://www.scienceforsport.com/cold-water-immersion/>. Accessed 11 Novembro 2023, 2023.
106. Wang H, Olivero W, Wang D, Lanzino G. Cold as a therapeutic agent. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(5):565-570; discussion 569-570.
107. Forrester JM. The origins and fate of James Currie's cold water treatment for fever. *Med Hist*. 2000;44(1):57-74.
108. Costello JT, Culligan K, Selfe J, Donnelly AE. Muscle, skin and core temperature after -110°C cold air and 8°C water treatment. *PLoS One*. 2012;7(11):e48190.
109. Henderson AR. Cold--man's assiduous remedy. *Med Ann Dist Columbia*. 1971;40(9):583-588.
110. Clarke DH. EFFECT OF IMMERSION IN HOT AND COLD WATER UPON RECOVERY OF MUSCULAR STRENGTH FOLLOWING FATIGUING ISOMETRIC EXERCISE. *Arch Phys Med Rehabil*. 1963;44:565-568.
111. Clarke DH, Stelmach GE. Muscular fatigue and recovery curve parameters at various temperatures. *Res Q*. 1966;37(4):468-479.
112. Leeder J, Gissane C, van Someren K, Gregson W, Howatson G. Cold water immersion and recovery from strenuous exercise: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2012;46(4):233-240.
113. Poppendieck W, Faude O, Wegmann M, Meyer T. Cooling and performance recovery of trained athletes: a meta-analytical review. *Int J Sports Physiol Perform*. 2013;8(3):227-242.
114. Hohenauer E, Taeymans J, Baeyens JP, Clarys P, Clijsen R. The Effect of Post-Exercise Cryotherapy on Recovery Characteristics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0139028.
115. Casa DJ, McDermott BP, Lee EC, Yeargin SW, Armstrong LE, Maresh CM. Cold water immersion: the gold standard for exertional heatstroke treatment. *Exerc Sport Sci Rev*. 2007;35(3):141-149.
116. Sellwood KL, Brukner P, Williams D, Nicol A, Hinman R. Ice-water immersion and delayed-onset muscle soreness: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2007;41(6):392-397.
117. Costello J, McInerney C, Bleakley C, Selfe J, Donnelly A. The use of thermal imaging in assessing skin temperature following cryotherapy: A review. *Journal of Thermal Biology*. 2012;37:103-110.
118. Wilcock IM, Cronin JB, Hing WA. Physiological response to water immersion: a method for sport recovery? *Sports Med*. 2006;36(9):747-765.
119. Leeder JD, van Someren KA, Bell PG, et al. Effects of seated and standing cold water immersion on recovery from repeated sprinting. *J Sports Sci*. 2015;33(15):1544-1552.
120. Hansen S, Alfonsi D. What are the Benefits of Swimming For Your Mind and Body? 2022; <https://www.lifehack.org/articles/lifestyle/ten-benefits-swimming-you-may-not-know-about.html>. Accessed 21 Dezembro 2023, 2023.
121. Leppäluoto J, Westerlund T, Huttunen P, et al. Effects of long-term whole-body cold exposures on plasma concentrations of ACTH, beta-endorphin, cortisol, catecholamines and cytokines in healthy females. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(2):145-153.
122. Berbée JF, Boon MR, Khedoe PP, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nat Commun*. 2015;6:6356.
123. Bøkenes L, Alexandersen TE, Østerud B, Tveita T, Mercer JB. Physiological and haematological responses to cold exposure in the elderly. *Int J Circumpolar Health*. 2000;59(3-4):216-221.

124. Tipton MJ, Collier N, Massey H, Corbett J, Harper M. Cold water immersion: kill or cure? *Exp Physiol*. 2017;102(11):1335-1355.
125. Broatch JR, Petersen A, Bishop DJ. Postexercise cold water immersion benefits are not greater than the placebo effect. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(11):2139-2147.
126. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-2312.
127. Iggo A, Iggo BJ. Impulse coding in primate cutaneous thermoreceptors in dynamic thermal conditions. *J Physiol (Paris)*. 1971;63(3):287-290.
128. Drummond PD. Immersion of the hand in ice water releases adrenergic vasoconstrictor tone in the ipsilateral temple. *Auton Neurosci*. 2006;128(1-2):70-75.
129. Schmidt RF, Altner H. *Fundamentals of Sensory Physiology*. Springer-Verlag; 1978.
130. Arumugam TV, Gleichmann M, Tang SC, Mattson MP. Hormesis/preconditioning mechanisms, the nervous system and aging. *Ageing Res Rev*. 2006;5(2):165-178.
131. van Tulleken C, Tipton M, Massey H, Harper CM. Open water swimming as a treatment for major depressive disorder. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
132. Lindeman S, Hirvonen J, Joukamaa M. Neurotic psychopathology and alexithymia among winter swimmers and controls--a prospective study. *Int J Circumpolar Health*. 2002;61(2):123-130.
133. Huttunen P, Kokko L, Ylijokuri V. Winter swimming improves general well-being. *Int J Circumpolar Health*. 2004;63(2):140-144.
134. Shattock MJ, Tipton MJ. 'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion? *J Physiol*. 2012;590(14):3219-3230.
135. Keatinge WR, Evans M. The respiratory and cardiovascular response to immersion in cold and warm water. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1961;46:83-94.
136. REW K, Radford I. UNDERSTANDING HYPOTHERMIA. <https://www.outdoorswimmingsociety.com/understanding-hypothermia/>. Accessed Dezembro 2023, 2023.
137. Heil K, Thomas R, Robertson G, Porter A, Milner R, Wood A. Freezing and non-freezing cold weather injuries: a systematic review. *British Medical Bulletin*. 2016;117(1):79-93.
138. Freitag L, Clijsen R, Deflorin C, Taube W, Taeymans J, Hohenauer E. Intramuscular Temperature Changes in the Quadriceps Femoris Muscle After Post-Exercise Cold-Water Immersion (10°C for 10 min): A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Sports Act Living*. 2021;3:660092.
139. Gregson W, Black MA, Jones H, et al. Influence of cold water immersion on limb and cutaneous blood flow at rest. *Am J Sports Med*. 2011;39(6):1316-1323.
140. Mawhinney C, Heinonen I, Low DA, et al. Changes in quadriceps femoris muscle perfusion following different degrees of cold-water immersion. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;128(5):1392-1401.
141. Choo HC, Nosaka K, Peiffer JJ, Ihsan M, Yeo CC, Abbiss CR. Peripheral blood flow changes in response to postexercise cold water immersion. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(1):46-55.
142. Furmanek MP, Słomka K, Juras G. The effects of cryotherapy on proprioception system. *Biomed Res Int*. 2014;2014:696397.
143. Zembron-Lacny A, Morawin B, Wawrzyniak-Gramacka E, et al. Multiple Cryotherapy Attenuates Oxi-Inflammatory Response Following Skeletal Muscle Injury. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21).
144. Haq A, Ribbans W, Baross AW. The Effects of Age and Body Fat Content on Post-Downhill Run Recovery Following Whole Body Cryotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6).
145. Partridge EM, Cooke J, McKune A, Pyne DB. Whole-Body Cryotherapy: Potential to Enhance Athlete Preparation for Competition? *Front Physiol*. 2019;10:1007.
146. Straburzyńska-Lupa A, Kasprzak MP, Romanowski MW, et al. The Effect of Whole-Body Cryotherapy at Different Temperatures on Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress

- Parameters, and Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:2157496.
147. Fonda B, Sarabon N. Effects of whole-body cryotherapy on recovery after hamstring damaging exercise: a crossover study. *Scand J Med Sci Sports*. 2013;23(5):e270-278.
 148. Sarais P, Rey G, Boni G, et al. Whole Body Cryotherapy in Sport and Physical Activity: A Narrative Review. *Journal of Orthopaedics and Sports Medicine*. 2023;05.
 149. Adamowicz B. Cryogenic chambers – a matter of choice. In: Informatica AB-Oe, ed. Vol 11.2005:44-46.
 150. Biały D, Zimmer K, Zagrobelny Z. Cryochamber - advantages of its use in rehabilitation – own experiences. 1998.
 151. H. G, Z Z. Whole-body cryotherapy. Indications and contraindications, its course, and physiological and clinical results. In: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, ed. *Local and whole-body cryotherapy*. Wrocław, pp2003:15–34.
 152. Westerlund T, Smolander J, Uusitalo-Koskinen A, M M. The blood pressure responses to an acute and long-term whole-body cryotherapy (-110°C) in men and women. *Journal of Thermal Biology*. 2004;29(6):285-290.
 153. Lubkowska A, Z S. Changes in blood pressure with compensatory heart rate decrease and level of aerobic capacity in response to repeated whole-body cryostimulation in normotensive, young and physically active men. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2010;23(4):367-375.
 154. Lubkowska A, Suska M. The increase in systolic and diastolic blood pressure after exposure to cryogenic temperatures in normotensive men as a contraindication for whole-body cryostimulation. *Journal of Thermal Biology*. 2011;36(5):264-268.
 155. Suszko R. Whole-body cryotherapy. *Rehabilitacja Medyczna*. 2003;7(2):63-71.
 156. Zagrobelny Z. *Local and whole-body cryotherapy*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2003.
 157. Raczkowski J, Daniszewska B. Cryotherapy – use of extremely low temperatures in medical treatment. *Acta Bio - Optica et Informatica Medica*. 2007;13(1):58-60.
 158. Bleakley CM, Bieuzen F, Davison GW, Costello JT. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives. *Open Access J Sports Med*. 2014;5:25-36.
 159. Yamauchi Y, Yamauchi T, K M. The analgesic effects of -170°C wholebody cryo-therapy on rheumatoid arthritis (R.A.); curable. *Pain*. 1987.
 160. Baranov A, Pakhomov O, Fedorov A, et al. Technique and Technology of Whole-Body Cryotherapy (WBC). In:2019.
 161. Hausswirth C, Schaal K, Le Meur Y, et al. Parasympathetic activity and blood catecholamine responses following a single partial-body cryostimulation and a whole-body cryostimulation. *PLoS One*. 2013;8(8):e72658.
 162. Ma SY, Je HD, Jeong JH, Kim HY, Kim HD. Effects of whole-body cryotherapy in the management of adhesive capsulitis of the shoulder. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(1):9-16.
 163. Mila-Kierzenkowska C, Woźniak A, Woźniak B, et al. Whole-body cryostimulation in kayaker women: a study of the effect of cryogenic temperatures on oxidative stress after the exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2009;49(2):201-207.
 164. Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH, Leirisalo-Repo M. Effectiveness of different cryotherapies on pain and disease activity in active rheumatoid arthritis. A randomised single blinded controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):295-301.
 165. Fontana JM, Gobbi M, Piterà P, Giusti EM, Capodaglio P. Whole-Body Cryostimulation in Fibromyalgia: A Scoping Review. *Applied Sciences*. 2022;12(9):4794.
 166. Stanek A, Cholewka A, Gadula J, Drzazga Z, Sieron A, Sieron-Stoltny K. Can Whole-Body Cryotherapy with Subsequent Kinesiotherapy Procedures in Closed Type Cryogenic Chamber Improve BASDAI, BASFI, and Some Spine Mobility Parameters and Decrease

- Pain Intensity in Patients with Ankylosing Spondylitis? *Biomed Res Int*. 2015;2015:404259.
167. Rymaszewska J, Ramsey D, Chładzińska-Kiejna S. Whole-body cryotherapy as adjunct treatment of depressive and anxiety disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008;56(1):63-68.
 168. Miller E, Kostka J, Włodarczyk T, Dugué B. Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(6):420-426.
 169. Bouzigon R, Ravier G, Dugue B, Grappe F. THE USE OF WHOLE-BODY CRYOSTIMULATION TO IMPROVE THE QUALITY OF SLEEP IN ATHLETES DURING HIGH LEVEL STANDARD COMPETITIONS. *British Journal of Sports Medicine*. 2014;48(7):572.
 170. Gobbi M, Trotti G, Tanzi M, Kasap F, Piterà P, Capodaglio P. POST-COVID SYMPTOMS AND WHOLE-BODY CRYOTHERAPY: A CASE REPORT. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2022;5:1000075.
 171. Capodaglio P, Cremascoli R, Piterà P, Fontana JM. WHOLE-BODY CRYOSTIMULATION: A REHABILITATION BOOSTER. *J Rehabil Med Clin Commun*. 2022;5:2810.
 172. Fontana JM, Bozgeyik S, Gobbi M, et al. Whole-body cryostimulation in obesity. A scoping review. *J Therm Biol*. 2022;106:103250.
 173. Rymaszewska J, Lion K, Szczesniak D, et al. Whole-body cryotherapy - promising add-on treatment of depressive disorder. *Psychiatria Polska*. 2018;53:1-20.
 174. Louis J, Theurot D, Filliard JR, Volondat M, Dugué B, Dupuy O. The use of whole-body cryotherapy: time- and dose-response investigation on circulating blood catecholamines and heart rate variability. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1733-1743.
 175. Douzi W, Dupuy O, Tanneau M, Boucard G, Bouzigon R, Dugué B. 3-min whole body cryotherapy/cryostimulation after training in the evening improves sleep quality in physically active men. *Eur J Sport Sci*. 2019;19(6):860-867.
 176. Pilch W, Wyrostek J, Piotrowska A, et al. Blood pro-oxidant/antioxidant balance in young men with class II obesity after 20 sessions of whole body cryostimulation: a preliminary study. *Redox Rep*. 2021;26(1):10-17.
 177. Hanssen MJ, van der Lans AA, Brans B, et al. Short-term Cold Acclimation Recruits Brown Adipose Tissue in Obese Humans. *Diabetes*. 2016;65(5):1179-1189.
 178. Wiecek M, Szymura J, Sproull J, Szygula Z. Whole-Body Cryotherapy Is an Effective Method of Reducing Abdominal Obesity in Menopausal Women with Metabolic Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(9).
 179. Cuttell S, Hammond L, Langdon D, Costello J. Individualising the exposure of -110°C whole body cryotherapy: The effects of sex and body composition. *J Therm Biol*. 2017;65:41-47.
 180. Polidori G, Cuttell S, Hammond L, et al. Should whole body cryotherapy sessions be differentiated between women and men? A preliminary study on the role of the body thermal resistance. *Med Hypotheses*. 2018;120:60-64.
 181. Wyrostek J, Piotrowska A, Czerwińska-Ledwig O, et al. Complex effects of whole body cryostimulation on hematological markers in patients with obesity. *PLOS ONE*. 2021;16(4):e0249812.
 182. Kilmer SL, Burns AJ, Zelickson BD. Safety and efficacy of cryolipolysis for non-invasive reduction of submental fat. *Lasers Surg Med*. 2016;48(1):3-13.
 183. Pilch W, Wyrostek J, Major P, et al. The effect of whole-body cryostimulation on body composition and leukocyte expression of HSPA1A, HSPB1, and CRP in obese men. *Cryobiology*. 2020;94:100-106.
 184. Wiecek M, Szymura J, Kusmierczyk J, Lipowska M, Szygula Z. Whole-Body Cryotherapy Improves Asprosin Secretion and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women- Perspectives in the Management of Type 2 Diabetes. *Biomolecules*. 2023;13(11).

185. Ross DR, Lewin R, Gold K, et al. The psychiatric uses of cold wet sheet packs. *Am J Psychiatry*. 1988;145(2):242-245.
186. Sellers AJ, Pallubinsky H, Rense P, et al. The effect of cold exposure with shivering on glucose tolerance in healthy men. *J Appl Physiol (1985)*. 2021;130(1):193-205.
187. Jones J, Amaddeo F, Barbui C, Tansella M. Predicting costs of mental health care: a critical literature review. *Psychol Med*. 2007;37(4):467-477.
188. Administration UFaD. Whole-body cryotherapy: a « cool » trend that lacks evidence, poses risks. 2017; <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm508739.htm>. Accessed Janeiro 2024, 2024.
189. Balbolia SBK, Barry C, Hassler C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de la cryothérapie du corps entier à visée thérapeutique. In: INSERM; 2019.
190. Bourrain JL, Raison-Peyron N, Du Thanh A, Dereure O. Urticaire chronique au froid survenue au décours d'une cryothérapie corps entier. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2014;141(12, Supplement):S425.
191. O'Connor M, Wang JV, Gaspari AA. Cold burn injury after treatment at whole-body cryotherapy facility. *JAAD Case Rep*. 2019;5(1):29-30.
192. Cronier R, Fardellone P, Goëb V. [Cerebral bleeding during a cryotherapy session: A case report]. *Rev Med Interne*. 2020;41(12):843-845.
193. Chen PM, Chen MM, Chiang CC, Olson S, Bolar DS, Agrawal K. Moyamoya Presenting after Whole Body Cryotherapy. *Acta Neurol Taiwan*. 2020;29(2):64-66.
194. Greenwald E, Christman M, Penn L, Brinster N, Liebman TN. Cold panniculitis: Adverse cutaneous effect of whole-body cryotherapy. *JAAD Case Rep*. 2018;4(4):344-345.
195. Cámara-Lemarroy CR, Azpiri-López JR, Vázquez-Díaz LA, Galarza-Delgado DA. Abdominal Aortic Dissection and Cold-Intolerance After Whole-Body Cryotherapy: A Case Report. *Clin J Sport Med*. 2017;27(5):e67-e68.
196. Costello JT, Baker PR, Minett GM, Bieuzen F, Stewart IB, Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):Cd010789.
197. Malone JJ, Hodges D, Roberts C, Sinclair JK, Page RM, Allan R. Effect of alterations in whole-body cryotherapy (WBC) exposure on post-match recovery markers in elite Premier League soccer players. *Biol Sport*. 2022;39(1):31-36.
198. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 4(Suppl 4):S9-s19.
199. Grant AE. MASSAGE WITH ICE (CRYOKINETICS) IN THE TREATMENT OF PAINFUL CONDITIONS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1964;45:233-238.
200. Sierón A, Cieslar G. *Cryotherapy - treatment with cold.*: α - medica Press; 2003.
201. Bierman W. Therapeutic use of cold. *J Am Med Assoc*. 1955;157(14):1189-1192.
202. Bleakley C, Hopkins J. Is it possible to achieve optimal levels of tissue cooling in cryotherapy? *Physical Therapy Reviews*. 2010;15:344-350.
203. Bing HI, Carlsten A, Christiansen J. The effect on muscular temperature produced by cooling normal and ultraviolet radiated skin. *Acta Med Scand*. 1945;121:577-591.
204. Waylonis GW. The physiologic effects of ice massage. *Arch Phys Med Rehabil*. 1967;48(1):37-42.
205. Calne RY, Pegg DE, Pryse-Davies J, Brown FL. RENAL PRESERVATION BY ICE-COOLING: AN EXPERIMENTAL STUDY RELATING TO KIDNEY TRANSPLANTATION FROM CADAVERS. *Br Med J*. 1963;2(5358):651-655.
206. Merrick MA, Rankin JM, Andres FA, Hinman CL. A preliminary examination of cryotherapy and secondary injury in skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11):1516-1521.

207. Bugaj R. The cooling, analgesic, and rewarming effects of ice massage on localized skin. *Phys Ther.* 1975;55(1):11-19.
208. Long B, Jutte L. 21st Century Attacks on Cryotherapy in Sports Health Care—Clinician Beware. *Athletic Training & Sports Health Care.* 2020;12:99-101.
209. Bleakley CM, O'Connor S, Tully MA, Rocke LG, Macauley DC, McDonough SM. The PRICE study (Protection Rest Ice Compression Elevation): design of a randomised controlled trial comparing standard versus cryokinetic ice applications in the management of acute ankle sprain [ISRCTN13903946]. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:125.
210. Sant'Anna JPC, Pedrinelli A, Hernandez AJ, Fernandes TL. Muscle Injury: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2022;57(1):1-13.
211. Dubois B, Esculier JF. Soft-tissue injuries simply need PEACE and LOVE. *Br J Sports Med.* 2020;54(2):72-73.
212. Ksiezopolska-Pietrzak K. [Cryotherapy in osteoporosis]. *Pol Merkur Lekarski.* 1998;5(28):222-224.
213. Jezierski C. *Methodology and principles of local cryostimulation techniques.* Vol 3: Acta Bio – Optica et Informatica Medica; 2006.
214. Bieńkowska A, Molski P, Dzierżanowski M, Bułatowicz I, W H. *Pain and cryotherapy in the treatment of complex medical treatment of the human motor system.* Vol 42006.
215. Jezierski C. *Cryostimulation in rheumatology, traumatology, orthopedics and rehabilitation treatments (part I).* Vol 3: Acta Bio - Optica et Informatica Medica; 2007.
216. A. W, J. K, I. P, K. G, A. P. Evaluation of the analgesic effectiveness of McKenzie physiotherapy method in combination with local cryotherapy in patients with lumbosacral pain syndromes. *Kwartalnik Ortopedyczny.* 2006;1:63-69.
217. Bleakley C, McDonough S, MacAuley D. The use of ice in the treatment of acute soft-tissue injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med.* 2004;32(1):251-261.
218. Dykstra JH, Hill HM, Miller MG, Cheatham CC, Michael TJ, Baker RJ. Comparisons of cubed ice, crushed ice, and wetted ice on intramuscular and surface temperature changes. *J Athl Train.* 2009;44(2):136-141.
219. Knight K, Knight KL, Draper DO. *Therapeutic Modalities: The Art and Science.* Wolters Kluwer Health; 2012.
220. Avram MM, Harry RS. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers Surg Med.* 2009;41(10):703-708.
221. Krueger N, Mai SV, Luebberding S, Sadick NS. Cryolipolysis for noninvasive body contouring: clinical efficacy and patient satisfaction. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:201-205.
222. Nelson AA, Wasserman D, Avram MM. Cryolipolysis for reduction of excess adipose tissue. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(4):244-249.
223. Hwang IC, Kim KK, Lee KR. Cryolipolysis-induced abdominal fat change: Split-body trials. *PLoS One.* 2020;15(12):e0242782.
224. Zelickson BD, Burns AJ, Kilmer SL. Cryolipolysis for safe and effective inner thigh fat reduction. *Lasers Surg Med.* 2015;47(2):120-127.
225. Stevens WG. Does Cryolipolysis Lead to Skin Tightening? A First Report of Cryodermadstringo. *Aesthet Surg J.* 2014;34(6):Np32-34.
226. Ferraro GA, De Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea F. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(3):666-679.
227. Meyer PF, Furtado ACG, Morais SFT, et al. Effects of cryolipolysis on abdominal adiposity of women. *Cryo Letters.* 2017;38(5):379-386.
228. Meyer PF, Davi Costa ESJ, Santos de Vasconcellos L, de Morais Carreiro E, Valentim da Silva RM. Cryolipolysis: patient selection and special considerations. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:499-503.

229. Kwiecien SY, McHugh MP, Goodall S, Hicks KM, Hunter AM, Howatson G. Exploring the Efficacy of a Safe Cryotherapy Alternative: Physiological Temperature Changes From Cold-Water Immersion Versus Prolonged Cooling of Phase-Change Material. *Int J Sports Physiol Perform*. 2019;14(9):1288-1296.
230. Kwiecien S, McHugh M, Howatson G. The efficacy of cooling with phase change material for the treatment of exercise-induced muscle damage: pilot study. *Journal of sports sciences*. 2017;36:1-7.
231. Kwiecien SY, O'Hara DJ, McHugh MP, Howatson G. Prolonged cooling with phase change material enhances recovery and does not affect the subsequent repeated bout effect following exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(2):413-423.
232. Clifford T, Abbott W, Kwiecien S, Howatson G, McHugh M. Cryotherapy Re-Invented: Application of Phase Change Material for Recovery in Elite Soccer. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2017;13:1-21.
233. Kwiecien SY, McHugh MP, Hicks KM, Keane KM, Howatson G. Prolonging the duration of cooling does not enhance recovery following a marathon. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(1):21-29.
234. Vieira A, Oliveira AB, Costa JR, Herrera E, Salvini TF. Cold modalities with different thermodynamic properties have similar effects on muscular performance and activation. *Int J Sports Med*. 2013;34(10):873-880.
235. Hyldahl RD, Peake JM. Combining cooling or heating applications with exercise training to enhance performance and muscle adaptations. *J Appl Physiol (1985)*. 2020;129(2):353-365.
236. Ashique KT, Kaliyadan F, Jayasree P. Cryotherapy: Tips and Tricks. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021;14(2):244-247.
237. I.S. C. Cryogenic surgery. *N Engl J* 1963:743–749.
238. Das K, Benzil DL, Rovit RL, Murali R, Couldwell WT. Irving S. Cooper (1922-1985): a pioneer in functional neurosurgery. *J Neurosurg*. 1998;89(5):865-873.
239. Wang H, Littrup PJ, Duan Y, Zhang Y, Feng H, Nie Z. Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology*. 2005;235(1):289-298.
240. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(4):767-780.
241. Patel N, King AJ, Breen DJ. Percutaneous image-guided cryoablation of small renal masses. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(4):754-766.
242. Gahide G, Pavic M, Sirois C, et al. Outpatient Approach for the Treatment of Lung Tumors with Cryoablation under Moderate Sedation. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32(12):1701-1703.
243. De Cobelli F, Marra P, Ratti F, et al. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions : New advances in interventional oncology: state of the art. *Med Oncol*. 2017;34(4):49.
244. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):509-515.
245. Nomori H, Yamazaki I, Kondo T, Kanno M. The cryoablation of lung tissue using liquid nitrogen in gel and in the ex vivo pig lung. *Surg Today*. 2017;47(2):259-264.
246. Kammoun T, Prévot E, Serrand C, et al. Feasibility and Safety of Single-Probe Cryoablation with Liquid Nitrogen: An Initial Experience in 24 Various Tumor Lesions. *Cancers (Basel)*. 2022;14(21).
247. Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH. Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics*. 2022;12(5):2175-2204.

248. Olagunju A, Forsman T, Ward RC. An update on the use of cryoablation and immunotherapy for breast cancer. *Front Immunol.* 2022;13:1026475.
249. Regen-Tuero HC, Ward RC, Sikov WM, Litrup PJ. Cryoablation and Immunotherapy for Breast Cancer: Overview and Rationale for Combined Therapy. *Radiol Imaging Cancer.* 2021;3(2):e200134.
250. Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1187-1193.
251. Yakkala C, Chiang CL, Kandalaft L, Denys A, Duran R. Cryoablation and Immunotherapy: An Enthralling Synergy to Confront the Tumors. *Front Immunol.* 2019;10:2283.
252. Garnon J, Van Strijen MJ, Nielsen TK, et al. Safety of percutaneous renal cryoablation: an international multicentre experience from the EuRECA retrospective percutaneous database. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6293-6299.
253. De Cobelli F, Papa M, Panzeri M, et al. Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation in the Treatment of T1a Renal Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(1):76-83.
254. Sandberg JK, Shoaf KR, Lungren MP, Young VA, Josephs S, Thakor AS. Dynamic Hydrodissection for Skin Protection during Cryoablation of Superficial Lesions. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31(11):1942-1945.
255. Yamagami T, Yoshimatsu R, Kajiwaru K, et al. Protection from injury of organs adjacent to a renal tumor during percutaneous cryoablation. *Int J Urol.* 2019;26(8):785-790.
256. Grazioso TP, Djouder N. The forgotten art of cold therapeutic properties in cancer: A comprehensive historical guide. *iScience.* 2023;26(7):107010.
257. Su EP, Perna M, Boettner F, et al. A prospective, multi-center, randomised trial to evaluate the efficacy of a cryopneumatic device on total knee arthroplasty recovery. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(11 Suppl A):153-156.
258. Murgier J, Cailliez J, Wargny M, Chiron P, Cavaignac E, Laffosse JM. Cryotherapy With Dynamic Intermittent Compression Improves Recovery From Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017;32(9):2788-2791.
259. Murgier J, Cassard X. Cryotherapy with dynamic intermittent compression for analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction. Preliminary study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014;100(3):309-312.
260. Leegwater NC, Willems JH, Brohet R, Nolte PA. Cryocompression therapy after elective arthroplasty of the hip. *Hip Int.* 2012;22(5):527-533.
261. Klaber I, Greeff E, O'Donnell J. Compressive cryotherapy is superior to cryotherapy alone in reducing pain after hip arthroscopy. *Journal of Hip Preservation Surgery.* 2019;6(4):364-369.
262. Nabiyev VN, Ayhan S, Adhikari P, Cetin E, Palaoglu S, Acaroglu RE. Cryo-Compression Therapy After Elective Spinal Surgery for Pain Management: A Cross-Sectional Study With Historical Control. *Neurospine.* 2018;15(4):348-352.
263. Alexander J, Jeffery J, Rhodes D. Recovery profiles of eccentric hamstring strength in response to cooling and compression. *J Bodyw Mov Ther.* 2021;27:9-15.
264. Abaïdia AE, Lamblin J, Delecroix B, et al. Recovery From Exercise-Induced Muscle Damage: Cold-Water Immersion Versus Whole-Body Cryotherapy. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017;12(3):402-409.
265. Thomas L. Cryotherapy: the Chilling Effects of Extreme Cold on Health and Wellness. 2023; <https://www.news-medical.net/health/Cryotherapy-the-Chilling-Effects-of-Extreme-Cold-on-Health-and-Wellness.aspx>. Accessed janeiro 2024.
266. Kujawski S, Newton JL, Morten KJ, Zalewski P. Whole-body cryostimulation application with age: A review. *J Therm Biol.* 2021;96:102861.
267. Polidori G, Elfahem R, Abbes B, et al. Preliminary study on the effect of sex on skin cooling response during whole body cryostimulation (-110 °C): Modeling and prediction of exposure durations. *Cryobiology.* 2020;97:12-19.

268. Yurkevicius BR, Alba BK, Seeley AD, Castellani JW. Human cold habituation: Physiology, timeline, and modifiers. *Temperature (Austin)*. 2022;9(2):122-157.