

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA
COMPUTACIONAL

ROBERTA CESARIO VIEIRA CARNEIRO

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE IMIQUIMODE E
5-FLUOROURACILA NO TRATAMENTO DA CERATOSE ACTÍNICA**

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2022

UNIVERSIDADE CANDIDO MENDES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA OPERACIONAL E
INTELIGÊNCIA COMPUTACIONAL
CURSO DE MESTRADO EM PESQUISA OPERACIONAL E INTELIGÊNCIA
COMPUTACIONAL

Roberta Cesario Vieira Carneiro

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE IMIQUIMODE E
5-FLUOROURACILA NO TRATAMENTO DA CERATOSE ACTÍNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ para obtenção do grau de mestra em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional.

Orientador: Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc.

Coorientadora: Profa. Ana Paula Moura de Almeida, D.Sc.

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ

2022

Catlogação na Fonte

Preparada pela Biblioteca da **UCAM – CAMPOS** 020/2022

Carneiro, Roberta Cesario Vieira.

Estudo comparativo entre imiquimode e 5-fluorouracila no tratamento da ceratose actínica. / Roberta Cesario Vieira Carneiro. – 2022.
98 f.

Orientador(a): Eduardo Shimoda.
Coorientador(a): Ana Paula Moura de Almeida.

Dissertação de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional – Universidade Candido Mendes – Campos. Campos dos Goytacazes, RJ, 2022.
Referências: f. 79-89.

1. Ceratose. 2. Neoplasia benigna. 3. Tratamento. I. Shimoda, Eduardo, orient. II. Almeida, Ana Paula Moura de, coorient. III. Universidade Candido Mendes – Campos. IV. Título.

CDU – 616-003.87

Bibliotecária Responsável: Flávia Mastrogirolamo CRB 7ª-6723

Roberta Cesario Vieira Carneiro

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE IMIQUIMODE E 5-
FLUOROURACILA NO TRATAMENTO DA CERATOSE ACTÍNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes – Campos/RJ para obtenção do grau de mestra em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional.

Avaliada em: 10 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Eduardo Shimoda, D.Sc. – Orientador
Universidade Candido Mendes

Profa. Ana Paula Moura de Almeida, D.Sc.- Coorientadora
Faculdade de Medicina de Campos

Prof. Aldo Shimoya, D.Sc.
Universidade Candido Mendes

Profa. Claudia Boechat Seufitelli, D.Sc.
Insitituto Federal Fluminense

CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ
2022

Ao meu marido, Vítor, meu grande amor,
companheiro e incentivador.

Às minhas filhas, Alice e Livia, meus mais
lindos projetos.

À minha mãe, Jacília, e minha avó, Guiomar,
já falecidas, por me ensinarem a nunca
desistir.

Aos meus pacientes, amigos, colegas de
profissão e demais familiares.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer inicialmente a Deus a presença forte em minha vida em todos os momentos.

Ao meu marido, Vítor Carneiro, por todo o incentivo, ajuda e presença em cada passo desta caminhada. Sem você esse sonho não seria realizado.

Às minhas filhas, Alice e Livia, por todo o apoio, compreensão, ajuda e paciência, auxiliando-me sempre que solicitadas. Vocês são minha inspiração de vida!

Ao Hospital Escola Álvaro Alvim pela estrutura e pelo auxílio na execução do projeto.

Aos pacientes envolvidos na pesquisa pelo compromisso e pela disponibilidade em comparecerem às avaliações e cumprirem as orientações.

Às colegas Ana Carolina Galvão dos Santos de Araújo e Juliana Barroso de Menezes Miotto, pela excelência na execução da parte prática e fornecimento dos dados para análise e finalização da pesquisa.

Aos professores das disciplinas do curso de Pós-Graduação em Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional da Universidade Candido Mendes pelo carinho e pela competência.

Aos amigos e colegas de mestrado, em especial ao grupo *The Best* (Eduardo Trindade, Maurício Clímaco e Rachel Perez Duarte), que tornaram essa caminhada mais leve.

À colega e amiga Rachel Perez Duarte pela parceria e pela cumplicidade em cada disciplina e por estar sempre pronta a ajudar. Meu presente do mestrado e da pandemia.

À minha colega e co-orientadora, Dra. Ana Paula Moreira de Almeida, pela disponibilidade e pelo incentivo.

A Ane Paes, minha amiga “inglesa”, pela ajuda na produção do abstract.

Ao Além da Revisão pelo carinho, pela competência e pela disponibilidade em me auxiliar na revisão deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Shimoda, só gratidão. Sem palavras para expressar meu agradecimento por toda a paciência e disponibilidade em todos

os momentos do curso, além do empenho e da competência ímpares como profissional, fundamentais para esta conquista.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Aldo Shimoya e demais componentes, pelas orientações, pelas sugestões e pelo incentivo ao conhecimento científico.

Aos meus amigos pela compreensão da minha ausência em vários momentos e por sempre acreditarem em mim. Amo todos vocês!

“A persistência é o caminho do êxito”.
(Charles Chaplin)

RESUMO

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE IMIQUIMODE E 5-FLUOROURACILA NO TRATAMENTO DA CERATOSE ACTÍNICA

Introdução: Ceratoses Actínicas são neoplasias benignas da pele com potencial transformação maligna, sendo reconhecida como a patologia pré-maligna mais frequente na população de pele clara. Com alta prevalência no Brasil e no mundo, a doença é constituída pela proliferação displásica dos queratinócitos, acometendo áreas cronicamente expostas às radiações ultravioletas. Devido ao risco de malignização, torna-se necessário o diagnóstico e introdução precoces da terapêutica, a fim de se prevenir tal evolução. **Objetivo:** Comparar os cremes de 5-Fluorouracila 5% e Imiquimode 5% no tratamento da Ceratose Actínica, avaliando a eficácia, os efeitos adversos no uso e o grau de adesão dos pacientes ao esquema terapêutico proposto. **Metodologia:** Realizou-se uma pesquisa intervencionista, cujos instrumentos de análise foram o exame de dermatoscopia prévia e o acompanhamento segundo protocolo de tratamento utilizado. Foram realizados os teste t para comparação das médias do número de lesões antes e depois do uso do medicamento no mesmo antebraço; e o teste qui-quadrado para verificar o efeito dos medicamentos utilizados nos diferentes antebraços. Foi utilizado o nível de significância ($P < 0,05$) para os dois testes. **Resultados:** No tratamento da Ceratose Actínica comparando os cremes de 5-Fluorouracila 5% e Imiquimode 5%, estes não apresentaram diferença estatística significativa ($P > 0,05$) em relação à eficiência dos medicamentos. Ambos se mostraram eficazes em regredir totalmente e reduzir o grau das lesões quanto à classificação dermatoscópica. Os efeitos adversos foram semelhantes, porém mantidos por mais tempo com uso do Imiquimode, em razão do maior período de utilização preconizado para o medicamento. De modo geral, houve boa adesão dos pacientes a ambos os tratamentos, demonstrando a importância da orientação prévia dos possíveis efeitos adversos e a necessidade da manutenção do uso para o alcance do objetivo. **Conclusão:** Concluiu-se que não houve diferença estatística significativa ($P > 0,05$) em relação à eficiência dos medicamentos. Dessa forma, a decisão terapêutica continua sendo um desafio para os profissionais da

área, devendo ser essa escolha individualizada de acordo com o contexto de cada paciente.

Palavras-chave: Ceratose Actínica; tratamento; 5-Fluorouracila 5%; Imiquimode 5%.

ABSTRACT

COMPARATIVE STUDY BETWEEN IMIQUIMOD AND 5-FLUOROURACIL IN THE ACTINIC KERATOSIS TREATMENT

Introduction: Actinic keratosis are benign skin neoplasms with potential malignant transformation, being recognized as the most frequent pre-malignant pathology in the light-skinned population. With high prevalence in Brazil and in the world, the disease is constituted by dysplastic proliferation of keratinocytes, affecting áreas chronically exposed to ultraviolet radiation. Due to the risk of malignancy, early diagnosis and introduction of therapy is necessary, in order to prevent such evolution. **Objective:** To compare 5% 5-Fluorouracil and 5% Imiquimod creams in the Actinic Keratosis treatment; evaluating efficacy, adverse effects in use and the degree of patient compliance.to the proposed therapeutic regimen. **Methodology:** An interventional research was carried out, whose analysis instruments were the previous dermoscopy exam and the follow up according to the treatment protocol used. The test t was performed to compare the average number of lesions before and after using the drug on the same forearm; and the chi-square test to verify the effect of the drugs used on diferente forearms. The level of significance was used ($P < 0,05$) for both tests. **Results:** In the treatment of Actinic Keratosis comparing 5% 5-Fluorouracil and 5% Imiquimod creams, these did not show statistically significant difference ($P > 0,05$) regarding drug efficiency. Both proved to be effective in completely regressing and reducing the degree of lesions in terms of dermoscopic classification. Adverse effects were similar, however, maintained for longer with the use of Imiquimod, due to the longer period of use recommended for the drug. Overall, there was good patient compliance with both treatments, demonstrating the importance of prior guidance and the need to maintain the use to achieve the objective. **Conclusion:** It was concluded that there was no significant statistical difference ($P > 0,05$) in relation to the efficiency of the drugs. Thus, the therapeutic decision remains a challenge for professionals in the area, and this choice must be individualized according to the context of each patient.

Key words: Actinic Keratosis; treatment; 5% 5-Fluorouracil; 5% Imiquimod.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da pele	26
Figura 2 – Absorção cutânea dos raios UVA e UVB	29
Figura 3 – Mecanismo de ação dos protetores solares	34
Figura 4 – Classificação clínica das Ceratoses Actínicas	38
Figura 5 – Dermatoscopia das Ceratoses Actínicas (CA) não pigmentadas	39
Figura 6 – Dermatoscopia das Ceratoses Actínicas (CA) pigmentadas: (a, b, c) ampla rede marrom superficial e inconstantes folículos abertos; (d) Ceratose Actínica liquenoide, mostrando padrão anular granular	40
Figura 7 – Estrutura química da 5-Fluorouracila	46
Figura 8 – Estrutura química do Imiquimode	47
Figura 9 – Ativação das células dendríticas pelo Imiquimode	48
Figura 10 – Apresentação de antígenos pela célula dendrítica	49
Figura 11 – Prováveis vias de ativação de apoptose	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Camadas da epiderme	23
Quadro 2 – Classificação de Fitzpatrick dos fototipos de pele	31
Quadro 3 – Classificação clínica das Ceratoses Actínicas.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Médias dos números de lesões de Ceratose Actínica no início e ao final dos tratamentos com Efurix e Ixium e suas respectivas porcentagens de redução ..	67
Tabela 2– Número de lesões de Ceratose Actínica não pigmentada de acordo com a classificação dermatoscópica e suas porcentagens de involução, regressão e/ou progressão após o tratamento com Efurix e Ixium	68
Tabela 3– Número de lesões de Ceratose Actínica pigmentada e Ceratose Actínica liquenoide no início e ao final do tratamento com Efurix e Ixium.....	69
Tabela 4– Grau de eritema nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium	70
Tabela 5– Grau de edema nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium	71
Tabela 6– Grau de sangramento nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium	72
Tabela 7– Grau de exulceração das lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium	73
Tabela 8– Porcentagem do número de pacientes que apresentaram sintomas de dor e prurido, conforme as semanas de tratamento das Ceratoses Actínicas com Efurix e Ixium.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ALA	Ácido 5-Aminolevulínico
5-FU	5-Fluorouracila
a.C	Antes de Cristo
ALA	Ácido Aminolevulínico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BI	Bronzeamento Imediato
BT	Bronzeamento Tardio
CA	Ceratose Actínica
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CQ	Carcinoma de Queratinócitos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMC	Faculdade de Medicina de Campos
FPS	Fator de Proteção Solar
HPV	Papiloma Vírus Humano
KIN	Keratinocyte Intraepithelial Neoplasia (ou Neoplasia Intraepitelial de Queratinócitos)
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
LIP	Luz Intensa Pulsada
MAL	Metilaminolevulinato
mDCA	Células Dendríticas da Pele – Classe Mieloide
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PABA	Ácido Para-Aminobenzoico
pDCS	Células Dendríticas da Pele – Classe Plasmocitoides
REM	Radiação Eletromagnética
TCA	Ácido Tricloroacético
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFD	Terapia Fotodinâmica
TLRs	<i>Toll Like Receptors</i>
TLR 7	<i>7 Toll Like Receptor</i>
US	Ultrassonografia
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVA-1	Ultravioleta A-1
UVA-2	Ultravioleta A-2
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C

LISTA DE SÍMBOLOS

C	Celsius
CO ₂	Dióxido de Carbono
Da	Dalton – Unidade de medida usada para peso molecular
g	Grama
h	Hora
He	Hélio
kHz	Quilo-hertz
mg	Miligrama
mm	Milímetro
N	Número de Lesões de Ceratose Actínica
N ₂	Nitrogênio
nm	Nanômetro
O ₂	Oxigênio
P	Significância
S	Semana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	19
1.2	OBJETIVOS	20
1.2.1	Objetivo geral	20
1.2.2	Objetivos específicos	20
1.3	ESTRUTURA DO TRABALHO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1	PELE NORMAL	22
2.1.1	Anatomia da pele	22
2.1.2	Apoptose	26
2.1.3	Interação das radiações com a pele	27
2.1.4	Absorção de medicamentos tópicos	33
2.1.5	Proteção solar e a pele	34
2.2	CERATOSE ACTÍNICA	35
2.3	PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA CERATOSE ACTÍNICA	43
2.3.1	Crioterapia	44
2.3.2	Fluorouracila	45
2.3.3	Imiquimode	47
2.3.3.1	Imunomoduladora	47
2.3.3.2	Pró-apoptótica	49
2.3.4	Mebutato de ingenol	52
2.3.5	Laser	53
2.3.6	Terapia Fotodinâmica (TFD)	55
2.3.7	Novos tratamentos e profilaxia para Ceratose Actínica	57
2.3.8	Estudos utilizando Imiquimode e 5-FU para tratamento de Ceratose Actínica	59
3	METODOLOGIA	63
3.1	RISCOS	65
3.2	BENEFÍCIOS	65
3.3	METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS	65
3.4	DESFECHO PRIMÁRIO	65

3.5	DESFECHO SECUNDÁRIO	65
3.6	TAMANHO DA AMOSTRA.....	65
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
5.1	CONCLUSÃO	78
5.2	TRABALHOS FUTUROS	78
	REFERÊNCIAS	79
	APÊNDICE A- CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE APRECIÇÃO ÉTICA..	90
	APÊNDICE B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	93
	APÊNDICE C- LESÕES FORAM DEMARCADAS, FOTOGRAFADAS.....	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

As Ceratoses Actínicas são neoplasias cutâneas benignas que, por apresentarem transformação maligna em uma frequência acima da casualidade, são consideradas pré-malignas. Derivam da proliferação dos queratinócitos displásicos gerados pela intensa exposição às radiações ultravioleta.

Além disso, representam um dos diagnósticos mais comuns na prática dermatológica, e o aumento de sua incidência é observado de acordo com o envelhecimento da população nos países industrializados.

O aumento da expectativa de vida, o avanço tecnológico e a alta prevalência da patologia têm despertado o interesse nessa área de pesquisa. O intuito é conhecer as novas opções terapêuticas, a fim de se chegar a um consenso sobre as melhores opções de tratamento não somente em relação à sua eficácia, mas também ao grau de adesão e ao custo por elas gerado. Isso porque, considerando o potencial de malignização e a cronicidade da doença, tornam-se imprescindíveis o diagnóstico e a intervenção terapêutica precoces, a fim de evitar sua evolução.

Nesse cenário, adotou-se, no presente estudo, a metodologia de pesquisa intervencionista, em que foram avaliados e comparados dois dos tratamentos tópicos mais utilizados para Ceratose Actínica no Brasil: 5-Fluorouracila 5% em creme e o creme de Imiquimode 5%.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Comparar a eficácia e os efeitos adversos no uso dos medicamentos 5-Fluorouracila 5% e Imiquimode 5% em creme para o tratamento da Ceratose Actínica, bem como o grau de adesão ao esquema terapêutico proposto.

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos do presente estudo são:

- Comparar por meio do viés quantitativo, a contagem média do número de lesões de Ceratose Actínica antes e ao final dos tratamentos com os cremes de 5-Fluorouracila 5% e Imiquimode 5%.
- Analisar a gradação dermatoscópica das lesões de Ceratose Actínica antes e ao final dos tratamentos quanto ao percentual de regressão, involução e/ou evolução das mesmas.
- Identificar a presença e a intensidade dos efeitos adversos (eritema, edema, sangramento e exulceração) nas lesões de Ceratose Actínica durante o período do uso dos medicamentos.
- Avaliar, por meio do viés qualitativo, a adesão ao esquema terapêutico proposto quanto ao bem-estar geral descrito pelos participantes no período do tratamento.

1.3 ESTRUTURA DO TRABALHO

O presente estudo está organizado em cinco capítulos.

O capítulo um corresponde à introdução, em que é feita a contextualização do tema e são apresentados os objetivos da dissertação.

No capítulo dois, desenvolve-se a revisão de literatura, abordando a anatomia e as funções da pele e os artigos relacionados à Ceratose Actínica. Nestes destacam-se os principais tratamentos, com ênfase nos dois medicamentos tópicos utilizados na pesquisa: 5-Fluorouracila 5% e Imiquimode 5% em creme.

No terceiro capítulo, relacionado à metodologia, apresentam-se os métodos utilizados para coleta e análise dos dados obtidos na pesquisa.

O capítulo quatro trata da discussão dos dados, cuja síntese encontra-se em tabelas com os resultados da investigação.

Por fim, no capítulo cinco, constam as considerações finais, sendo apresentadas as conclusões e a proposta para trabalhos futuros.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PELE NORMAL

2.1.1 Anatomia da pele

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano, recobrendo toda a superfície corporal. É constituída por uma porção epitelial (epiderme) e uma parte conjuntiva (derme), correspondendo a 16% do peso corporal do indivíduo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O órgão responde pela proteção das estruturas internas contra agentes físicos e biológicos e colabora para a manutenção da homeostase – por meio da regulação térmica – e para a percepção do meio externo – através dos receptores neurais localizados na derme (TEBCHERANI, 2011). Do mesmo modo, apresenta função protetora contra os raios ultravioleta, por intermédio da melanina, que é formada e armazenada na epiderme, e atua na ativação da vitamina D, feita pela radiação ultravioleta (UV) sobre precursores sintetizados no organismo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A epiderme, por sua vez, é constituída por um epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, caracterizado por camadas distintas, de acordo com as alterações da queratina e os diferentes graus de diferenciação celular. As células mais abundantes nesse epitélio são os queratinócitos, enquanto os melanócitos e as células de Langerhans e de Merkel encontram-se em menor quantidade (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Nesse sentido, Abreu e Marques (2003) descreveram quatro camadas de profundidade para superfície da epiderme, quais sejam: basal, espinhosa, granulosa

e córnea. No entanto, segundo Junqueira e Carneiro (2013), há mais uma camada entre a granulosa e a córnea, denominada camada lúcida.

No Quadro 1, observam-se as camadas da epiderme com suas respectivas características.

Quadro 1 – Camadas da epiderme

Camada	Características
Camada germinativa ou basal	Estrato mais profundo, formado por células colunares que repousam sobre a membrana basal, que separa a epiderme da derme. As células basais são fixadas umas às outras através dos desmossomos. As mitoses ocorrem nessa camada.
Camada espinhosa ou malpighiana	Formada por várias camadas de células, com depósito de queratina, agrupadas em feixes. Ao migrarem pela camada espinhosa, as células se tornam progressivamente mais achatadas e começam a produzir grânulos intracelulares.
Camada granulosa	Constituída por células granulosas que se caracterizam por apresentarem grande quantidade de grânulos de querato-hialina, expressando a queratinização da epiderme.
Camada lúcida	É mais evidente na pele espessa e constituída por delgadas células achatadas, eosinófilas e translúcidas, cujos núcleos e cujas organelas citoplasmáticas foram digeridas por enzimas dos lisossomos.
Camada córnea	Camada mais externa, com espessura variável, constituída por células achatadas, mortas, sem núcleos e com citoplasma repleto de queratina.

Fonte: Abreu e Marques (2003) e Junqueira e Carneiro (2013).

A camada basal é formada pelos melanócitos e pelas células basais (queratinócitos), que apresentam alto índice de multiplicação e intensa atividade mitótica. Por isso são também chamadas de células germinativas. É a camada mais profunda e origina os demais estratos da epiderme, através da diferenciação e da migração celular (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017; WONG *et al.*, 2016).

Os queratinócitos, por outro lado, apresentam-se com morfologia colunar, citoplasma basófilo e grande núcleo oval. São unidos por uma única placa de aderência entre a membrana plasmática das células e a lâmina basal, denominada hemidesmossomos. Na parte superior, ligam-se às células espinhosas, e estas, por sua vez, unem-se entre si por meio de pontes intercelulares nomeadas desmossomos (KANITAKIS, 2002; PIRES, 2019; SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017; WONG *et al.*, 2016).

Ao migrarem para a superfície, as células basais exibem modificações em sua estrutura, tornando-se poligonais, com citoplasma acidófilo e rico em desmossomos. Nesse caso, são denominadas células espinhosas ou de Malpighi. Essas se encontram em grande número em diversas fileiras e variam conforme a localização e os fatores endógenos (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017).

Já na camada granulosa, as células que chegam à superfície organizam-se também em fileiras e com citoplasmas repletos de grânulos de querato-hialina. O estrato apresenta intensa atividade metabólica, sintetizando elementos necessários ao processo de cornificação e ao surgimento da camada córnea (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017). Esta camada mais externa, a córnea, representa o limite entre o organismo e o meio ambiente. Suas células são planas e acidófilas, o que favorece a descamação sem danificar a integridade do tecido (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017).

Por fim, a camada lúcida pode ser observada sobretudo nas regiões palmoplantares – antes da transformação da camada granulosa em córnea. Exibe aspecto homogêneo, com células achatadas e anucleadas (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017).

Todos esses estágios os quais as células percorrem, desde a camada mais profunda, com intensa multiplicação, passando pela diferenciação e pela migração, até serem eliminadas no meio ambiente, na camada mais externa, constituem o sistema ceratinocítico, responsável por cerca de 80% das células epidérmicas e pela constante renovação celular (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017).

A junção entre a epiderme e a derme, designada junção dermo-epidérmica ou zona de membrana basal, faz-se de maneira interdependente e sinuosa. A epiderme penetra na derme por meio dos cones interpapilares (cristas epidérmicas), e a derme se projeta na epiderme pelas papilas dérmicas. Esse liame é, pois, responsável pela

adesão dermoepidérmica, pelo suporte dérmico e pela polaridade do crescimento. Ademais fornece sinais para o desenvolvimento e a organização do citoesqueleto das células basais e serve como barreira semipermeável (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017).

A derme é formada por uma camada de tecido conjuntivo, que apresenta um estroma fibroelástico denso, onde são encontradas estruturas vasculares e nervosas e anexos epidérmicos (glândulas sebáceas e sudoríparas, órgãos anexiais e folículos pilosos da pele) (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017; PIRES, 2019). Sua relação com a epiderme é essencial para a manutenção de ambas, visto que esse vínculo interage na formação da junção dermoepidérmica e dos anexos epidérmicos e no processo de reparação cutânea.

A espessura da derme varia entre 1mm e 4mm, de acordo com sua localização ao longo do corpo. Manifesta celularidade com maior frequência de fibroblastos, histiócitos, células dendríticas e mastócitos. Em contrapartida, linfócitos, plasmócitos e outras células são encontrados em número variável e de forma transitória (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017; PIRES, 2019).

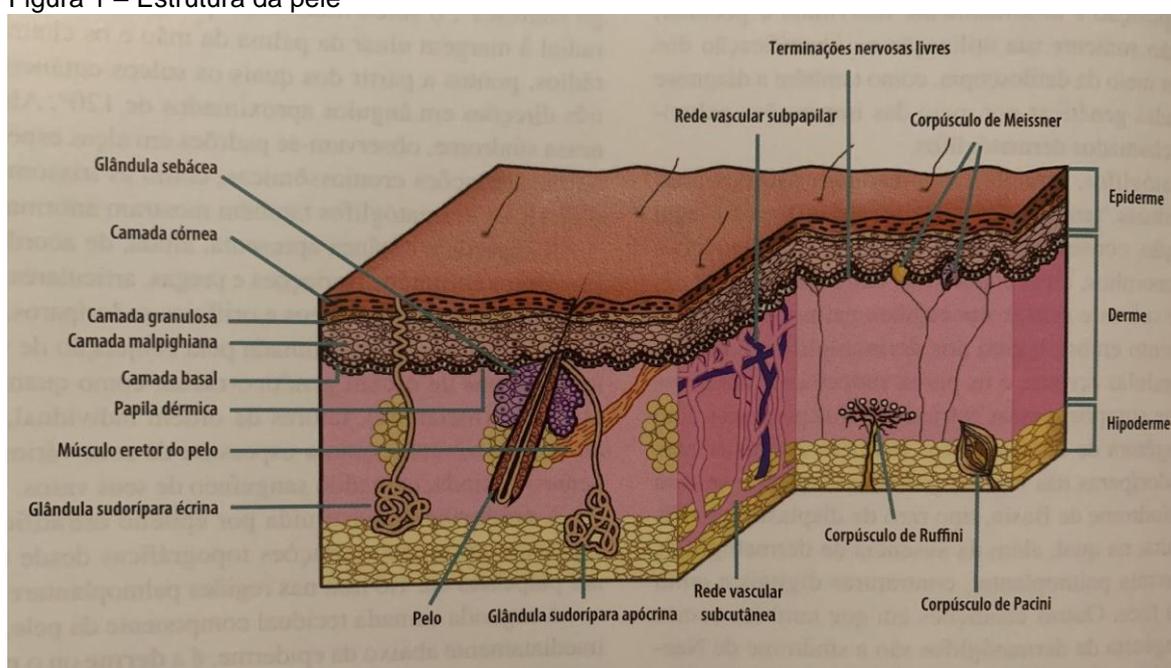
Em suma, a derme pode ser dividida em três partes:

- 1- Derme papilar: porção mais superficial, constituída por finas fibras colágenas dispostas verticalmente, fibras elásticas, muitos fibroblastos e abundante substância fundamental, formando as papilas dérmicas.
- 2- Derme adventicial: idêntica à derme papilar, nela os finos feixes de colágeno se dispõem ao redor de vasos e anexos.
- 3- Derme reticular: a mais profunda e espessa porção da derme é composta por feixes mais grossos e ondulados de colágeno, com distribuição paralela à epiderme, estendendo-se até a hipoderme. Nela situam-se as glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, os folículos pilossebáceos e o músculo eretor do pêlo, bem como as células próprias, como fibroblastos, histiócitos, mastócitos, células mesenquimais indiferenciadas, leucócitos, plasmócitos e células de origem sanguínea (SODRÉ; AZULAY; AZULAY, 2017; RIVITTI, 2018a; PIRES, 2019).

A hipoderme, camada mais profunda da pele, é formada por lóbulos de células adiposas, delimitados por traves conectivo-vasculares, as quais, por sua vez, são constituídas por fibras colágenas, vasos sanguíneos e linfáticos e nervos (AZULAY; AZULAY, 2017; RIVITTI, 2018a; PIRES, 2019). Sua espessura varia

conforme a localização em que se encontra e se comunica, na parte superior, com a porção mais profunda da derme (junção dermo-hipodérmica). Como parte de suas múltiplas funções, atua como depósito nutritivo de reserva, promovendo proteção mecânica às pressões e aos traumatismos externos, protegendo quanto às variações de temperatura, modelando o corpo e facilitando o movimento da pele em relação às estruturas subjacentes (AZULAY; AZULAY, 2017; RIVITTI, 2018a; PIRES, 2019). Em suma, na Figura 1, são ilustradas as camadas da pele com suas respectivas estruturas.

Figura 1 – Estrutura da pele



Fonte: Rivitti (2018a).

2.1.2 Apoptose

O fenômeno conhecido como apoptose, descrito em 1972, afeta algumas células individuais. Ele se caracteriza pela ativação de enzimas que degradam o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e as proteínas nucleares e citoplasmáticas da própria célula, fundamentando o verdadeiro “suicídio celular” (AZULAY; AZULAY, 2017). No entanto os termos “apoptose” e “necrose” são tipos distintos de morte celular e diferenciam-se tanto por sua morfologia quanto por seus mecanismos e suas funções.

Na necrose celular, o dano às membranas é acentuado, com liberação de enzimas lisossômicas para o citoplasma, digestão celular e eliminação do seu conteúdo. Já na apoptose, há dano irreparável do DNA ou das proteínas celulares, com destruição nuclear e fragmentação da célula, inviabilizando as células que são rapidamente fagocitadas. Porém isso acontece sem extravasamento de seu conteúdo, uma vez que as organelas e as membranas permanecem intactas (AZULAY; AZULAY, 2017).

Tanto a necrose como a apoptose podem ser induzidas pelos mesmos estímulos patológicos, podendo ocorrer simultaneamente. Contudo, na necrose, existe sempre uma indução de resposta inflamatória no hospedeiro, enquanto a apoptose acontece também em alguns processos fisiológicos (AZULAY; AZULAY, 2017).

Na pele, por ser um tecido com constante renovação celular, a apoptose desempenha um papel fundamental na manutenção da espessura e da morfologia normais da epiderme e na prevenção da carcinogênese e de outras patologias (HAAKE; POLAKOWSKA, 1993; GIANNETTI *et al.*, 2004; CANDI; SCHMIDT; MELINO, 2005; VAN LAETHEM *et al.*, 2005; AZULAY; AZULAY, 2017).

2.1.3 Interação das radiações com a pele

A radiação ultravioleta (UV) faz parte do espectro fotobiológico que atinge a Terra e corresponde a 7% da radiação que compõe a luz solar. Sua intensidade de chegada à superfície é influenciada por vários fatores, como horário, estação do ano, altitude, latitude e poluição atmosférica (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Ao atingirem a pele, as radiações são parcialmente refletidas, refratadas, e uma parte, absorvida. Nesse caso, apenas a última porção é responsável por desencadear a resposta biológica, tal como preconiza a Lei de Grotthus-Draper, também conhecida como princípio da ativação fotoquímica. Ela afirma que somente a luz absorvida por um sistema pode provocar uma reação fotoquímica (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

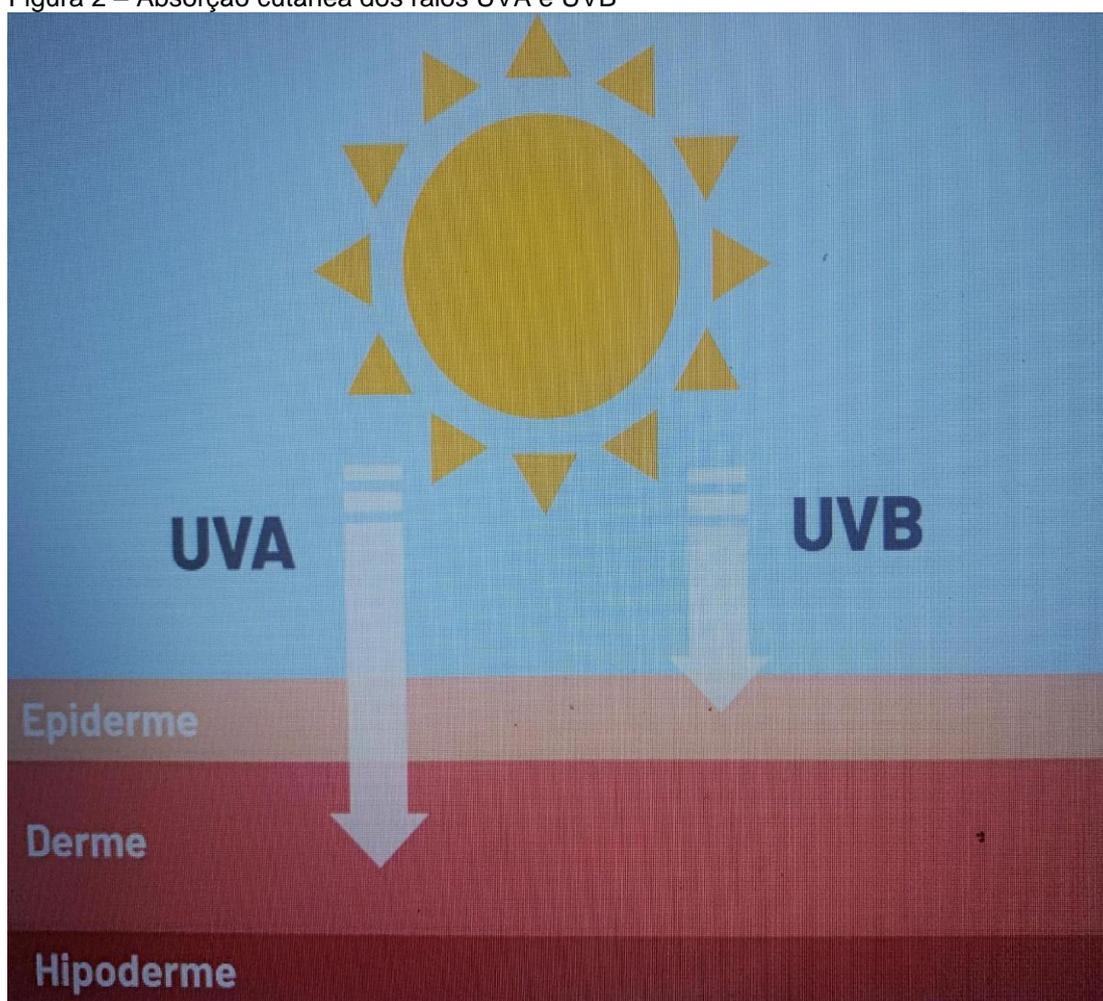
O DNA celular é o principal cromóforo da pele. Portanto, quando excitado pelos raios UV, gera formação de fotoprodutos (oxidação de fosfolipídeos de

membrana), síntese de prostaglandinas, apoptose e alterações teciduais visíveis, como eritema, bolha e pigmentação. Ademais induz a mutações celulares e ao desenvolvimento de malignidade (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Nesse esteio, a luz UV pode atingir diferentes camadas da pele, de acordo com o seu comprimento de onda, e, desse modo, interagir com diferentes linhagens celulares. Por isso, com fins didáticos, pode ser dividida em três tipos: radiação ultravioleta A (UVA), com comprimento de onda entre 320nm e 400nm, que se subdivide em UVA-1 (340nm a 400nm) e UVA-2 (320nm a 340nm); ultravioleta B (UVB), com comprimento de onda de 290nm a 320nm; e ultravioleta C (UVC), com ondas de 200nm a 290nm de comprimento. A radiação com comprimento de onda inferior a 200nm é bem absorvida pelo ar e apresenta pouca importância nesse contexto (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Os raios UVA constituem 95% da radiação solar, e a quantidade que atinge a superfície terrestre é constante ao longo do dia. Por sua vez, os raios UVB representam apenas de 4% a 5% da radiação solar e atingem a superfície em maior quantidade no período entre 10h e 16h, com pico ao meio-dia, em função do posicionamento da Terra em relação ao sol (CHRISTENSEN; SUGGS; BARON, 2017; PIRES, 2019). O grau de penetração cutânea das radiações UVA e UVB é demonstrado na Figura 2.

Figura 2 – Absorção cutânea dos raios UVA e UVB



Fonte: Elaborada com base em Azulay e Azulay (2017).

Os raios UVA apresentam um comprimento de onda longo, sendo capazes de atravessar vidros comuns e penetrar profundamente na pele. Dessa maneira, interagem com queratinócitos, na epiderme, e fibroblastos, na derme. São responsáveis pela estimulação dos melanócitos da epiderme e, por conseguinte, pelo bronzeamento da pele. Do mesmo modo, aumentam a produção de radicais livres e a peroxidação lipídica, ativam os fatores de transcrição e induzem ao envelhecimento precoce (OIKARINEN; PELTONEN; KALLIOINEN, 1991; FILGUEIRA *et al.*, 2017; PIRES, 2019).

Embora com comprimento de onda mais curto e, logo, com menor penetração cutânea, os raios UVB são os mais lesivos à pele, visto que danificam o DNA dos queratinócitos na epiderme (CHRISTENSEN; SUGGS; BARON, 2017; PIRES, 2019). Nesse cenário, atuam gerando mutações do gene TP53, o qual, por sua vez, responde pela fabricação da proteína P53, cuja função é impedir a duplicação

celular em caso de dano genético e promover apoptose (OLIVEIRA *et al.*, 2019; PIRES, 2019).

Os efeitos perceptíveis da radiação UV podem ser divididos em precoces e tardios (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017). Entre os efeitos precoces, destaca-se a reação eritematosa, que ocorre devido à resposta inflamatória, resultando em vermelhidão da área exposta. A intensidade dessa reação depende do comprimento de onda da radiação, sendo mais intensa quanto menor o comprimento de onda, ou seja, a radiação UVB é a mais eficaz na indução. Geralmente ocorre de 4h a 8h após a exposição solar e decorre do processo de oxidação das proteínas aromáticas pericapilares e da liberação de prostaglandinas, levando à vasodilatação e ao eritema. O pico normalmente ocorre entre 6h e 24h, desaparecendo em poucos dias, dependendo da cor da pele (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Além disso, ressalta-se a queimadura como outra reação precoce comum. Ela pode apresentar-se apenas como eritema e edema das áreas irradiadas, com relativo desconforto (1º grau), e com edema intenso e formação de bolhas com perda de eletrólitos e proteínas (2º grau). Identificam-se também sintomas sistêmicos como náuseas, febre, calafrios, taquicardia, delírio, prostração e choque, conforme a extensão e a intensidade das lesões (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

A pigmentação facultativa, conhecida popularmente como bronzeamento, é outro efeito que pode ser induzido tanto pela radiação UVA como pela UVB. Nesse sentido, classifica-se em Bronzeamento Imediato (BI) e Bronzeamento Tardio (BT) (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

O BI, em geral, ocorre poucos minutos após a exposição solar e persiste até 24h. Em contrapartida, o BT tem início de dois a três dias após a radiação e persiste por meses. A radiação UVA, portanto, é responsável pela BI, isto é, provoca a foto-oxidação da melanina preexistente. Assim, por seu caráter efêmero, não protege contra os efeitos da radiação UVB. Todavia as doses repetidas de luz UVA podem induzir BT e pigmentação mais persistente. No caso da radiação UVB, em dose suficiente, causa BT visível 72h após a exposição e protege contra exposições subsequentes. Logo, tanto a radiação UVA quanto a UVB podem induzir bronzeamento, porém a UVA é menos eficaz (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005).

Devido aos diferentes padrões de efeitos e respostas à radiação, dependentes da pigmentação genética, foi criada uma classificação com vários fototipos de pele, de grande valor na prática dermatológica (FILGUEIRA *et al.*, 2017). A mais famosa e conhecida categorização dos fototipos cutâneos é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 – Classificação de Fitzpatrick dos fototipos de pele

Fototipos	Cor da pele	Cor do cabelo	Cor da íris	Sensibilidade à luz solar
Fototipo I	Muito clara	Ruivo	Azul	Queima fácil, nunca pigmenta
Fototipo II	Clara	Louro	Azul/verde	Queima fácil, pigmenta pouco
Fototipo III	Morena clara	Castanho claro	Castanho clara	Queima e pigmenta com moderação
Fototipo IV	Morena	Castanho escuro	Castanho escura	Queima pouco, pigmenta
Fototipo V	Parda	Castanho escuro/negro	Castanho escura/negra	Difícilmente queima, pigmenta
Fototipo VI	Negra	Negro	Negra	Nunca queima, pigmenta intensamente

Fonte: Filgueira *et al.* (2017).

Criada pelo médico norte-americano Thomas B. Fitzpatrick, em 1976, a escala de fototipos cutâneos categoriza os diversos tons de pele, a fim de orientar os cuidados a serem adotados para uma proteção solar adequada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2022). Posto isso, o dermatologista classificou a pele em fototipos de I a VI, a partir das cores da pele, do cabelo e dos olhos, assim como da sensibilidade à luz solar (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

O fototipo I remete a pessoas de pele muito clara, cabelos ruivos e olhos azuis, que se queimam facilmente e nunca se pigmentam. O fototipo II é encontrado nas pessoas de pele clara, loiras, de olhos azuis ou verdes, que se queimam facilmente e se pigmentam pouco. Já o fototipo III refere-se àquelas de pele morena clara, com cabelos e olhos castanho-claros, que se queimam e se pigmentam moderadamente. O fototipo IV ocorre nas pessoas de pele morena, cabelos e olhos castanho-escuros, que se queimam pouco e se pigmentam. O fototipo V caracteriza os indivíduos de pele parda, cabelos e olhos castanho-escuros ou negros, que dificilmente se queimam e se pigmentam sempre. Por fim, o fototipo VI manifesta-se

nas pessoas de pele negra, cabelos e olhos negros, que nunca se queimam e se pigmentam intensamente (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

O espessamento da epiderme é outro efeito comum das radiações sobre a pele. Ocorre inicialmente pelos edemas intra e intercelulares. A partir do terceiro dia, começa a haver uma hiperplasia das camadas superiores da epiderme – porém com aumento das mitoses –, retornando à normalidade após alguns meses (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Por último, a imunossupressão também pode ser considerada um efeito imediato. Tal condição resulta da inibição da função das células de Langerhans (apresentadora de antígenos), causada pela liberação de mediadores imunossupressores pelos queratinócitos e induzida pela radiação (MARROT; MEUNIER, 2008).

No que tange aos efeitos tardios, apontam-se o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese, sendo essa última a mais importante (MARROT; MEUNIER, 2008), visto que a radiação solar está associada à patogênese do câncer cutâneo.

A relação entre exposição solar e aumento da incidência de câncer de pele já fora descrita há tempos, porém a radiação UVB era considerada a grande vilã do processo. Entretanto evidências recentes têm apontado a participação da radiação UVA nesse processo, uma vez que, por meio de mecanismos indiretos, deprime a imunidade local e gera espécies reativas de oxigênio (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Logo, o excesso de exposição aos raios UVA e UVB resulta em uma série de alterações estruturais do genoma celular, com danos ao DNA e à membrana lipídica dos queratinócitos. Isso porque desencadeia um processo inflamatório com liberação de citocinas, ativação de genes envolvidos na resposta inflamatória, estímulo da angiogênese e supressão da apoptose, o que permite a proliferação de queratinócitos anormais e provoca a transformação maligna (OIKARINEN; PELTONEN; KALLIOINEN, 1991; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

2.1.4 Absorção de medicamentos tópicos

O estrato córneo, camada mais externa da epiderme, representa a principal barreira à entrada de substâncias na pele, limitando a absorção de medicamentos e princípios ativos importantes. Nesse sentido, a biodisponibilidade cutânea aos fármacos varia de 1% a 5%, e somente moléculas com peso menor que 500Da possuem capacidade de atravessar a barreira e penetrar na pele (RUELA *et al.*, 2016; PIRES, 2019). Espessura, temperatura, grau de hidratação, fluxo sanguíneo, concentração de lipídeos, quantidade de folículos pilosos e glândulas, pH e integridade do estrato córneo também são fatores que afetam a absorção de fármacos pela pele (PRAUSNITZ; LANGER, 2008; AMJADI; MOSTAGHACI; SITTI, 2017; PIRES, 2019).

A penetração de um fármaco no estrato córneo íntegro da pele pode ocorrer por três vias: diretamente através das células (intracelular ou transcelular), em torno das células (intercelular) ou por meio dos seus anexos (glândulas sudoríparas e sebáceas e folículos pilosos). Serão as propriedades físico-químicas das moléculas da substância aplicada à pele que irão determinar qual é a via de maior fluxo, podendo haver, até mesmo, uma combinação delas (PRAUSNITZ; LANGER, 2008; PIRES, 2019). Desse modo, uma vez ultrapassado o estrato córneo, o fármaco ativo pode ser absorvido, e ter uma ação sistêmica, ou atuar em um alvo específico em alguma das camadas da pele (PIRES, 2019).

Ademais novas tecnologias têm sido utilizadas a fim de aumentar a penetração cutânea de medicamentos. A expressão *drug delivery* vem sendo empregada para descrever os métodos químicos (passivos), físicos (ativos) e mecânicos (ativos) usados para esse fim. Tais métodos otimizam os resultados e o tempo dos tratamentos e retardam ou impedem a evolução para patologias mais graves, tornando-se relevantes para a prática dermatológica (PITT; HUSSEINI; STAPLES, 2004; LIU *et al.*, 2006; PRAUSNITZ; LANGER, 2008; HAEDERSDAL *et al.*, 2010; BLOOM, 2014; PIRES; NOGUEIRA; ISSA, 2016; PIRES, 2019).

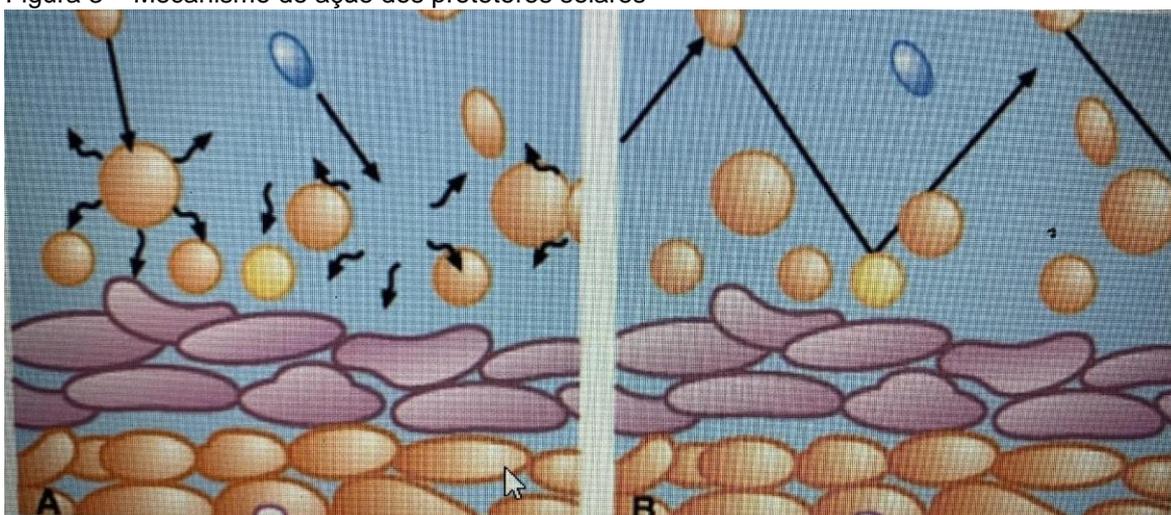
2.1.5 Proteção solar e a pele

Os protetores solares tópicos consistem em formulações à base de veículos (creme, gel, loção ou spray) e agentes orgânicos ou inorgânicos, capazes de neutralizar a radiação incidente, seja por reflexão, dispersão ou absorção, conferindo, dessa forma, proteção à pele (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Nos tempos antigos, os egípcios tentavam utilizar o azeite de oliva como forma de proteção solar tópica. Em 1887, Veiel descreveu o tanino como forma de fotoproteção, mas, somente em 1928, surgiu o primeiro protetor solar comercial, difundido apenas a partir da Segunda Guerra Mundial. A partir de 1970, com o avanço tecnológico e o surgimento de protetores UVA, tornou-se possível a fotoproteção com amplo espectro de UVA e UVB (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas há novos ativos e veículos mais eficazes tanto no sentido de uma maior fotoproteção como cosmeticamente mais agradáveis. Nesse quadro, os novos princípios dividem-se em agentes químicos (orgânicos) e físicos (inorgânicos) (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017), conforme atenuam a radiação incidente. A diferença entre os dois mecanismos é apresentada na Figura 3.

Figura 3 – Mecanismo de ação dos protetores solares



Fonte: Filgueira *et al.* (2017).

Na Figura 3a, observa-se a absorção da radiação obtida com protetores solares orgânicos. Já na Figura 3b, notam-se a reflexão e a dispersão da radiação com protetores inorgânicos (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Os protetores solares orgânicos são compostos por substâncias que promovem a fotoproteção, absorvendo fótons da radiação UV e dissipando sua energia em forma de energia térmica. Correspondem aos filtros solares propriamente ditos, embora o termo seja usado também para protetores inorgânicos (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Os agentes orgânicos são inúmeros e variam de acordo com seus diferentes espectros de ação, podendo ser UVA, UVB ou ambos. Os agentes mais encontrados são os derivados do Ácido Para-Aminobenzoico (PABA), já em desuso, devido ao seu poder fotoalergênico, bem como os cinamatos, as benzofenonas, os derivados da cânfora e os salicilatos. Estão presentes nas formulações comerciais disponíveis no mercado, de forma isolada ou associada, seja com outros agente orgânicos ou inorgânicos, com intuito de aumentar o efeito protetor, melhorar a aceitação cosmética e causar menos reação adversa (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

Vale destacar, nesse contexto, a avobenzona (butil 2136 metoxidibenzoilmetano) como o único filtro orgânico a oferecer ótima proteção UVA-1. No entanto, por sua instabilidade (redução de 50% a 60% de suas propriedades após 1h de exposição solar), é encontrada associada a um agente estabilizador, que, via de regra, é um outro agente orgânico (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; FILGUEIRA *et al.*, 2017).

2.2 CERATOSE ACTÍNICA

Também conhecida como ceratose senil ou solar, a Ceratose Actínica (CA) é considerada uma patologia cutânea benigna, causada pela proliferação dos queratinócitos displásicos da epiderme, localizada em áreas cronicamente expostas às radiações ultravioleta. Seu nome é designado pelo espessamento da camada córnea (ceratose) e pela exposição aos raios ultravioleta (actínica) (AZULAY; AZULAY, 2017; PIRES, 2019; RIVITTI, 2018b).

A Ceratose Actínica foi descrita inicialmente por Dubreuilh, em 1826, como lesão cutânea pré-maligna, com potencial de transformação em Carcinoma de Células Escamosas (espinocelular) *in situ* e invasivo (AMJADI; MOSTAGHACI; SITTI, 2017; GOLDENBERG; PERL, 2014; SCHMITT; MIOT, 2012).

Nesse esteio, estudos da história natural têm demonstrado que essa progressão pode ser tanto para Carcinoma de Células Escamosas (CEC) quanto para Carcinoma de Células Basais ou Basocelular (CBC), sendo adequadamente designada como Carcinoma de Queratinócitos (CQ) (CRISCIONE *et al.*, 2009; NEUGEBAUER *et al.*, 2019).

De modo geral, a prevalência da patologia é variável ao redor do mundo, em torno de 11% a 25%. É maior nas regiões geográficas mais próximas à linha do Equador, chegando a 60% na Austrália, demonstrando a influência da radiação em sua patogênese (FROST; GREEN, 1994; FROST; GREEN; WILLIAMS, 1998). No Brasil, a Ceratose Actínica é o quarto diagnóstico dermatológico mais comum, representando o principal motivo de consulta dermatológica nas pessoas acima de 65 anos (OLIVEIRA *et al.*, 2019; REINEHR; BAKOS, 2019; SCHMITZ *et al.*, 2019).

Há vários mecanismos envolvidos na etiopatogênese da CA, tanto individuais como ambientais. O principal deles é a exposição excessiva e cumulativa à radiação ultravioleta, visto que atua como agente cancerígeno completo, induzindo e promovendo a expansão tumoral. Estão ainda relacionados ao desenvolvimento da patologia a cor da pele, o estresse oxidativo, a presença de imunossupressão, as anormalidades da proliferação e do crescimento celular, as alterações dos mecanismos de apoptose e a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) (SCHMITT; MIOT, 2012; AZULAY; AZULAY, 2017; JANSEN *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2019; PIRES, 2019).

Entre os fatores de risco para a patologia destacam-se também a idade a partir dos 40 anos, sexo masculino predominante, cor clara com fototipos I e II na classificação de Fitzpatrick, história prévia de neoplasias cutâneas, queimaduras solares na infância, exposição solar intensa por motivos ocupacionais e imunossupressão (SCHMITT; MIOT, 2012; REINEHR; BAKOS, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2019). Essa última é crucial na evolução da patologia, uma vez que os pacientes imunossuprimidos evidenciam um risco 250 vezes maior de desenvolverem

carcinomas quando comparados a imunocompetentes (HOLMES *et al.*, 2007; PIRES, 2019).

Embora se apresentem de diferentes formas clínicas, as Ceratoses Actínicas manifestam-se como pequenas manchas, pápulas ou placas de coloração normal, eritematosas ou acastanhadas, com bordas mal definidas e superfícies cobertas por fina escama. Localizam-se em regiões cronicamente expostas ao sol, como couro cabeludo de pessoas calvas, face, pescoço, colo, braços, antebraços e dorso de mãos (SCHMITT; MIOT, 2012; REINEHR; BAKOS, 2019). Tais áreas são, com frequência, acometidas por lesões isoladas ou agrupadas de CA, acompanhadas por outros tipos de lesões que indicam fotodano crônico, tais como elastose, rugas, telangiectasias, anormalidades da pigmentação e descamação (SCHMITT; MIOT, 2012; REINEHR; BAKOS, 2019).

O diagnóstico da CA é, na maioria das vezes, clínico. Porém, em algumas ocasiões, é necessário utilizar métodos complementares para auxiliar o diagnóstico diferencial de outras patologias cutâneas, a exemplo de ceratose seborreica, lentigo solar, doença de Bowen, psoríase e líquen plano (AZULAY; AZULAY, 2017).

Nesse contexto, destacam-se a dermatoscopia – exame não invasivo, de rápida execução, com alta sensibilidade e especificidade – e a histopatologia. Esta, em alguns casos, torna-se imprescindível para o diagnóstico definitivo, uma vez que não há uma característica clínica que diferencie a Ceratose Actínica do carcinoma microinvasor (REINEHR; BAKOS, 2019). Portanto, a presença de endureção, inflamação, diâmetro maior do que 1cm, rápido crescimento, sangramento, eritema ou ulceração sugere maior risco de malignização e indica a necessidade de biópsia para exclusão de carcinoma (SCHMITT; MIOT, 2012; HASHIM *et al.*, 2019; REINEHR; BAKOS, 2019).

As Ceratoses Actínicas podem ser classificadas de acordo com seus aspectos clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos, isolados ou com associações entre eles (SCHMITT; MIOT, 2012; REINEHR; BAKOS, 2019). Nessa perspectiva, identifica-se, no Quadro 3, a categorização clínica mais antiga e conhecida das Ceratoses Actínicas: a classificação de Olsen, que as divide em três graus distintos, consoante a espessura e o grau de hiperkeratose.

Quadro 3 – Classificação clínica das Ceratoses Actínicas

GRAUS	I	II	III
Características	Uma ou poucas lesões. Mais palpáveis do que visíveis.	Lesões moderadamente hiperkeratóticas. Facilmente palpáveis e visíveis.	Lesões muito hiperkeratóticas. Facilmente palpáveis e visíveis.

Fonte: Olsen *et al.* (1991).

Figura 4 – Classificação clínica das Ceratoses Actínicas



Fonte: Azulay e Azulay (2017).

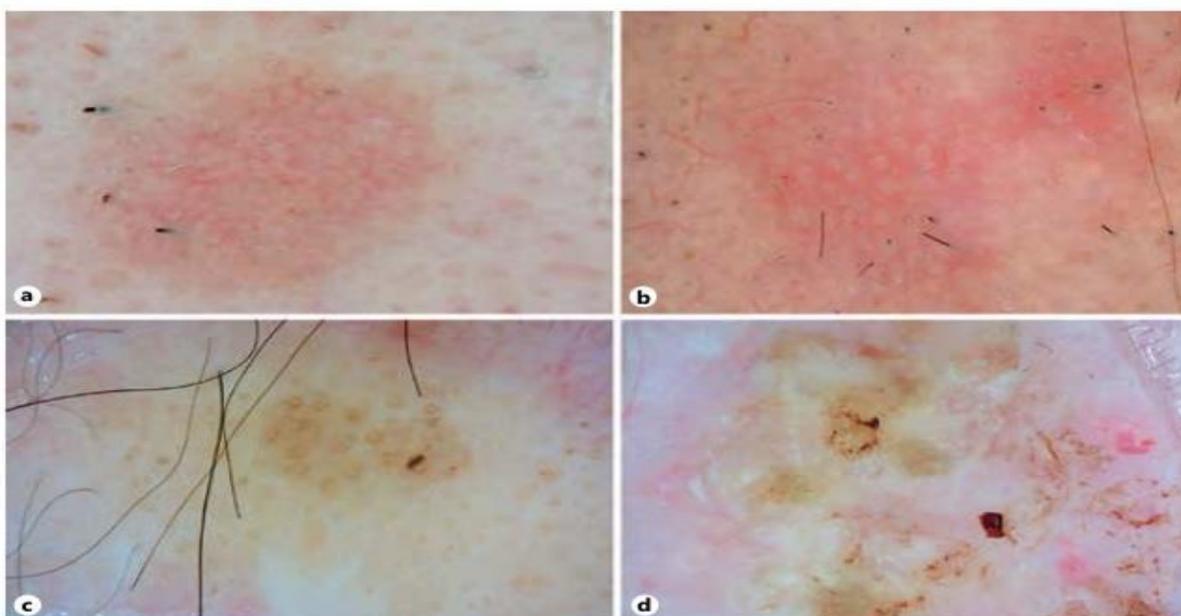
Conforme explicitado, a Ceratose Actínica grau I (Figura 4a) são as lesões discretas, mais palpáveis do que visíveis; já as de grau II (Figura 4b) são facilmente visíveis e palpáveis; por fim, o grau III (Figura 4c) corresponde àquelas visíveis e hiperkeratóticas (SCHMITZ *et al.*, 2016). Não há, pois, até o momento, uma classificação que consiga com precisão definir o grau histológico das CAs e, por conseguinte, assegurar a melhor opção terapêutica para as lesões de alto grau (YANTSOS *et al.*, 1999).

A sensibilidade e a especificidade diagnóstica da dermatoscopia na Ceratose Actínica clássica são de 98% e 95% respectivamente (HUERTA-BROGERAS *et al.*, 2012). No entanto os achados dermatoscópicos das Ceratoses Actínicas mais descritos referem-se às lesões faciais e incluem vasos em ponto de distribuição regular, o “padrão em morango” (90% das lesões faciais), o “sinal da roseta” e os vasos glomerulares, os quais são mais encontrados na Ceratose Actínica bowenoide (ZALAUDEK *et al.*, 2006; ZALAUDEK *et al.*, 2010; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015; REINEHR, 2016).

Há poucos estudos na literatura descrevendo os padrões dermatoscópicos das lesões extrafaciais. Sendo assim, são necessárias mais pesquisas, em um maior número de lesões, a fim de contribuir, de maneira assertiva, para o diagnóstico e o pós-tratamento das CAs (ZALAUDEK *et al.*, 2010; LEE *et al.*, 2014; MOSCARELLA *et al.*, 2015; REINEHR, 2016).

Quanto à dermatoscopia, as Ceratoses Actínicas dividem-se em Ceratose Actínica não pigmentada, Ceratose Actínica pigmentada e Ceratose Actínica liquenoide (ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015). No que respeita às Ceratoses Actínicas não pigmentadas, a classificação dermatoscópica reconhece três diferentes graduações de suas formas clássicas (ÇAYIRLI; KÖSE; DEMIRIZ, 2013; ZALAUDEK *et al.*, 2014; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015), as quais são apresentadas na Figura 5.

Figura 5 – Dermatoscopia das Ceratoses Actínicas (CA) não pigmentadas



Fonte: Tanaka, Sawada e Kobayashi (2011) e Zalaudek e Argenziano (2015).

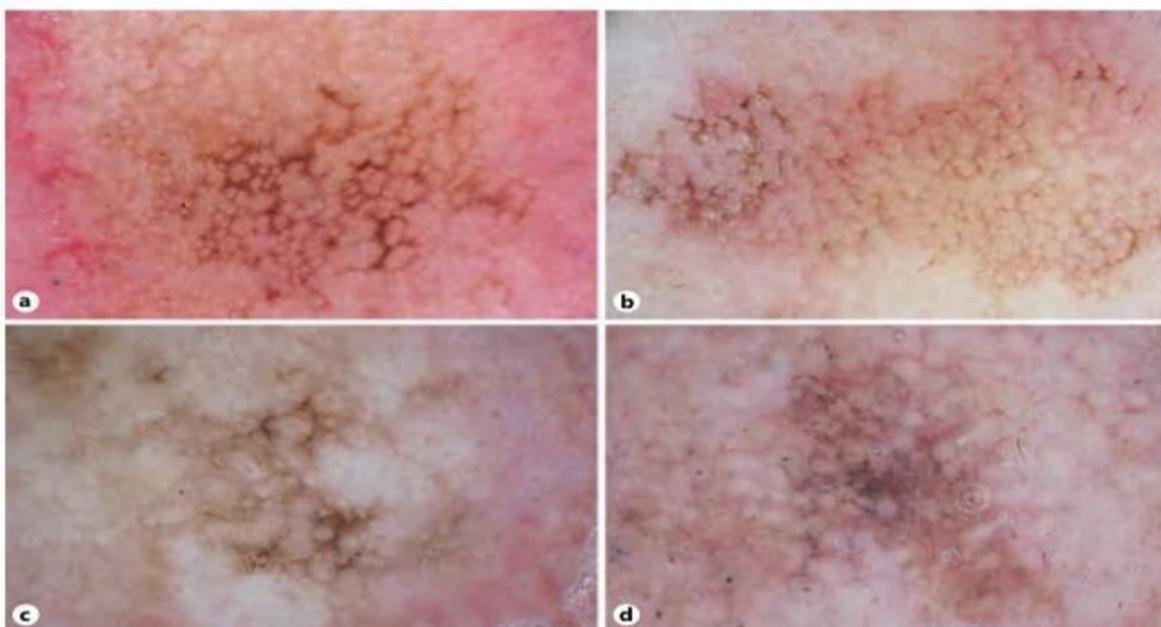
Em suma, o grau I é clinicamente descrito como lesões que se apresentam mais palpáveis do que visíveis, mostrando uma pseudorrede avermelhada e escamas esbranquiçadas à dermatoscopia, tal como exibido na Figura 5a (ZALAUDEK *et al.*, 2005; ZALAUDEK *et al.*, 2006; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015).

O grau II, por sua vez, trata de alterações moderadamente espessas, que são facilmente visíveis e palpáveis. Essas lesões são dermatoscopicamente típicas, com base eritematosa, entremeada por branco e amarelo, ceratótica, parcialmente confluyente e alargada por aberturas foliculares (padrão de morango), conforme Figura 5b (ZALAUDEK *et al.*, 2005; ZALAUDEK *et al.*, 2006; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015).

Por último, o grau III refere-se à lesão muito espessa, hiperkeratótica, que exhibe dermatoscopicamente aberturas foliculares alargadas, preenchidas por lâminas ceratóticas sobre as escamas e aparência branco-amarelada (Figura 5c) ou uma hiperkeratose com áreas estruturadas brancas e amarelas, como exemplificado na Figura 5d (ZALAUDEK *et al.*, 2005; ZALAUDEK *et al.*, 2006; TANAKA; SAWADA; KOBAYASHI, 2011; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015).

No que tange às Ceratoses Actínicas pigmentadas e liquenoides, são expostos seus aspectos dermatoscópicos na Figura 6.

Figura 6 – Dermatoscopia das Ceratoses Actínicas (CA) pigmentadas: (a, b, c) ampla rede marrom superficial e inconstantes folículos abertos; (d) Ceratose Actínica liquenoide, mostrando padrão anular granular



Fonte: Tanaka, Sawada e Kobayashi (2011) e Zalaudek e Argenziano (2015).

O quadro dermatoscópico mais típico da Ceratose Actínica pigmentada caracteriza-se por rede acastanhada, constituída por duplas linhas curvas marrons

que envolvem alargados e confluentes folículos ceratóticos de vários tipos, a exemplo das Figuras 6a, 6b e 6c (ZALAUDEK *et al.*, 2005; ZALAUDEK *et al.*, 2006; ZALAUDEK; ARGENZIANO, 2015). Todavia esse padrão pode estar associado à pseudorrede avermelhada e a escamas. Em adição a esse modelo, as CAs pigmentadas, assim como as liquenoides, podem demonstrar estruturas pigmentadas que se sobrepõem àquelas do lentigo melanoma (AKAY *et al.*, 2010). Tais formações constituem pontos acinzentados e linhas marrom-acinzentadas ao redor de folículos pigmentados abertos e assimétricos, conforme ilustrado na Figura 6d (TANAKA; SAWADA; KOBAYASHI, 2011). Nesses casos, a biópsia é crucial para a exclusão diagnóstica de lentigo melanoma.

Do ponto de vista histopatológico, as Ceratoses Actínicas manifestam hiperkeratose com parakeratose, áreas de acantose irregular e atrofia da camada malpighiana. Em contrapartida, as alterações citológicas iniciais são comuns a todas as CAs, estando presentes nas camadas basal e suprabasal da epiderme. Tais modificações externam-se em queratinócitos atípicos com núcleos hiper cromáticos e pleomórficos, mudança na relação entre o núcleo e o citoplasma, perda da polaridade e presença de figuras mitóticas, porém sem invasão dérmica, mantendo a integridade da membrana basal. Desse modo, é impossível distinguir uma CA de um CEC somente pela citologia (COCKERELL, 2000; ANWAR *et al.*, 2004; COCKERELL; WHARTON, 2005; RIVITTI, 2018b).

Röwert-Huber *et al.* (2007) classificaram a Ceratose Actínica em três graus, de acordo com a atipia. Dessa forma, há o grau I, com presença de queratinócitos atípicos na camada basal e suprabasal da epiderme; o grau II, com queratinócitos atípicos nos dois terços inferiores da epiderme; e o grau III, apresentando atipia superior a dois terços da epiderme com envolvimento dos anexos.

No mesmo caminho, Cockerell (2000), ao associar as características clínicas à histopatologia, segmentou as lesões de CA também em três graus. Para ele, o grau I consiste em mácula plana, sem hiperkeratose e sem superfície rugosa e histopatologia com queratinócitos atípicos apenas no terço inferior da epiderme. O II, em lesões hiperkeratóticas com endureção variável e histopatologia com atipia nos dois terços inferiores da epiderme. E o terceiro, o grau III, com placas endurecidas, pigmentadas ou não, mas com atipia intensa em todo o epitélio, constituindo, então, CECs *in situ*.

Yantsos *et al.* (1999) propuseram uma divisão histopatológica para as CAs, baseada na proporção de atipia celular encontrada, semelhante à da Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) do colo uterino. Para tanto, apontaram uma expressão análoga para classificar o grau histopatológico das CAs, denominada *Keratinocyte Intraepitelial Neoplasia* (KIN) ou Neoplasia Intraepitelial de Queratinócitos.

As lesões que apresentam atipia somente no terço inferior da epiderme são consideradas de baixo grau histológico (KIN I) e baixa probabilidade de malignização. Já as lesões de alto grau histológico (KIN II e KIN III) demonstram atipia nos dois terços inferiores e em toda a epiderme, respectivamente, e possuem maior chance de transformação maligna (YANTSOS *et al.*, 1999).

Com fulcro no exame histopatológico, ainda é possível classificar as Ceratoses Actínicas em sete subtipos: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica, epidermolítica, liquenoide e pigmentada, assim como pode haver a sobreposição de subtipos em uma mesma lesão (GOLDBERG; JOSEPH; TSCHEN, 1994; KO, 2010; SCHMITT; MIOT, 2012; ROSEN; LEBWOLH, 2013). Tal classificação, contudo, não será abordada por não ser utilizada convencionalmente e extrapolar os objetivos desta pesquisa.

A identificação histopatológica de células displásicas em áreas que aparentam estar sãs, ao redor de lesões malignas e pré-malignas, fez surgir o conceito de “campo de cancerização”, descrito por Slaughter, em 1953 (SLAUGHTER; SOUTHWICK; SMEJKAL, 1953).

Entende-se por “campo de cancerização” toda a área exposta, com fotodano acentuado e lesões em diferentes fases, de subclínicas a Ceratoses Actínicas e carcinomas clinicamente evidentes. Demonstra, assim, o comprometimento do tecido peritumoral e justifica o curso crônico com frequentes recorrências da patologia no mesmo local. Por isso impõe-se a necessidade do tratamento de toda a região acometida, a fim de se prevenirem novas lesões e sua evolução (TOREZAN; FESTA-NETO, 2013; AZULAY; AZULAY, 2017; STOCKFLETH, 2017; PIRES, 2019; REINEHR; BAKOS, 2019).

O processo evolutivo das CAs é lento e pode acontecer de três formas: progredir para transformação maligna em até 16% das lesões; manter-se estável ao longo dos anos – evolução mais frequente –, ocorrendo em cerca de 63,1% das lesões; ou regredir espontaneamente, ocorrendo em até 26% de lesões isoladas e

7,2%, em caso de lesões difusas, cujo mecanismo ainda é desconhecido (HASHIM *et al.*, 2019; REINEHR; BAKOS, 2019).

O prognóstico da patologia é bom, associado à baixa mortalidade, de 3% a 4%. Quando esta ocorre, deve-se à junção com outros cânceres mais agressivos, uma vez que os carcinomas originados de Ceratoses Actínicas apresentam baixos índices de metastatização (SCHMITT; MIOT, 2012; AZULAY; AZULAY, 2017; REINEHR; BAKOS, 2019).

Contudo a patologia está associada a vários graus de morbidade, em razão da extensão das lesões e dos efeitos adversos da terapia. Ademais considera-se que entre 25% e 75% dos pacientes tratados irão apresentar novas lesões em até 12 meses e demandarão retratamento, mostrando a cronicidade da CA (REINEHR; BAKOS, 2019).

Os objetivos do tratamento são, além de identificar e erradicar as lesões malignas, tratar as lesões de Ceratoses Actínicas evidentes e subclínicas, prevenindo sua evolução e prolongando o tempo de remissão na região tratada. A escolha terapêutica ainda constitui um desafio para os profissionais da área. Isso porque é preciso considerar o aspecto geral da pele do paciente em relação ao número e aos tipos de lesões, a topografia e a presença do “campo de cancerização”, os tratamentos prévios e as patologias associadas, bem como a experiência e a realidade do profissional e do paciente (GOLDENBERG; PERL, 2014; REINEHR; BAKOS, 2019).

2.3 PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA CERATOSE ACTÍNICA

As modalidades terapêuticas da Ceratose Actínica podem ser divididas segundo critérios como métodos ablativos ou cirúrgicos, direcionados a lesões isoladas ou difusas e ainda destinados ao “campo de cancerização”. Muitas vezes, a combinação de técnicas é a melhor escolha, visando respeitar as características de cada paciente, assim como a viabilidade e a disponibilidade dos métodos no momento (REINEHR; BAKOS, 2019).

Em caso de lesões de CA isoladas (até cinco por área), os tratamentos mais indicados são curetagem e cauterização química com Ácido Tricloroacético (TCA) ou 5-Fluorouracila (5-FU) 0,5% + ácido salicílico 10%, crioterapia, excisão cirúrgica ou

eletrocirurgia e laser, tratando cada lesão de maneira individual (CARMENA-RAMÓN *et al.*, 2017).

Nas situações de lesões difusas (mais de seis por área) e “campo de cancerização”, recomendam-se medicamentos de uso tópico, quais sejam o diclofenaco de sódio 3% em gel de ácido hialurônico, os cremes de mebutato de ingenol, 5-Fluorouracila, Imiquimode e a Terapia Fotodinâmica (SCHMITT; MIOT, 2012; AZULAY; AZULAY, 2017; FLEMING *et al.*, 2017; PIRES, 2019).

Nas próximas subseções, serão abordados os tratamentos mais relevantes para Ceratoses Actínicas isoladas e difusas e para “campo de cancerização”.

2.3.1 Crioterapia

A crioterapia já era utilizada no ano 2500 a.C., com o gelo proporcionando efeito analgésico e anti-inflamatório. Em 1850, James Arnold introduziu o aparelho de crioterapia, com a função de congelamento, chegando à temperatura de -79°C , com consequente destruição do tecido da área resfriada (ANTUNES; ANTUNES; SILVA, 2006).

Na atualidade, a técnica consiste em um processo físico que provoca morte e destruição celular por meio do congelamento brusco e intenso, seguido do descongelamento lento. A principal substância utilizada é o nitrogênio líquido em spray, em virtude de suas propriedades físicas de inércia, por ser inodoro e não combustível (ANTUNES; ANTUNES; SILVA, 2006; REINEHR; BAKOS, 2019), além de ser capaz de atingir uma temperatura de até -196°C e até 10mm de profundidade, a depender do tempo de congelamento e da distância de aplicação. Logo, ocasiona o congelamento e, por conseguinte, a destruição do tecido (ANTUNES; ANTUNES; SILVA, 2006; REINEHR; BAKOS, 2019).

A crioterapia é a opção de tratamento para lesão isolada ou em pequeno número sem “campo de cancerização”, com eficácia de 30% a 90%, conforme o aparelho e o tempo de resfriamento utilizado. Em exceções, está associada a outros tratamentos para “campo de cancerização”. Essa técnica é realizada em ambulatório e não necessita de anestesia prévia. É bem tolerada e possui custo acessível, o que leva à adesão expressiva dos pacientes (THAI *et al.*, 2004; JORIZZO; WEISS; VAMVAKIAS, 2006; REINEHR; BAKOS, 2019; CARMENA-RAMÓN *et al.*, 2017).

Os efeitos adversos mais comuns da crioterapia são sensação de dor e queimação durante a aplicação, eritema, edema, formação de vesículas e crostas durante os primeiros dias. Do mesmo modo, podem ocorrer alterações tardias da pigmentação, ocasionando a hipocromia residual. Deve-se, portanto, ser evitada nas pessoas com fototipos altos (IV e V) na classificação de Fitzpatrick, em razão do alto risco de evoluírem para discromia permanente. A abordagem é recomendada a imunocompetentes, porém seu uso é limitado em imunossuprimidos. Apresenta índice de recidiva de até 78% após 12 meses do término do tratamento (JORIZZO; WEISS; VAMVAKIAS, 2006; WERNER *et al.*, 2015; CARMENA-RAMÓN *et al.*, 2017; REINEHR; BAKOS, 2019).

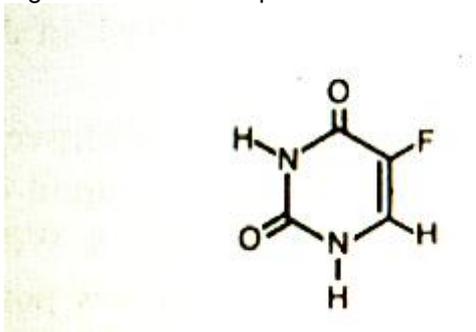
2.3.2 Fluorouracila

Um dos primeiros agentes anticancerígenos conhecidos, a 5-Fluorouracila (5-FU) teve sua ação antitumoral descoberta em 1957, porém somente em 1962 foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso no tratamento de tumores. Ainda hoje continua sendo utilizada para o tratamento de várias doenças malignas e mostra-se uma opção terapêutica eficaz destinada às lesões difusas de Ceratose Actínica e “campo de cancerização” (DIASIO; HARRIS, 1989).

O principal mecanismo de ação da substância consiste na inibição da enzima timidina sintetase, impedindo a síntese de DNA e, por consequência, a multiplicação das células displásicas. Tem uma potente ação antineoplásica e antitumoral, potencializada pelo processo inflamatório gerado (DIASIO; HARRIS, 1989; PRINCE *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019; PIRES, 2019).

A 5-FU é um análogo pirimidínico sintético, com estrutura química de uma fluoropirimidina, conforme ilustrado na Figura 7. É encontrada na apresentação tópica em forma de creme, nas concentrações de 0,5% e 5%. No Brasil, está disponível apenas na concentração de 5% (DIASIO; HARRIS, 1989; PIRES, 2019).

Figura 7 – Estrutura química da 5-Fluorouracila



Fonte: Diasio e Harris (1989, p. 217).

O uso da 5-Fluorouracila é recomendado duas vezes ao dia, em toda a área acometida, por um período de duas a quatro semanas. Nota-se a melhora total das lesões em aproximadamente 62,5% dos pacientes que completam o tratamento. Entretanto sua recorrência acontece em 30% dos casos. No caso das ceratoses, observou-se controle em pacientes que usaram quatro semanas e repetiram ciclos iguais a cada quatro ou seis meses (COSTA *et al.*, 2015; STOCKFLETH; SIBBRING; ALARCON, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos são esperados, com sintomas moderados a intensos, o que limita a utilização da medicação. Os mais comuns são queimação, formação de crostas, eritema, vesiculação, erosão, dor, fotossensibilidade, prurido e ulceração, encontrados em áreas onde anteriormente não haviam sido identificadas lesões. Isso demonstra o potencial da 5-FU em atingir as lesões subclínicas, impedindo, assim, sua evolução (REINEHR; BAKOS, 2019).

A 5-FU não deve ser usada em pacientes que sofrem de outras doenças cutâneas na mesma área a ser tratada, como melasma, acne ou rosácea, e também em mulheres gestantes, por apresentar potencial teratogênico (MICALI *et al.*, 2014; CHETTY; CHOY; MITCHELL, 2015; COSTA *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2019).

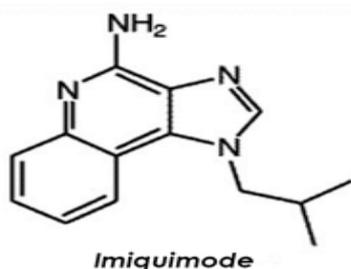
Sendo assim, é utilizada como primeira escolha em alguns países pela alta eficácia tanto na melhora completa de lesões da Ceratose Actínica como na redução do risco de evolução para carcinomas, além do baixo custo quando comparada a outras terapêuticas (JANSEN *et al.*, 2019; JANSEN *et al.*, 2020; STEEB; HEPPT; BERKING, 2020; STEEB *et al.*, 2020).

2.3.3 Imiquimode

O Imiquimode é um componente sintético do grupo das imidazoquinolonas. Constitui uma amina cuja estrutura química é representada por (1- (2-metilpropil) - 1H-imidazol [4,5-C] quinolina 4 amina) e cuja fórmula molecular é $C_{14}H_{16}N_4$. É o primeiro membro da família das imidazoquinolonas (MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

O FDA aprovou o uso tópico do Imiquimode 5% para o tratamento de verrugas externas genitais e perianais em 1997 (GUPTA; BROWNE; BLUHM, 2002; HURWITZ; PINCUS; KUPPER, 2003). Já em 2004, a agência permitiu seu emprego no tratamento do CBC superficial, baseando-se em dois estudos clínicos duplo-cego, veículo controlado, realizados com 364 indivíduos, o que comprovou sua eficácia (SCHULZE *et al.*, 2005; CHOONTANOM *et al.*, 2007). A título de ilustração, apresenta-se a estrutura química do Imiquimode na Figura 8.

Figura 8 – Estrutura química do Imiquimode



Fonte: Macedo, Carneiro e Matayoshi (2007, p. 412).

O mecanismo de atuação do Imiquimode ainda não é claro. Porém duas ações foram reconhecidas: a imunomoduladora e a pró-apoptótica, as quais serão aprofundadas nas próximas subseções.

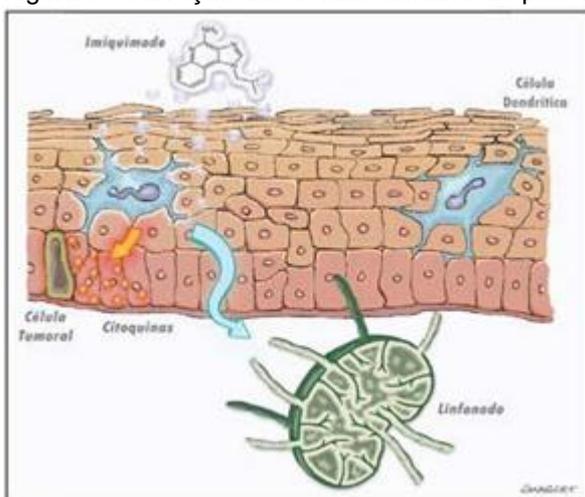
2.3.3.1 Imunomoduladora

A resposta imune inata depende de receptores específicos conhecidos como Toll Like Receptors ou TLRs. Sua função é se ligar a um produto microbiano específico, resultando na transcrição de múltiplos genes pró-inflamatórios (HURWITZ; PINCUS; KUPPER, 2003; MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

Existem, nos seres humanos, pelo menos 11 tipos de TLRs, e cada um parece reconhecer um patógeno específico ou um grupo deles (HURWITZ; PINCUS; KUPPER, 2003; MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007). O Imiquimode, nesse quadro, age como agonista dos receptores 7 Toll Like (TLR 7), cujo agente microbiano ainda permanece desconhecido. Acredita-se que o medicamento se conecte em parte aos receptores TLR 7 expressos nas duas principais classes de células dendríticas da pele: plasmocitoides (pDCs) e mieloides (mDCA) (HURWITZ; PINCUS; KUPPER, 2003; MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

Observa-se, na Figura 9, a ativação das células dendríticas pelo Imiquimode e as consequências dessa interação.

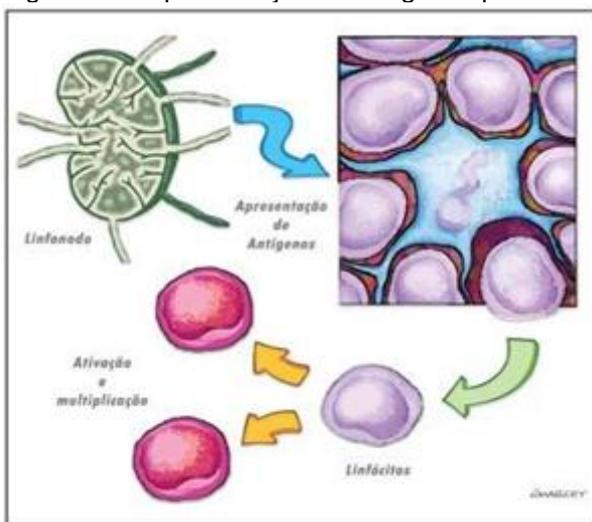
Figura 9 – Ativação das células dendríticas pelo Imiquimode



Fonte: Macedo, Carneiro e Matayoshi (2007, p. 413).

Essa interação entre células dendríticas e Imiquimode resulta na indução, produção e liberação de múltiplas citocinas pró-inflamatórias locais. Dessa forma, estimula a resposta imunológica inata e adquirida direcionada aos antígenos expressos nos queratinócitos atípicos, promovendo apoptose e destruição das células tumorais, conforme exemplificado na Figura 9 (MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007; HASHIM *et al.*, 2019). Já na Figura 10, mostra-se a apresentação de antígeno pela célula dendrítica.

Figura 10 – Apresentação de antígenos pela célula dendrítica



Fonte: Macedo, Carneiro e Matayoshi (2007, p. 413).

Conclui-se, portanto, que o estímulo dos receptores TLR 7 serve de ligação entre a resposta imune inata, com inflamação local produzida pelas citocinas (Figura 9), e a adquirida (migração e apresentação de antígenos às células T – Figura 10) (HURWITZ; PINCUS; KUPPER, 2003; SCHÖN, SCHÖN, 2004; MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

2.3.3.2 Pró-apoptótica

Apoptose, como descrito anteriormente, é o nome dado ao processo fisiológico de morte celular, através do qual as células não viáveis são destruídas e eliminadas. Ela controla e regula o número de células do tecido e depende de alguns genes e de algumas proteínas para tal função. Entretanto a maioria desses genes envolvidos também participa da regulação do ciclo celular, atuando na carcinogênese (MIRZA; DE' AMBROSIS, 2003).

São conhecidas três moléculas envolvidas na apoptose induzida pelo Imiquimode, a saber: Bcl, Bax e Caspase 3.

1) Bcl-2: consiste em uma proteína que preserva a viabilidade da célula, com uma ação antiapoptótica, sem promover, contudo, sua proliferação. Na epiderme normal, a expressão Bcl-2 é restrita à camada de células basais, que protege essas células da apoptose (SCHÖN; SCHÖN, 2004).

2) Bax (*Bcl-2 associated x protein*): é um componente da família Bcl-2. Contudo, diferentemente desta, age induzindo a apoptose. Essa proteína é expressa nos níveis mais baixos dos queratinócitos basais, porém se encontra aumentada nas camadas superiores da epiderme (GEISSE *et al.*, 2002; SULLIVAN *et al.*, 2003).

3) Caspase 3: proteína da família das cisteíno proteases (caspases). Quando ativada, inicia a cascata da apoptose. Sua ativação resulta da sinalização celular promovida pelos receptores de morte celular ou do estresse metabólico, via intrínseca. Está presente nos queratinócitos da epiderme e de anexos e é expressa no Carcinoma de Células Escamosas, assim como no CBC (COUSIN *et al.*, 2000; SULLIVAN *et al.*, 2003).

Dessa forma, as principais vias pelas quais as drogas citotóxicas induzem a apoptose são a ativação dos receptores de morte celular ligados à membrana (*membrane-bound death receptors*) e a liberação direta do citocromo C mitocondrial, ambas levando à morte celular (SCHÖN; SCHÖN, 2004).

Há três hipóteses para justificar o mecanismo pelo qual o Imiquimode induz apoptose de células atípicas (SCHÖN; SCHÖN, 2004). A primeira sugere que o Imiquimode atua nos receptores de morte celular ligados à membrana, iniciando, assim, a cascata que leva à apoptose. Na segunda, o Imiquimode penetraria na membrana mais à frente na cascata de eventos que desencadearia a apoptose, não dependendo dos receptores. Na última hipótese, o Imiquimode atuaria por uma via intrínseca dependente da liberação de citocromo C mitocondrial, porém também independente dos receptores (SCHÖN; SCHÖN, 2004).

Embora as células tumorais expressem um bloqueio na função dos receptores de morte celular, a ação pró-apoptótica do Imiquimode não é afetada. No entanto sua atuação é bloqueada quando ocorre inibição das caspases, sobretudo das caspases 3, responsáveis pelo evento final da cascata, e 9, as quais pertencem à via intrínseca dependente da liberação de citocromo C pela mitocôndria, via Bcl-2 (SCHÖN; SCHÖN, 2004). Em síntese, apresentam-se as principais vias de ativação de apoptose pelo Imiquimode na Figura 11.

(CARMENA-RAMÓN *et al.*, 2017; HASHIM *et al.*, 2019). Podem ocorrer, ainda, ardor e dor no local tratado e, de modo raro, reações sistêmicas como cefaleia, sintomas gripais, mialgia e diarreia (MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

O medicamento está contraindicado em casos de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, e seu uso deve ser descontinuado na ocorrência de alguma reação inesperada. Não é recomendado, também, a pacientes imunodeprimidos, gestantes, lactantes e crianças menores de 12 anos, por não terem sido comprovadas a segurança e a eficácia nesses grupos. Deve, do mesmo modo, ser usado com cautela em pacientes com doenças autoimunes e inflamatórias prévias (MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007). Nesse cenário, as principais recomendações para impedir efeitos indesejáveis são evitar contato com os olhos, não cobrir a área em tratamento, lavar o local após oito horas de contato do medicamento com a pele e não expor a região ao sol (MACEDO; CARNEIRO; MATAYOSHI, 2007).

Convém, por fim, ressaltar que a maioria dos estudos com creme de Imiquimode na concentração de 3,75% apresenta alto grau de recomendação, com eficácia em torno de 45% a 57%, porém com recidiva em 12 meses de 39%. O uso é limitado por causa do alto custo do tratamento (JANSEN *et al.*, 2020; STEEB; HEPPT; BERKING, 2020; STEEB *et al.*, 2020).

2.3.4 Mebutato de ingenol

Medicamento recente, extraído da planta *Euphorbia peplus*, possui dupla ação: imunomoduladora e citotóxica direta. Apresenta-se para uso tópico em creme disponível nas concentrações 0,015% e 0,05%, e sua indicação e seu modo de uso dependem da localização das lesões. No couro cabeludo e na face, indica-se utilização na concentração de 0,015%, uma vez ao dia por três dias. Já no tronco e nas extremidades, 0,05%, uma vez ao dia por dois dias (REINEHR; BAKOS, 2019; ROSEN; GUPTA; TYRING, 2012).

As reações adversas ao mebutato variam de leves a moderadas e incluem eritema (94%), descamação (85%), crostas (80%), edema (79%), vesiculação (56%), erosão e ulceração (32%). De maneira geral, surgem quatro dias após o término do uso do medicamento, nas lesões da face, e entre o terceiro e o oitavo dia após o

tratamento nas lesões não faciais. A melhora total acontece ao final de 15 dias, aumentando, assim, a adesão dos pacientes (MARTIN; SWANSON, 2013; REINEHR; BAKOS, 2019).

Possui eficácia em torno de 42% e índice de recidiva estimado em 53,9% em 12 meses. O grau de recomendação é forte para tratamento de “campo de cancerização” em imunocompetentes, menos indicado para lesões isoladas e não recomendado para pacientes imunossuprimidos (WERNER *et al.*, 2015; REINEHR; BAKOS, 2019).

2.3.5 Laser

O *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (Laser) foi desenvolvido, em 1960, por Theodore Maiman, por meio de pesquisas realizadas por Einstein, em 1917. O físico, após o desenvolvimento da Teoria Quântica, lançou os fundamentos da invenção do método ao propor o conceito da emissão estimulada (CATORZE, 2009).

O Laser consiste em uma modalidade terapêutica em que uma fonte de luz natural é amplificada pelo efeito da emissão estimulada da radiação. Na prática, chamamos de laser alguns dispositivos que geram Radiação Eletromagnética (REM) com características próprias, nos quais luz e radiação são usadas de formas distintas (CATORZE, 2009; MORDON; MICHAUD, 2009).

A luz do Laser se diferencia das demais fontes luminosas por apresentar características distintas: é coerente, ou seja, as ondas estão em fase no tempo e no espaço; monocromática, pois tem o mesmo comprimento de onda (luz pura, da mesma cor); e colimada, já que as ondas têm a mesma direção. Ademais é paralela, não divergente, estreita, concentrada e luz de alta intensidade e possui 1mm de diâmetro (CATORZE, 2009).

A tecnologia Laser aplicada à Medicina e, em particular, à Dermatologia, tornou-se indispensável à abordagem terapêutica de numerosas situações. Mas sua indicação depende do tipo de lesão e do local a ser tratado.

Entre os Lasers usados com a finalidade de tratar a Ceratose Actínica, os mais recorrentes são os de corte e vaporização, destacando-se o Laser de dióxido de carbono (CO₂) e o Erbium YAG (2.940nm). Ambos emitem radiação

infravermelha e apresentam efeitos semelhantes. O CO₂ é, então, mais utilizado na prática dermatológica, visto que atua como instrumento cirúrgico em complemento à cirurgia convencional e à eletrocirurgia. Ele é indicado para tratamento de lesões isoladas e difusas de Ceratoses Actínicas, assim como do “campo de cancerização” (ANDERSON, 1996).

O Laser de CO₂ foi elaborado em 1964 por Patel. É constituído por uma mistura de gases moleculares na qual o CO₂ nomeava o Laser, o nitrogênio (N₂), o gás transportador, e o hélio (He), o responsável pela última transição de fótons (CATORZE, 2009).

O Laser é emitido de forma contínua, em um raio infravermelho invisível médio de 10.600nm, alinhado com um Laser visível, de modo a ser enviado ao tecido-alvo, causando sua destruição. Essa luz é absorvida de forma não seletiva pela água intra e extracelular, produzindo lesão térmica acerca de 0,6mm da superfície cutânea, podendo deixar cicatrizes em todos os tipos de pele. Seu uso é limitado apenas em pessoas de pele negra, pelo maior risco de discromias e queloides (CATORZE, 2009).

Essa modalidade terapêutica apresenta vantagens sobre as técnicas cirúrgicas convencionais. Isso porque permite menos sangramento, em razão da coagulação dos vasos durante sua aplicação, reduz a dor e o edema no pós-operatório, e os resultados estéticos são melhores do que os da cirurgia convencional (CATORZE, 2009).

O tempo de recuperação dura, em média, de três a quatro semanas. Porém a técnica é operador dependente, e os resultados variam conforme a experiência do profissional e o tipo de aparelho utilizado, havendo riscos de infecção secundária, cicatrizes estéticas e discromias permanentes, como já descrito (CATORZE, 2009).

O Laser não deve ser utilizado em “campo de cancerização” em pacientes imunocomprometidos, sendo indicado somente para lesões isoladas nesses pacientes, em virtude do risco de infecção subsequente. Embora seja considerado uma opção terapêutica para tratamento de Ceratoses Actínicas, seu grau de recomendação em imunocompetentes é fraco (WERNER *et al.*, 2015; SOLEYMANI; ABROUK; KELLY, 2017; REINEHR; BAKOS, 2019).

2.3.6 Terapia Fotodinâmica (TFD)

A Terapia Fotodinâmica (TFD) foi descrita há mais de cem anos por Hermann Van Tappeiner e Jodblauer. A técnica consiste em uma reação química ativada pela luz, com liberação de radicais livres e consequente destruição seletiva das células displásicas. E para que isso ocorra, é necessária a presença de uma substância fotossensibilizante, uma fonte de luz e oxigênio (O₂) (KALKA; MERK; MUKHTAR, 2000).

Com o desenvolvimento dos agentes fotossensibilizantes tópicos, despertou-se o interesse da Dermatologia na tecnologia, cuja utilização deu-se em várias patologias cutâneas (TOREZAN; NIWA; FESTA-NETO, 2009). No caso da Ceratose Actínica e do câncer de pele não melanoma, sua maior vantagem é poder ser administrada a pacientes imunossuprimidos, a exemplo dos transplantados, que exibem contraindicações para outras modalidades terapêuticas (TOREZAN; NIWA; FESTA-NETO, 2009; ISSA; MANELA-AZULAY, 2010).

Considerada uma terapêutica prática, segura e eficaz, a TFD utiliza o Ácido Aminolevulínico (ALA) ou o Metilaminolevulinato (MAL) como precursores metabólicos de um fotossensibilizante endógeno, a protoporfirina IX. Esta, na presença de uma fonte de luz específica, é degradada, desencadeando a fotossensibilização seletiva da área cutânea a ser tratada, permitindo, desse modo, a destruição das lesões superficiais da pele (KURWA; BARLOW, 1999).

Em 1999, o FDA aprovou o uso do Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA) como agente fotossensibilizante para o tratamento das Ceratoses Actínicas múltiplas. E somente em 2004 o MAL foi aprovado para tratamento dessa patologia (TOREZAN; NIWA; FESTA-NETO, 2009). Em contrapartida, estudos mostram que o MAL revela maior penetração na pele e maior seletividade para as células displásicas, e sua aplicação é menos dolorosa, quando comparada ao ALA (WIEGELL *et al.*, 2003).

A técnica da TFD consiste em duas etapas. No primeiro passo, a área a ser tratada é exposta ao agente fotossensibilizante tópico para que penetre nas células doentes. Na segunda etapa, a área-alvo – já sensibilizada – é exposta a uma fonte de luz cujo comprimento de onda seja adequado para o espectro de absorção da substância utilizada, na presença de oxigênio (RKEIN; OZOG, 2014).

Com a ativação do agente fotossensibilizante, desencadeia-se uma reação fotoquímica com consequente formação de oxigênio *singlet* e outras espécies reativas de oxigênio (superóxido, peróxido e radical hidroxila). Logo, as células anormais (pré-malignas e malignas) passam a apresentar falhas na integridade da membrana, alterando a permeabilidade e a função do transporte intra e extracelular, gerando, assim, sua morte e sua destruição (TOREZAN; NIWA; FESTA-NETO, 2009).

Inúmeras são as fontes de luz utilizadas na TFD, não, de forma obrigatória, o Laser. Isso porque as luzes com menor custo, não coerentes, também podem desencadear a reação, desde que o comprimento de onda seja adequado (MALLIDI *et al.*, 2016).

A Luz Intensa Pulsada (LIP), assim como as lâmpadas de *Light Emitting Diode* (LED), que emitem luminosidade dentro do espectro de luz visível, são as principais fontes utilizadas, uma vez que a luz azul ativa o ALA e a vermelha, o MAL (KALKA; MERK; MUKHTAR, 2000; RAULIN; GREVE; GREMA, 2003).

Uma das limitações da TFD é a dificuldade de penetração cutânea dos fotossensibilizantes, decorrente da barreira criada pelo extrato córneo da pele (JUHASZ; LEVIN; MARMUR, 2016). Diante disso, o futuro da técnica encontra-se na associação de métodos visando aumentar a penetração desses fármacos, além da descoberta de novos agentes fotossensibilizantes (PIRES, 2019). Nesse esteio, identificou-se o uso de micropuncturas com a finalidade de facilitar a inserção de fármacos na pele, aumentando a eficácia de diversos tratamentos na prática dermatológica, inclusive da TFD (SIVAMANI; LIEPMANN; MAIBACH, 2007; DONNELLY *et al.*, 2008; MIKOLAJEWSKA *et al.*, 2010; BRAUN; GERBER; HEVEZI, 2017; PIRES, 2019).

Outro método que se mostrou eficaz em aumentar a entrada de diferentes substâncias na pele é a Ultrassonografia (US), uma vez que seu efeito facilita o transporte transepidermico com frequências abaixo de 100kHz (LIU *et al.*, 2012; PEREIRA; RAMOS; LOPEZ, 2017).

Em consonância com esse método, pesquisas apontam o uso de Lasers fracionados ablativos objetivando oportunizar a penetração de medicamentos, com base em seu efeito na formação de microcanais na epiderme (PRAUSNITZ; LANGER, 2008; HAEDERSDAL *et al.*, 2010; BLOOM, 2014). Sendo assim, a

associação do uso de Laser de CO₂ com a US de impacto pode encurtar o tempo de incubação da substância fotossensibilizante e, por conseguinte, o tempo do procedimento, favorecendo tanto o médico quanto o paciente em tratamento (PIRES, 2019).

As tecnologias recentes buscam novos agentes fotossensibilizantes isolados e associados a anticorpos conjugados, a fim de induzirem uma resposta imunológica e uma entrega seletiva ao tecido tumoral, bem como o uso do Imiquimode como imunomodulador após a Terapia Fotodinâmica (PIRES, 2019). Essa busca por novas terapêuticas para tratar e prevenir as lesões de Ceratose Actínica será o tema da próxima subseção.

2.3.7 Novos tratamentos e profilaxia para Ceratose Actínica

Para além das terapias apresentadas nas seções anteriores, outras estão sendo estudadas quanto à eficácia para tratamento e prevenção da Ceratose Actínica. A nicotinamida é uma delas. A vitamina tem se mostrado eficaz na proteção cutânea contra os efeitos danosos da radiação ultravioleta e parece reduzir a incidência de lesões malignas e pré-malignas, sendo indicada para a profilaxia da CA (CHEN *et al.*, 2015).

A dose farmacológica profilática corresponde a 3g por dia por muitos anos, com o mínimo de efeitos adversos, apesar de estudos prévios terem confirmado que 1g ou 1,5g já seria suficiente para se alcançar o efeito desejado. Portanto, as doses mínima e máxima seguras e efetivas na quimioprofilaxia ainda são desconhecidas (KNIP *et al.*, 2000; CHEN; DAMIAN, 2014; CHEN *et al.*, 2015). Nesse esteio, os pacientes com alto risco de desenvolvimento de carcinomas, como os imunocomprometidos, parecem se beneficiar com os efeitos imunoprotetores da nicotinamida sobre o impacto da radiação ultravioleta na pele (KNIP *et al.*, 2000; CHEN; DAMIAN, 2014; CHEN *et al.*, 2015).

Os retinoides orais, enzimas tóxicas de reparação do DNA, e as drogas anti-inflamatórias não esteroidais também estão sendo estudados para esse fim (YIASEMIDES *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2015). Dessa maneira, os mecanismos de ação para explicar a profilaxia com os retinoides orais encontram-se em imunomodulação, apoptose, promoção da diferenciação celular e inibição da

queratinização e da proliferação celular. Para tanto, utilizam-se os medicamentos acitretina, etretinato e isotretinoína. Contudo o uso é limitado por causa dos efeitos adversos, os quais podem ser discretos – como descamação cutânea e ressecamento de mucosas – ou evoluir para hepatotoxicidade e teratogenicidade (IANHEZ *et al.*, 2013; CHEN *et al.*, 2015; REINEHR; BAKOS, 2019).

Um estudo randomizado controlado por placebo, com aplicação de etretinato 5mg três vezes por semana em cem pacientes com CA, evidenciou parcial ou completa remissão das lesões em 84% dos participantes (MORIARTY *et al.*, 1982, REINEHR; BAKOS, 2019).

Em outra pesquisa, realizada com acitretin de 30mg ao dia em 44 pacientes transplantados, notaram-se 13,4% de redução da Ceratose Actínica no grupo tratado e um aumento de 28,2% do número de lesões nos participantes com placebo, com redução do surgimento de CEC no grupo com a medicação (BAVINCK *et al.*, 1995). Apesar disso, ainda não há definição na literatura da dose e do tempo de uso dessas drogas para tal finalidade (BETOLLI; ZAULI; VIRGILI, 2013, REINEHR; BAKOS, 2019).

O tratamento com enzimas para reparo do DNA expressa menores índices de CA e CBC quando comparado ao placebo, porém seu uso ainda é restrito pelo alto custo e pela dificuldade de acesso (CHEN *et al.*, 2015).

Uma terceira investigação randomizada, envolvendo 240 pacientes, ratificou que o anti-inflamatório não esteroide celecoxibe foi associado a um baixo índice de câncer de pele não melanoma quando confrontado com o placebo, mas esse não fora o objetivo do estudo (CHEN *et al.*, 2015).

Ulrich *et al.* (2009), ao estudarem 120 pacientes transplantados e com Ceratose Actínica, acompanhados durante 24 meses, identificaram que o grupo em uso de protetor solar apresentou, além da redução na contagem total das lesões, um menor risco de surgimento de novas lesões e evolução para carcinoma invasivo.

Tal achado confirma que os pacientes com CA devem ser alertados sobre a necessidade do uso regular de protetor solar de amplo espectro, com Fator de Proteção Solar (FPS) acima de 30, em toda a extensão da área exposta. Convém também vestirem roupas fotoprotetoras, chapéus com abas e óculos de sol. Por fim, devem ter ciência de um comportamento fotoprotetor, evitando a exposição nos

horários de maior intensidade de radiação, a fim de prevenirem novas lesões e suas possíveis evoluções (ULRICH *et al.*, 2009).

Em suma, o protetor ideal deve ter a capacidade de impedir a absorção das radiações UV, infravermelha e luz visível e, ao mesmo tempo, ser cosmeticamente aceitável e fotoestável, aderir totalmente à pele e nela permanecer resistindo a suor, atrito ou imersão em água. Não deve, da mesma forma, ser irritante, sensibilizante nem tóxico, além de ser financeiramente acessível a todos (FILGUEIRA *et al.*, 2017).

2.3.8 Estudos utilizando Imiquimode e 5-FU para tratamento de Ceratose Actínica

No que respeita à comparação entre o Imiquimode e a 5-FU, poucos estudos foram encontrados na literatura acerca dessa temática. Ademais nenhum deles utilizou o exame dermatoscópico como método de avaliação.

Uma metanálise contrapondo a 5-FU 5% ao Imiquimode 5% encontrou superioridade deste, com melhora completa das lesões (70,8%), em relação àquela (52,2%) (GUPTA; DAVEY; MCPHAIL, 2006; FLEMING *et al.*, 2017; HASHIM *et al.*, 2019).

Hadley, Derry e Moore (2006), em uma revisão de literatura que incluía cinco estudos, demonstraram melhora total das lesões em 50% dos pacientes que usaram creme de Imiquimode 5% se comparada com os que usaram placebo.

Um estudo examinando lesões iniciais e após um ano do fim do tratamento com 5-FU 5%, Imiquimode 5% e criocirurgia mostrou, em consonância com as pesquisas anteriores, que o Imiquimode foi mais eficaz em manter a melhora das lesões de Ceratose Actínica (KRAWTSCHENKO *et al.*, 2007).

Em mais um levantamento bibliográfico, realizado em 2009, acerca da eficácia do tratamento da Ceratose Actínica com 5-FU 5% comparado ao placebo e a outros medicamentos, revelou-se melhora das lesões em metade dos pacientes, redução de 80% na contagem média do número de lesões e diminuição de 90% na contagem total das lesões. No entanto a maioria dos pacientes precisou de retratamento um ano após a interrupção da terapêutica, classificando a medicação como fraca evidência de recomendação (ASKEW *et al.*, 2009; FLEMING *et al.*, 2017).

Há, também, estudos prévios confrontando a efetividade dos cremes de 5-FU 5% e Imiquimode 5% visando avaliar a melhora de lesões como resultado primário (GUPTA *et al.*, 2012). Todavia não foi evidenciada diferença significativa entre eles.

Gupta e Paquet (2013), em sua metanálise, pontuaram a eficácia relativa de oito tratamentos para Ceratose Actínica. Concluíram, pois, que a 5-FU 5% mostrou-se a escolha destinada ao “campo de cancerização”, prevenindo a progressão para carcinomas. Neugebauer *et al.* (2018) concordaram, observando uma eficácia da 5-FU 5% mais efetiva do que o Imiquimode na prevenção de carcinomas subsequentes por dois anos.

Ainda consoante Neugebauer *et al.* (2019), em um estudo de *cohort* longitudinal retrospectivo, os autores evidenciaram significativa redução do risco de Carcinoma de Queratinócitos nos pacientes tratados com 5-FU 5% em relação aos que usaram Imiquimode 5%. Essa diferença na manutenção do efeito a longo prazo pode remeter aos diferentes mecanismos de ação dos medicamentos. O impacto da 5-FU impedindo a proliferação celular deve persistir por mais tempo do que o efeito imunomodulador do Imiquimode (NEUGEBAUER *et al.*, 2018; NEUGEBAUER *et al.*, 2019).

Como não há um tratamento universal estabelecido para Ceratose Actínica, diversos grupos têm trabalhado suas *guidelines* para conduzir a patologia e sua evolução. Contudo a viabilidade do tratamento e da evidência científica, o tipo de incorporação dos estudos e os vieses dos autores afetam sua generalização (FLEMING *et al.*, 2017).

Na revisão de literatura empreendida por Fleming *et al.* (2017), os pesquisadores resumiram as correntes de *guidelines* canadense, europeia e americana em uma escala de classificação de evidências buscadas nas bases Pubmed e Embase. Canadá e Reino Unido concordam com o uso de 5-FU 5% duas vezes ao dia, de três a quatro semanas, em lesões discretas, constituindo o medicamento mais recomendado e utilizado por eles. Já os europeus recomendam 5-FU 5% uma vez ao dia, de uma a quatro semanas, e preconizam o uso de Imiquimode 5% de duas a três vezes por semana, entre quatro e 16 semanas, pois ele evidencia melhora completa de 26,8% a 57,1% em ensaios clínicos. Todavia não foi bem tolerado quando aplicado mais do que três vezes por semana (NEUGEBAUER; SCHUMACK; COWEN, 2009; WERNER *et al.*, 2015; FLEMING *et al.*, 2017).

Em contrapartida, há divergências quando se trata de lesões múltiplas. No Canadá, prescreve-se o Imiquimode 5% enquanto há baixa recomendação para 5-FU 5%. Por outro lado, no Reino Unido e na Europa, recomenda-se a 5-FU 0,5%. Essa divergência pode refletir as diferentes concentrações disponíveis em cada região (WERNER *et al.*, 2015; BERKER *et al.*, 2017; FLEMING *et al.*, 2017).

Weinstock *et al.* (2018), por sua vez, observaram uma redução de 75% do risco de surgimento de CBC em um ano com uso de 5-FU 5%, duas vezes ao dia, de duas a quatro semanas, se comparado ao grupo placebo. No que tange ao surgimento de CEC, não houve diferença estatística. Dessa forma, sugerem o uso preventivo de um pequeno e único curso de 5-FU 5% com intuito de evitar o surgimento de CBC e futuras lesões de CA.

Em um estudo randomizado duplo cego, Jansen *et al.* (2019) compararam quatro tratamentos direcionados ao “campo de cancerização” e avaliaram a eficácia ao fim de três e 12 meses após a interrupção dos tratamentos. Eles apontaram que depois de um ano de *follow-up*, o creme de 5-FU 5% era mais efetivo do que o de Imiquimode 5% no tratamento das Ceratoses Actínicas, assim como não mostrou efeitos adversos tóxicos. No que respeita às manifestações adversas, não existiu diferença significativa entre os medicamentos usados. A adesão ao tratamento foi de 88,7% no grupo com 5-FU e 88,2% no grupo com Imiquimode. A satisfação e a melhora da qualidade de vida relatadas foram melhores com os participantes da Fluorouracila. Identificou-se, por fim, um bom a excelente efeito cosmético no grupo com 5-FU (90,3%), enquanto o grupo de Imiquimode respondeu por 89,7%.

A fim de investigar as intervenções no tratamento da CA com vigilância da eficácia e tolerabilidade na vida real, empreendeu-se uma busca nas bases Medline, Embase e Central, resultando em quatro artigos selecionados para uma revisão da literatura. Contudo nenhum dos estudos examinou a 5-Fluorouracila 5%, ainda que uma pesquisa recente tenha mostrado a medicação como a mais efetiva e com melhor custo-benefício quando comparada ao Imiquimode 5%, ao mebutato de ingenol e à TFD no tratamento das Ceratoses Actínicas (JANSEN *et al.*, 2020; STEEB; HEPPT; BERKING, 2020; STEEB *et al.*, 2020).

Sob outra ótica, Van Rijsingen *et al.* (2016) analisaram os cremes de 5-FU 5% e Imiquimode 5% e a Terapia Fotodinâmica com MAL em seu trabalho de *cohort*. Os autores concluíram que o creme de 5-FU foi o mais efetivo em relação à redução

das lesões, além de gerar menor custo anual quando equiparado às demais terapêuticas propostas.

Por último, Jansen *et al.* (2020) desenvolveram um estudo prospectivo, multicêntrico, controlado e randomizado, contrastando os mesmos tratamentos de Van Rijsingen *et al.* (2016) e acrescentando o creme de mebutato de ingenol 0,015%. Eles chegaram à mesma conclusão dos autores supracitados, elegendo o creme de 5-Fluorouracila 5% a primeira opção terapêutica destinada à terapia de campo das CAs e à manutenção do seu efeito em até 12 meses de *follow-up*.

Ante o exposto, depreende-se que as terapias, de um modo geral, apresentam boa eficácia, a depender do objetivo que se deseja atingir com o tratamento. A 5-FU 5% é considerada a primeira escolha, segundo estudos, caso direcionada ao “campo de cancerização”. Porém a limitação da adesão a ela é frequente em razão da intensidade dos efeitos adversos, do tempo de tratamento e das condições socioeconômicas dos pacientes (STOCKFLETH *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

A presente dissertação caracteriza-se como uma pesquisa clínica intervencionista. Nela compararam-se dois dos tratamentos tópicos mais utilizados para Ceratose Actínica no Brasil, avaliando a eficácia, os efeitos adversos e o grau de adesão a eles.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Campos (FMC), sob o número 3.678.996, e aprovado mediante o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 17817019.5.00005244 em novembro de 2019 (Apêndice A).

A pesquisa foi conduzida no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, no período de novembro de 2019 a março de 2020. Foram incluídos 20 pacientes de ambos os sexos, de qualquer fototipo e idade, com diagnóstico clínico de cinco ou mais lesões de Ceratose Actínica em cada antebraço.

As pesquisadoras forneceram uma ficha individual aos participantes contendo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e planilhas para anotações das consultas e dos parâmetros avaliados antes e durante o tratamento proposto, bem como as informações subjetivas dos pacientes em relação aos sintomas durante o processo (Apêndice B).

Elas orientaram os pacientes a não fazerem uso de qualquer medicamento tópico na área tratada e a manterem rigorosamente o uso de protetor solar com FPS no mínimo 30 nas áreas expostas, com reaplicação a cada duas horas durante o dia.

Após avaliação clínica inicial, as lesões foram demarcadas, fotografadas (Apêndice C) e classificadas, quanto às características dermatoscópicas, em lesões

pigmentadas, liquenoides e não pigmentadas, sendo essas subclassificadas em graus I, II ou III.

Os medicamentos 5-Fluorouracila 5% (Efurix) e Imiquimode 5% (Ixium) em creme, foram fornecidos gratuitamente, sem nenhum custo adicional aos pacientes. A orientação dada a eles foi para lavagem dos antebraços com sabonete neutro e água abundante, seguida da secagem total dos membros. Após esse procedimento, eles deveriam aplicar uma camada fina do medicamento Efurix em todo o antebraço esquerdo no período da noite, repetindo pela manhã e seguir o mesmo procedimento com o Ixium no antebraço direito, porém somente a noite. Por fim deveriam aplicar o protetor solar FPS no mínimo 30 em toda área exposta pela manhã, com reaplicação a cada 2 horas.

O tratamento com o Efurix foi realizado todos os dias, durante um período de quatro semanas, enquanto com o Ixium, apenas duas vezes por semana, em dias não consecutivos, durante 16 semanas, conforme protocolo de uso dos medicamentos.

Nas primeiras quatro semanas, realizaram-se as avaliações semanalmente e, a seguir, novas avaliações foram realizadas nas semanas 6, 9, 12 e 16. Os critérios de avaliação utilizados foram a dermatoscopia das lesões, a presença de efeitos adversos – como eritema, edema, sangramento e exulceração –, graduados em uma escala de 0 a 4 de intensidade, e a presença ou não dos sintomas de dor e prurido.

As análises empreendidas são de natureza quantitativa e qualitativa, evidenciando o número das lesões, a classificação dermatoscópica, a intensidade dos efeitos adversos e a adesão ao tratamento comparada entre os membros e antes e ao final do processo no mesmo antebraço.

Os dados coletados nas fichas durante as avaliações foram anotados em uma planilha, e aplicaram-se os testes comparativos. No caso dos dados pareados (obtidos do mesmo antebraço, antes e ao final do uso do medicamento), utilizou-se o teste t. Quando comparados os antebraços com diferentes medicamentos, o teste qui-quadrado.

Os dados numéricos foram expressos como média e desvio padrão. Por outro lado, utilizaram-se porcentagem e frequência em relação às variáveis categóricas, nas quais valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

3.1 RISCOS

Alguns dos efeitos adversos a essas medicações incluem sensação de queimação, formação de crosta, dermatite alérgica de contato, eritema, vesículas, edema, erosão, hiperpigmentação, irritação, dor, fotossensibilidade, prurido, urticária e ulceração.

3.2 BENEFÍCIOS

Tratar com eficácia, minimizar a recorrência das lesões de Ceratose Actínica, assim como evitar a evolução para carcinoma, respeitando a qualidade de vida do usuário.

3.3 METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS

Em cada consulta de acompanhamento, avaliaram-se os participantes em relação às variáveis – que incluem grau das lesões, através da classificação dermatoscópica, número de lesões, efeitos adversos e tolerância – registradas em uma tabela de avaliação. Desse modo, os resultados foram comparados segundo seus valores numéricos e percentuais de regressão e/ou progressão.

3.4 DESFECHO PRIMÁRIO

Resposta clínica aos tratamentos propostos.

3.5 DESFECHO SECUNDÁRIO

Efeitos adversos durante o período do tratamento.

3.6 TAMANHO DA AMOSTRA

A princípio, a pesquisa contou com um total de 20 pacientes, mas somente 15 permaneceram até o final do estudo.

Os critérios de exclusão foram ausência nas consultas para avaliação e falha no seguimento, de acordo com os protocolos do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo dedicar-se-á às análises dos dados obtidos durante a pesquisa, com seus respectivos resultados e suas correlações com os trabalhos encontrados na literatura.

Ao analisar a amostra do estudo, elaborou-se uma análise comparativa das duas medicações utilizadas: o 5-FU 5% (Efurix) e o Imiquimode 5% (Ixium), conforme pontuado na Metodologia.

Na primeira análise, realizaram-se comparações entre o número de lesões de CA antes e ao final dos tratamentos com Efurix e Ixium, utilizando o teste t com dados pareados, e entre as porcentagens de redução do número das lesões com os medicamentos, por meio do teste qui-quadrado.

Na Tabela 1 estão apresentadas as médias do número de lesões de CA ao início e ao final dos tratamentos com Efurix e Ixium.

Tabela 1 – Médias dos números de lesões de Ceratose Actínica no início e ao final dos tratamentos com Efurix e Ixium e suas respectivas porcentagens de redução

Medicamento	Início	Final	P	Redução	P
Efurix	7,93 ± 1,71 a	2,87 ± 0,72 b	0,0004	62,76% A	0,1058
Ixium	8,80 ± 1,89 a	2,07 ± 0,58 b	0,0004	74,47% A	

*Médias seguidas por uma mesma letra, minúscula na horizontal (comparação entre início e final dos tratamentos) e maiúscula na vertical (comparação entre reduções nos dois medicamentos), não diferem significativamente entre si, ao nível de 5% de probabilidade, pelo teste t com dados pareados e pelo teste de qui-quadrado, respectivamente.

Fonte: elaboração própria (2021).

Conforme descrito na Tabela 1, houve, de fato, redução na média do número de lesões entre os períodos antes e após o fim dos tratamentos com Efurix e Ixium ($P < 0,05$). Portanto, no que se refere à redução das lesões com o uso dos dois medicamentos, não houve diferença expressiva. Embora tenha sido observada

maior porcentagem na diminuição das lesões depois do tratamento com Ixium, quando comparado ao Efurix, não existiu significância estatística ($P > 0,05$).

No que tange aos resultados das graduações dermatoscópicas das lesões de CA não pigmentadas antes e ao final dos tratamentos com Efurix e Ixium, elaborou-se a Tabela 2 para a apresentação dos dados, segundo o número de lesões de CA (N).

Tabela 2– Número de lesões de Ceratose Actínica não pigmentada de acordo com a classificação dermatoscópica e suas porcentagens de involução, regressão e/ou progressão após o tratamento com Efurix e Ixium

Classificação inicial	Medicamento	N	Classificação final				P
			0	I	II	III	
I	Efurix	9	66,7%	22,2%	11,1%	0,0%	0,5836
	Ixium	9	77,8%	22,2%	0,0%	0,0%	
II	Efurix	35	74,3%	17,1%	8,6%	0,0%	0,3465
	Ixium	41	58,5%	29,3%	12,2%	0,0%	
III	Efurix	11	45,5%	27,3%	27,3%	0,0%	0,8009
	Ixium	7	57,1%	14,3%	28,6%	0,0%	

Fonte: elaboração própria (2021).

Em relação ao estadiamento das lesões pela dermatoscopia, observou-se, tal como exposto na Tabela 2, que, das lesões classificadas com grau I, 77,8% regrediram com uso do Ixium. Já com a utilização de Efurix, evidenciou-se regressão em apenas 66,7%. Permaneceram inalterados 22,2% das lesões tanto em uso do Efurix quanto com Ixium. Não houve progressão das lesões em uso do Ixium, enquanto 11,1% delas evoluíram para grau II com uso do Efurix.

Nas lesões de grau II, identificou-se regressão total em 74,3% das submetidas ao uso do Efurix. Por outro lado, somente 58,5% com o uso do Ixium. Já 29,3% e 17,1% das lesões de CA involuíram para grau I com uso do Ixium e do Efurix, respectivamente. Permaneceram inalterados 12,2% das lesões em utilização do Ixium e 8,6%, do Efurix. Não foram registradas lesões que progrediram durante o tratamento.

Nas classificações iniciais com grau III, notou-se uma retração de 57,1% das lesões após emprego do Ixium e 45,5% do Efurix. Ademais 27,3% involuíram para grau I após uso deste e 14,3% com uso daquela medicação. Em 28,6% e 27,3% das

lesões, houve retrocesso para grau II com uso do Ixium e Efurix, nessa ordem. Nenhuma lesão permaneceu inalterada ou evoluiu para carcinoma.

Nesse cenário, o Efurix mostrou-se mais eficaz em regredir totalmente as lesões de grau II, ao passo que o Ixium, as lesões de graus I e III. Essa diferença, porém, não foi estatisticamente significativa a 5% de probabilidade ($P > 0,05$).

Na Tabela 3, é possível observar o número de lesões de CA pigmentada e ceratose liquenoide no início e ao fim do tratamento com ambas as medicações.

Tabela 3– Número de lesões de Ceratose Actínica pigmentada e Ceratose Actínica liquenoide no início e ao final do tratamento com Efurix e Ixium

Medicamento	Ceratose Actínica pigmentada		Ceratose liquenoide	
	Início	Final	Início	Final
Efurix	3	0	4	0
Ixium	2	0	8	1

Fonte: elaboração própria (2021).

Em síntese, no que respeita às outras classificações das Ceratoses Actínicas, destacou-se que as lesões de CA pigmentadas tratadas tanto com Efurix quanto com Ixium regrediram após o tratamento. As lesões de Ceratose Actínica liquenoide retrocederam totalmente com uso do Efurix, e apenas uma de oito lesões permaneceu após o tratamento com Ixium.

Na Tabela 4, é demonstrado o grau de eritema nas lesões de CA em uso de Efurix e Ixium no decorrer das semanas de tratamento.

Tabela 4– Grau de eritema nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium

Semana (S)	Medicamento	Grau				
		0	1	2	3	4
1	Efurix	40,0%	46,7%	6,7%	6,7%	-
	Ixium	46,7%	33,3%	20,0%	-	-
2	Efurix	6,7%	53,3%	26,7%	13,3%	-
	Ixium	6,7%	60,0%	33,3%	-	-
3	Efurix	-	26,7%	33,3%	40,0%	-
	Ixium	-	46,7%	33,3%	20,0%	-
4	Efurix	-	26,7%	20,0%	46,7%	6,7%
	Ixium	6,7%	46,7%	26,7%	20,0%	-
6	Ixium	6,7%	26,7%	33,3%	26,7%	6,7%
9	Ixium	6,7%	20,0%	46,7%	20,0%	6,7%
12	Ixium	13,3%	20,0%	46,7%	6,7%	13,3%
16	Ixium	46,7%	26,7%	26,7%	-	-

Fonte: elaboração própria (2021).

Em se tratando dos efeitos adversos, o eritema – abordado na Tabela 4 – destacou-se com maior frequência na segunda semana (S2), com 60% em uso do Ixium e 53,3% em uso do Efurix, caracterizado como de leve intensidade (grau 1). Pode-se observar uma piora do eritema a partir da terceira semana (S3), com uso do Efurix, chegando a uma frequência de 46,7% na S4, de intensidade moderada (grau 3) e 6,7% com maior gravidade (grau 4). Com o uso do Ixium, a maior intensidade de eritema (grau 4) ocorreu a partir da sexta semana (S6), alcançando sua maior frequência na S12 e reduzindo sua intensidade na S16.

A maior intensidade do eritema (grau 4) surgiu com a utilização do Ixium, a partir da quarta semana (S4), com frequência superior na S12.

Em continuação à análise de dados, na Tabela 5, ressalta-se o grau de edema nas lesões de CA em uso de Efurix e Ixium no decorrer das semanas de tratamento.

Tabela 5– Grau de edema nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium

Semana (S)	Medicamento	Grau				
		0	1	2	3	4
1	Efurix	93,3%	6,7%	-	-	-
	Ixium	100,0%	-	-	-	-
2	Efurix	93,3%	6,7%	-	-	-
	Ixium	100,0%	-	-	-	-
3	Efurix	46,7%	53,3%	-	-	-
	Ixium	53,3%	40,0%	6,7%	-	-
4	Efurix	80,0%	20,0%	-	-	-
	Ixium	80,0%	20,0%	-	-	-
6	Ixium	40,0%	53,3%	6,7%	-	-
9	Ixium	26,7%	46,7%	26,7%	-	-
12	Ixium	26,7%	53,3%	6,7%	13,3%	-
16	Ixium	66,7%	26,7%	6,7%	-	-

Fonte: elaboração própria (2021).

Constatou-se uma menor proporção de edema de leve intensidade (grau 1) em uso do Efurix, visto que sua maior frequência ocorreu na terceira semana (S3). Com o uso do Ixium, por sua vez, o edema manteve-se com maior intensidade (grau 3) até a 12^a semana (S12).

Já na Tabela 6, pode-se visualizar o grau de sangramento nas lesões de CA em uso de Efurix e Ixium no decorrer das semanas de tratamento.

Tabela 6– Grau de sangramento nas lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium

Semana (S)	Medicamento	Grau				
		0	1	2	3	4
1	Efurix	100,0%	-	-	-	-
	Ixium	100,0%	-	-	-	-
2	Efurix	100,0%	-	-	-	-
	Ixium	100,0%	-	-	-	-
3	Efurix	93,3%	6,7%	-	-	-
	Ixium	93,3%	6,7%	-	-	-
4	Efurix	100,0%	-	-	-	-
	Ixium	100,0%	-	-	-	-
6	Ixium	93,3%	-	6,7%	-	-
9	Ixium	100,0%	-	-	-	-
12	Ixium	100,0%	-	-	-	-
16	Ixium	100,0%	-	-	-	-

Fonte: elaboração própria (2021).

Cabe destacar que, no presente estudo, o sangramento foi um efeito adverso raro, observado apenas em 6,7% dos pacientes, sendo de leve intensidade (grau 1), na terceira semana (S3), com ambos os medicamentos, e mantido na sexta semana (S6), com uso do Ixium, porém, neste, com intensidade moderada.

Na Tabela 7, percebe-se o grau de exulceração das lesões de CA em uso de Efurix e Ixium no decorrer das semanas de tratamento.

Tabela 7– Grau de exulceração das lesões de Ceratose Actínica, em uma escala de 0 a 4, de acordo com as semanas de tratamento com Efurix e Ixium

Semana (S)	Medicamento	Grau				
		0	1	2	3	4
1	Efurix	80,0%	20,0%	-	-	-
	Ixium	86,7%	6,7%	6,7%	-	-
2	Efurix	26,7%	40,0%	26,7%	6,7%	-
	Ixium	33,3%	26,7%	33,3%	6,7%	-
3	Efurix	-	46,7%	40,0%	13,3%	-
	Ixium	33,3%	20,0%	20,0%	26,7%	-
4	Efurix	-	40,0%	13,3%	46,7%	-
	Ixium	13,3%	33,3%	20,0%	33,3%	-
6	Ixium	20,0%	40,0%	6,7%	26,7%	6,7%
9	Ixium	40,0%	20,0%	26,7%	13,3%	-
12	Ixium	33,3%	33,3%	20,0%	6,7%	6,7%
16	Ixium	60,0%	26,7%	13,3%	-	-

Fonte: elaboração própria (2021).

A exulceração foi evidente, com aumento da frequência a partir da terceira semana (S3), predominando com uso do Efurix e variando dos graus 1 a 3. Com a terapêutica com Ixium, ficou clara uma maior ocorrência na sexta semana (S6), contudo de leve intensidade (grau 1). A de maior intensidade (grau 4) permaneceu até a 12ª semana (S12), mas em uma menor frequência.

Na Tabela 8, notam-se os sintomas de dor e prurido nos pacientes em tratamento da CA com Efurix e Ixium.

Tabela 8– Porcentagem do número de pacientes que apresentaram sintomas de dor e prurido, conforme as semanas de tratamento das Ceratoses Actínicas com Efurix e Ixium

Semana (S)	Medicamento	Sintomas	
		Dor	Prurido
1	Efurix	0,0%	6,7%
	Ixium	0,0%	20,0%
2	Efurix	0,0%	20,0%
	Ixium	0,0%	20,0%
3	Efurix	0,0%	26,7%
	Ixium	0,0%	33,3%
4	Efurix	0,0%	26,7%
	Ixium	0,0%	13,3%
6	Ixium	6,7%	13,3%
9	Ixium	0,0%	26,7%
12	Ixium	0,0%	26,7%
16	Ixium	0,0%	0,0%

Fonte: elaboração própria (2021).

Depreende-se, por fim, da Tabela 8 que o sintoma mais relatado foi o prurido, evidenciado da primeira à 12ª semana. O pico de frequência ocorreu na terceira semana (S3), com uso do Ixium.

A maioria dos trabalhos encontrados na literatura comparando a eficácia da 5-FU 5% e do Imiquimode 5% apresenta avaliação e manutenção do efeito a longo prazo na prevenção de carcinomas cutâneos. Portanto, o presente estudo examinou a eficácia dos medicamentos relativa ao efeito primário na regressão ou na redução da graduação dermatoscópica das lesões de CA.

Não se verificou na pesquisa uma superioridade na eficácia do tratamento da Ceratose Actínica com Imiquimode (Ixium) em relação à 5-FU (Efurix), resultado que não corrobora três trabalhos encontrados na literatura (GUPTA; DAVEY; MCPHAIL, 2006; FLEMING *et al.*, 2017; HASHIM *et al.*, 2019).

Esta dissertação demonstrou uma eficácia na regressão total das lesões graus II e III em uso do Imiquimode de 57% e 58%, respectivamente, e em 77,8% das lesões grau I na classificação dermatoscópica. Tal achado expressa uma eficácia superior do Imiquimode quando comparado a uma revisão de literatura

realizada por Hadley, Derry e Moore (2006), na qual identificaram uma melhora total de 50% das lesões com uso do creme de Imiquimode 5% em relação ao placebo, porém somente com avaliação clínica, e não dermatoscópica.

Gupta *et al.* (2012), ao confrontarem a efetividade dos mesmos medicamentos analisados no presente trabalho, avaliando a melhora como efeito primário das lesões de CA, também não encontraram diferença significativa entre eles.

Por outro lado, Gupta e Paquet (2013) e Neugebauer *et al.* (2019) concordaram, constatando uma maior eficácia da 5-FU 5% sobre outros tratamentos para Ceratose Actínica, incluindo o Imiquimode 5% na prevenção de carcinomas. No entanto, no período de até dois anos de acompanhamento, não pode ser comparado ao presente estudo devido a diferentes *follow-ups*.

Do mesmo modo, evidenciou-se uma melhora total em mais de 50% das lesões de graus I e II, porém em menos da metade nas lesões grau III na classificação dermatoscópica, com uso da 5-FU. Isso ratifica os apontamentos de Askew *et al.* (2009) e Fleming *et al.* (2017). No que tange à contagem média do número de lesões, encontrou-se uma redução de 62,76% com uso do creme de 5-FU 5%, não corroborando com o mesmo estudo, que encontrou 80% de redução.

Van Rijnsingen *et al.* (2016) e Jansen *et al.* (2020) demonstraram em suas pesquisas uma superioridade do creme de 5-FU sobre o creme de Imiquimode 5% relativa à redução das lesões, o que não foi observado neste estudo.

Já no que se refere aos efeitos adversos e à adesão aos tratamentos com os cremes de 5-FU 5% e Imiquimode 5%, o presente trabalho vai ao encontro de Jansen *et al.* (2019), não mostrando diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Como não fora mantida a avaliação durante o pós-tratamento, não se pôde comparar com alguns estudos encontrados na literatura, que contavam com maior tempo de *follow-up*. Logo, observou-se que não há um consenso acerca do medicamento mais indicado para o tratamento das Ceratoses Actínicas. Todavia a concepção de se tratar toda a área acometida já é consagrada na prática médica.

Há, também, limitações nos estudos, de maneira geral, pelo fato de a avaliação ser, em parte, subjetiva e não mensurável, variando de acordo com as pessoas em tratamento e os profissionais envolvidos, além do pequeno número de

pacientes e do curto período de acompanhamento após o fim dos protocolos. Essa diversidade dos resultados das pesquisas se deve, pois, às diferenças metodológicas, aos objetivos, ao tempo de *follow-up* e à população estudada. A grande maioria avalia a resposta imediata na melhora das lesões após o tratamento, embora o objetivo principal dele seja impedir a evolução da CA a CQ.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ceratose Actínica é uma patologia frequente, de alto impacto na qualidade de vida do indivíduo afetado por ela e com potencial progressão para malignidade. Sendo assim, os dermatologistas devem estar atentos às modalidades terapêuticas disponíveis, de modo a avaliar e adaptar suas propostas segundo a realidade de cada paciente.

O fundamento na condução dos pacientes com Ceratose Actínica é aconselhá-los e conscientizá-los acerca da importância de um comportamento fotoprotetor. Para que isso ocorra, faz-se necessária uma redução da exposição aos raios ultravioleta, o uso diário e regular de proteção solar e visitas frequentes ao dermatologista. Ademais convém informá-los sobre a evolução e a cronicidade da doença e a necessidade de retratamentos, aumentando, assim, a adesão à proposta terapêutica.

Desse modo, uma estratégia efetiva no tratamento é fundamental para o prognóstico e a evolução da patologia, tornando imprescindível o alerta à população mais suscetível, a fim de mudar o risco a que é exposta. Tais ações contribuem para a redução da morbidade, dos custos associados e dos danos à aparência física, a ocorrerem em caso de necessidade cirúrgica dos tumores relacionados.

O processo da tomada de decisão terapêutica é desafiador para os profissionais da área. Portanto, deve ser realizada em comum acordo e de maneira individualizada conforme cada paciente. Cabe lembrar que a associação de técnicas e medicamentos constitui a melhor escolha. A análise do tempo de tratamento, a tolerabilidade e os custos embutidos também compõem o julgamento, que visa à adesão do paciente para que se atinja o objetivo esperado por ambas as partes.

5.1 CONCLUSÃO

Comparando-se os tratamentos com os cremes de 5-FU 5% (Efurix) e Imiquimode 5% (Ixium), não se verificou diferença significativa na eficácia e nos efeitos adversos, bem como na adesão aos tratamentos.

5.2 TRABALHOS FUTUROS

As opções terapêuticas continuam a se expandir com a evolução da indústria farmacêutica, com o desenvolvimento de drogas de maior eficácia clínica e menor tempo de tratamento e de recuperação pós-tratamento. Ainda assim, a associação de técnicas continua sendo a melhor escolha.

O futuro da Terapia Fotodinâmica é promissor, incluindo a descoberta de outros agentes fotossensibilizantes, como também de técnicas que permitam maior penetração dos fármacos na barreira cutânea. Dessa forma, potencializar-se-ão os efeitos desse procedimento tão eficaz no tratamento da Ceratose Actínica.

A proposta da prevenção oral com uso de retinoides e nicotinamida altera a evolução da patologia e melhora a qualidade de vida da população-alvo.

Ressalta-se, por fim, a necessidade de novos estudos com maior número de pacientes, visando ao acompanhamento em longo prazo, de modo a identificar a manutenção dos efeitos propostos pelas medicações estudadas na prevenção de tumores malignos.

REFERÊNCIAS

ABREU, E.; MARQUES, M. E. de A. Histologia da pele normal. *In*: JORGE, S. A.; DANTAS, S. R. P. E. **Abordagem multiprofissional do tratamento de feridas**. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 4, p. 17-29.

AKAY, B. N. *et al.* Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 163, n. 6, p. 1212-1217, 6 dez. 2010.

AMJADI, M.; MOSTAGHACI, B.; SITTI, M. Recent Advances in Skin Penetration Enhancers for Transdermal Gene and Drug Delivery. **Current Gene Therapy**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 1-8, 13 jul. 2017.

ANDERSON, R. R. Laser Medicine in Dermatology. **The Journal of Dermatology**, Tokio, v. 47, n. 12, p. 778-782, nov. 1996.

ANTUNES, A. A.; ANTUNES, A. P.; SILVA, P. V. Papel da criocirurgia no tratamento das neoplasias cutâneas do segmento cabeça e pescoço: análise de 1900 casos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 2, p. 112-115, abr. 2006.

ANWAR, J. *et al.* The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes. **Clinics In Dermatology**, New York, v. 22, n. 3, p. 189-196, maio 2004.

ASKEW, D. A. *et al.* Effectiveness of 5-Fluorouracil treatment for actinic keratosis: a systematic review of randomized controlled trials. **International Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 48, n. 5, p. 453-463, out. 2009.

AZULAY, D. R.; AZULAY, R. D. Neoplasias Cutâneas e Cistos: carcinogênese e dermatoses pré-cancerosas. *In*: AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; ABULAFIA, L. A. **Azulay-Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2017. cap. 51, p. 610-619.

BAVINCK, J. N. *et al.* Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-

controlled study. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 13, n. 8, p. 1933-1938, 1 ago. 1995.

BERKER, D. de *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 176, n. 1, p. 20-43, jan. 2017.

BERMAN, B. *et al.* Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. **Journal of Drugs in Dermatology**, New Yorque, v. 13, n. 6, p. 741-747, 1 jun. 2014.

BETTOLI, V.; ZAULI, S.; VIRGILI, A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. **Journal of Dermatological Treatment**, London, v. 34, n. 3, p. 235-237, 3 fev. 2013.

BLOOM, B. S. Laser-assisted drug delivery: beyond ablative devices. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 170, n. 6, p. 1217-1218, 19 jun. 2014.

BRAUN, S. A.; GERBER, P. A.; HEVEZI, P. A. Needling-Assisted Drug Delivery: Enhanced Response to Ingenol Mebutate After Microneedling. **Dermatologic Surgery**, Hagerstown, v. 43, n. 7, p. 978- 979, jul. 2017.

CANDI, E.; SCHMIDT, R.; MELINO, G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, New York, v. 6, n. 4, p. 328-340, 1 abr. 2005.

CARMENA-RAMÓN, R. *et al.* Queratosis actínica: nuevo concepto y actualización terapéutica. **Atención Primaria**, Barcelona, v. 49, n. 8, p. 492-497, out. 2017.

CATORZE, M. G. Laser: bases and use in dermatology. **Med. cután. Ibero-lat.-am, [S.l.]**, v. 37, n. 1, p. 5-27, fev. 2009.

ÇAYIRLI, M.; KÖSE, O.; DEMIRIZ, M. Dermatoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis regarding to grades of the lesions. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 27, n. 9, p. 1185-1187, set. 2013.

CHEN, A. C.; DAMIAN, D. L. Nicotinamide and the skin. **Australasian Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 55, p. 169-175. 2014.

CHEN, A. C.; *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. **New England of Medicine**, Waltham, v. 373, p. 1618-1626, 22 out. 2015.

CHETTY, P.; CHOI, F.; MITCHELL, T. Primary Care Review of Actinic Keratosis, and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. **Dermatology and Therapy**, Heidelberg, v. 5, p. 19-35, 3 fev. 2015.

CHOONTANOM, R. *et al.* Treatment of basal cell carcinoma of the eyelids with 5% topical imiquimod: a 3-year follow-up study. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, Netherlands, v. 245, p. 1217-1220, 8 mar. 2007.

CHRISTENSEN, L.; SUGGS, A.; BARON, E. Ultraviolet photobiology in dermatology. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, New York, v. 996, p. 89-104, 9 nov. 2017.

COCKERELL, C. J. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 42, n.1, p. 11-17, jan. 2000.

COCKERELL, C. J.; WHARTON, J. R. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). **Journal of Drugs of Dermatology**, Mumbai, v. 4, n. 4, p. 462-467, 1 jul. 2005.

COSTA, C. *et al.* How to treat actinic Keratosis? **Journal of Dermatological Case Reports**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 29-35, 30 jun. 2015.

COUSIN, F. *et al.* Expression of the pro-apoptotic caspase 3/CPP32 in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. **Journal of Cutaneous Pathology**, Hoboken, v. 27, n. 5, p. 235-241, maio. 2000.

CRISCIONE, V. D. *et al.* Actinic Keratosis: Natural History and Risk of Malignant Transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. **Cancer**, Philadelphia, v. 115, n. 11, p. 2523-2530, 1 jun. 2009.

DIASIO, R. B.; HARRIS, B. E. Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. **Clinical Pharmacokinetics**, Alabama, v. 16, p. 215-237, 1989.

DONNELLY, R. F. *et al.* Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. **Journal of Controlled Release**, Amsterdã, v. 129, n. 3, p. 154-162. 7 ago. 2008.

FILGUEIRA, A. L. *et al.* Fotodermatologia: Princípios da Fotodermatologia. *In*: AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; ABULAFIA, L. A. **Azulay-Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2017. cap. 75, p. 916-929.

FLEMING, P. *et al.* Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, Thousand Oaks, v. 21, n. 5, p. 408-417, 16 maio. 2017.

FROST, C. A.; GREEN, A. C. Epidemiology of solar keratoses. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 131, n. 4, p. 455-464, out. 1994.

FROST, C. A.; GREEN, A. C.; WILLIAMS, G. M.; The prevalence and determinants of solar keratosis at a subtropical latitude (Queensland- Australia). **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 139, n. 6, p. 1033-1039, 1 dez. 1998.

GEBAUER, K.; SHUMACK, S.; COWEN, P. S. J. Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 161, n. 4, p. 897-903, out. 2009.

GEISSE, J. K. *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 47, p. 390-398, set. 2002.

GIANNETTI, L. *et al.* Apoptosis: escaping strategies in human skin cancer. **Oncology Reports**, Athens, v. 11, n. 2, p. 401-405, 1 fev. 2004.

GOLDBERG, L. H.; JOSEPH, A. K.; TSCHEN, J. A. Proliferative actinic keratosis. **International Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 33, n. 5, p. 341-345, maio. 1994.

GOLDENBERG, G.; PERL, M. Actinic Keratoses: update on field therapy. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, West Chester, v. 7, n. 10, p. 28-31, out. 2014.

GUPTA, A. K.; BROWNE, M.; BLUHM, R. Imiquimod: a review. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, Thousand Oaks, v. 6, n. 6, p. 554-560, 1 nov. 2002.

GUPTA, A. K.; DAVEY, V.; MCPHAIL, H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, Thousand Oaks, v. 9, n. 5, p. 209-214, 2 mar. 2006.

GUPTA, A. K.; PAQUET, M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance non immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis; a follow-up on a Cochrane review. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 169, n. 2, p. 250-259, 19 mar. 2013.

GUPTA, A. K. *et al.* Interventions for actinic keratoses. **Cochrane Database Systematic Reviews**, Chichester, n. 12, p. 1-519, 12 dez. 2012.

HAAKE, A. R.; POLAKOWSKA, R. R. Cell death by apoptosis in epidermal biology. **Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 102, n. 2, p. 107-112, ago. 1993.

HADLEY, G.; DERRY, S.; MOORE, R. A. Imiquimod for Actinic Keratosis: systematic review and meta-analysis. **Journal of Investigative Dermatology**, London, v. 126, n. 6, p. 1251-1255, jun. 2006.

HAEDERSDAL, M. *et al.* Fractional CO2 laser - assisted drug delivery. **Lasers in Surgery and Medicine**, Wilmington, v. 42, n. 2, p. 113-122, 17 fev. 2010.

HASHIM, P. W. *et al.* Actinic keratosis: current therapies and insights into new treatment. **Journal of Drugs in Dermatology: JDD, [S.I.]**, v. 18, n. 5, p. 161-166, 1 maio. 2019.

HOLMES, C. *et al.* Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation, and treatment. **Australasian Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 48, n. 2, p. 67-76, maio. 2007.

HUERTA-BROGERAS, M. *et al.* Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. **Archives of Dermatology**, [S.l.], v. 148, p. 1159-1164, 2012.

HURWITZ, D. J.; PINCUS, L.; KUPPER, T. S. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. **Archives of Dermatology**, [S.l.], v. 139, n. 10, p. 1347-1350, out. 2003.

IANHEZ, M. *et al.* Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 585-593, ago. 2013.

ISSA, M. C. A.; MANELA-AZULAY, M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 501-511, ago. 2010.

JANSEN, M. H. E. *et al.* Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 380, n. 10, p. 935-946, 7 mar. 2019.

JANSEN, M. H. E. *et al.* A trial - based cost - effectiveness analysis of topical 5 - fluorouracil vs. imiquimod vs. ingenol mebutate vs. methyl aminolaevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 183, n. 4, p. 738-744, 19 fev. 2020.

JORIZZO, J.; WEISS, J.; VAMVAKIAS, G. One-week treatment with 0,5% fluorouracil cream prior to cryosurgery in patients with actinic keratosis: a double-blind, vehicle- controlled, long-term study. **Journal of Drugs in Dermatology**, Mumbai, v. 5, n. 2, p. 133-139, 1 fev. 2006.

JUHASZ, M. L. W.; LEVIN, M. K.; MARMUR, E. S. The Two Faces of Fractionated Photodynamic Therapy: Increasing Efficacy With Light Fractionation or Adjuvant Use of Fractional Laser Technology. **Journal of Drugs in Dermatology**, Mumbai, v. 15, n. 11, p. 1324-1328, 1 nov. 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2013. cap. 18, p. 359-370.

KALKA, K.; MERK, H.; MUKHTAR, H. Photodynamic therapy in dermatology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 42, n. 3, p. 389-413, mar. 2000.

KANITAKIS, J. Anatomy histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European Journal of Dermatology**, Dorset, v. 12, n. 4, p. 390-401, jul./ago. 2002.

KNIP, M. *et al.* Safety of high-dose nicotinamide: a review. **Diabetologia**, Heidelberg, v. 43, p. 1337-1345, out. 2000.

KO, C. J. Actinic keratosis: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 28, n. 3, p. 249-253, maio. 2010.

KRAWTSCHENKO, N. *et al.* A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 157, n. 2, p. 34-40, 7 dez. 2007.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H. W. Photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 52, n. 6, p. 937-958, jun. 2005.

KURWA, H. A.; BARLOW, R. J. The role of photodynamic therapy in dermatology. **Clinical and Experimental Dermatology**, Hoboken, v. 24, n. 3, p. 143-148, 1 maio. 1999.

LEE, J. H. *et al.* Dermoscopic features of actinic keratosis and follow-up with dermoscopy: a pilot study. **The Journal of Dermatology**, Tokio, v. 41, n. 6, p. 487-493, jun. 2014.

LIU, H. *et al.* Investigation into the potential of low frequency ultrasound facilitated topical delivery of Cyclosporin A. **International Journal of Pharmaceutics**, Berkeley, v. 326, n. 1-2, p. 32-38, dez. 2006.

LIU, A. *et al.* Pulsed dye laser and pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy in the treatment of dermatologic disorders. **Dermatologic Surgery**, Hagerstown, v. 38, n. 3, p. 351-366, 2012.

MACEDO, E. M. S.; CARNEIRO, R. C.; MATAYOSHI, S. New approach to periorcular basal cell carcinoma treatment: imiquimod. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 6, p. 411-17, dez. 2007.

MALLIDI, S. *et al.* Beyond the Barriers of Light Penetration: Strategies, Perspectives and Possibilities for Photodynamic 84 Therapy. **Theranostics**, Sydney, v. 6, n. 13, p. 2458-2487, 23 out. 2016.

MARROT, L., MEUNIER, J.R. Skin DNA photodamage and its biological consequences. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 58, n. 5, p. S139-S148, maio. 2008.

MARTIN, G.; SWANSON, N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 68, n. 1, p. S39-S48, 1 jan. 2013.

MICALI, G. *et al.* Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. pharmacology. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 70, n. 6, p. 965-965, jun. 2014.

MIKOLAJEWSKA, P. *et al.* Microneedle pretreatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 27, n. 10, p. 2213-2220, 31 jul. 2010.

MIRZA, B.; De' AMBROSIS, B. Treatment of facial superficial basal cell carcinomas with imiquimod 5% cream. **Clinical and Experimental Dermatology**, Hoboken, v. 28, n. 1, p. 16-18, nov. 2003.

MORDON, S.; MICHAUD, T. Théorie des lasers et des lampes. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, Issy Less Moulineaux, v. 136, n. 6, p. S306-S310, out. 2009.

MORIARTY, M. *et al.* Etretnate in treatment of actinic keratosis: a double-blind crossover study. **The Lancet**, Edinburgh, v. 319, n. 8268, p. 364-365, 13 fev. 1982.

MOSCARELLA, E. *et al.* Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratosis: a morphological study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 29, n. 2, p. 307-314, fev. 2015.

NEUGEBAUER, R. *et al.* A real-world, community-based cohort study comparing the effectiveness of topical fluorouracil vs. topical imiquimod for the treatment of actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 78, n. 4, p. 710-716, abr. 2018.

NEUGEBAUER, R. *et al.* Comparative effectiveness of treatment of actinic keratosis with topical fluorouracil and imiquimod in the prevention of keratinocyte carcinoma: a cohort study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 80, n. 4, p. 998-1005, 1 abr. 2019.

OIKARINEN, A.; PELTONEN, J.; KALLIOINEN, M. Ultraviolet radiation in skin aging and carcinogenesis: the role of retinoids for treatment and prevention. **Annals of Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 497-505, 1991.

OLIVEIRA, E. C. V. de *et al.* Actinic keratosis - review for clinical practice. **International Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 58, n. 4, p. 400-407, abr. 2019.

OLSEN, E. A. *et al.* A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 24, n. 5, p. 738-743, maio. 1991.

PEREIRA, T. A.; RAMOS, D. N.; LOPEZ, R. F. V. Hydrogel increases localized transport regions and skin permeability during low frequency ultrasound treatment. **Scientific Reports**, New York, v. 7, p. 1-10, 13 mar. 2017.

PIRES, M. T. F.; NOGUEIRA, L. R.; ISSA, M. C.A. Transepidermal Drug Delivery and Photodynamic Therapy. *In*: ISSA, M. C. A.; TAMURA, B. Lasers, Lights and Other Technologies. **Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology**, New York: Springer International Publishing, 2016. p. 1-13.

PIRES, M. T. F. **Terapia fotodinâmica com metilaminolevulinato no tratamento das ceratoses actínicas**: estudo clínico comparativo entre as técnicas convencional e associada ao laser de CO2 e ultrassom de impacto com período de incubação

reduzido. 2019. 96 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

PITT, W. G.; HUSSEINI, G. A.; STAPLES, B. J. Ultrasonic Drug Delivery – a general review. **Expert Opinion on Drug Delivery**, Australia, v. 1, n. 1, p. 37-56, nov. 2004.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. **Nature Biotechnology**, London, v. 26, p. 1261-1268, 7 nov. 2008.

PRINCE, G. T. *et al.* Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease. **International Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 57, n. 10, p. 1259-1264, out. 2018.

RAULIN, C.; GREVE, B.; GREMA, H. IPL technology: a review. **Lasers in Surgery and Medicine**, Wilmington, v. 32, n. 2, p. 78-87. fev. 2003.

REINEHR, C. P. H. **Ceratoses actínicas**: padrões dermatoscópicos encontrados nas lesões extra faciais. 2016. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

REINEHR, C. P. H.; BAKOS, R. M. Actinic keratosis: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 94, n. 6, p. 637-657, 17 nov. 2019.

RIVITTI, E. A. Afecções Epiteliais Pré-Malignas e Tumores Intraepidérmicos. *In*: RIVITTI, E. A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018b. cap. 73, p. 1153.

RIVITTI, E. A. Pele normal: Anatomia e Fisiologia. *In*: RIVITTI, E. A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018a. cap. 1, p. 1-32.

RKEIN, A. M.; OZOG, D. M. Photodynamic therapy. **Dermatologic Clinic**, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 415-425, jul. 2014.

ROSEN, R. H.; GUPTA, A. K.; TYRING, S. K. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 66, n. 3, p. 486-493, 1 mar. 2012.

ROSEN, T.; LEBWOHL, M. G. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, n. 68, n. 1, p. 2-9, jan. 2013.

RÖWERT-HUBER, J. *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 156, n. 3, p. 8-12, maio. 2007.

RUELA, A. L. M. *et al.* Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 527-544, set. 2016.

SCHMITT, J. V.; MIOT, H. A. Actinic Keratosis: a clinical and epidemiological revision. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, p. 425-434, jun. 2012.

SCHMITZ, L. *et al.* Actinic keratosis: 87 correlation between clinical and histological classification systems. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 30, p. 1303-1307, 2016.

SCHMITZ, L. *et al.* Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferation actinic keratoses. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 180, n. 4, p. 916-921, abr. 2019.

SCHÖN, M. P.; SCHÖN, M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. **Apoptosis**, Heidelberg, v. 9, n. 3, p. 291-298, 2004.

SCHULZE, H. J. *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 152, n. 5, p. 939-947, maio. 2005.

SIVAMANI, R. K.; LIEPMANN, D.; MAIBACH, H. I. Microneedles and transdermal applications. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 19-25, jan. 2007.

SLAUGHTER, D. P.; SOUTHWICK, H. W.; SMEJKAL, W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. **Cancer**, Philadelphia, v. 6, n. 5, p. 963-968, set. 1953.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Classificação dos fototipos de pele. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**. 2022. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/cuidados/classificacao-dos-fototipos-de-pele/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

SODRÉ, C. T.; AZULAY, D. R.; AZULAY, R. D. Fundamentos da Dermatologia: a pele/ função, estrutura, fisiologia e embriologia. *In*: AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; ABULAFIA, L. A. **Azulay-Dermatologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2017. cap. 1, p. 2-22.

SOLEYMANI, T.; ABROUK, M.; KELLY, K. M. An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. **Dermatologic Surgery**, Hagerstown, v. 43, n. 5, p. 615-624, maio. 2017.

STEEB, T.; HEPPT, M. V.; BERKING, C. Cash is king: the balance of costs and effectiveness of treatments for actinic keratosis. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 183, n. 4, p. 603-613, abr. 2020.

STEEB, T. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions for Actinic Keratosis from Post-Marketing Surveillance Trials. **Journal of Clinical Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 7, p. 2253-2267, 15 jul. 2020.

STOCKFLETH, E. *et al.* Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 29, n. 2, p. 298-306, fev. 2015.

STOCKFLETH, E.; SIBBRING, G. C.; ALARCON, I. New Topical Treatment for Actinic Keratosis: A Systematic Review. **Acta Dermato-Venereologica**, Johannesgatan, v. 96, n. 1, p. 17-22, 12 jan. 2016.

STOCKFLETH, E. The importance of treating the field in actinic keratosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 31, n. 2, p. 8-11, 31 mar. 2017.

SULLIVAN, T. P. *et al.* Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. **Dermatologic Surgery**, Hagerstown, v. 29, n. 12, p. 1181-1186, dez. 2003.

TANAKA, M.; SAWADA, M.; KOBAYASHI, K. Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. **The Journal of Dermatology**, Tokio, v. 38, n. 1, p. 53-58, jan. 2011.

TEBCHERANI, A. J. Histologia Básica Cutânea. *In*: MALAGUTTI, W.; KAKIHARA, C. T. **Curativos, Estomia e Dermatologia: uma abordagem multiprofissional**. 2. ed. São Paulo: Martinari, 2011. p. 25.

THAI, K-E. *et al.* A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. **International Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 43, n. 9, p. 687-692, 7 set. 2004.

TOREZAN, L.; NIWA, M. A. B.; FESTA-NETO, C. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, p. 445-459, set. 2009.

TOREZAN, L. A. R.; FESTA-NETO, C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 5, p. 775-786, out. 2013.

ULRICH, C. *et al.* Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 161, n. 3, p. 78-84, nov. 2009.

VAN LAETHEM, A. *et al.* The sunburn cell: regulation of death and survival of the keratinocyte. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [S.l.], v. 37, n. 8, p. 1547-1553, ago. 2005.

VAN RIJSINGEN, M. C. J. *et al.* Real-life data on patient characteristics, cost and effectiveness of field-directed treatment for actinic keratosis: an observational study. **Acta Dermato-Venereologica**, Johannesgatan, v. 96, n. 3, p. 346-350, mar. 2016.

WEINSTOCK, M. A. *et al.* Chemoprevention of Basal and Squamous Cell Carcinoma with a Single Course of Fluorouracil, 5%, Cream: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Dermatology**, Chicago, v. 154, n. 2, p. 167-174, 1 fev. 2018.

WERNER, R. N. *et al.* Evidence-and-consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Hoboken, v. 29, n. 11, p. 2069-2079, 14 set. 2015.

WIEGELL, S. R.; STENDER, I. M.; Na, R.; WULF, H. C. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methyl ester on tape-stripped normal skin. **Archives of Dermatology**, [S.l.], v. 139, n. 9, p. 1173-1177, set. 2003.

WONG, R. *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, Oxford, v. 25, p. 92-98, 2016.

YANTSOS, V. A. *et al.* Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 3-14, 1 mar. 1999.

YIASEMIDES, E. *et al.* Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 30, n. 1, p. 101-110, jan. 2009.

ZALAUDEK, I. *et al.* Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 53, n. 6, p. 1071-1074, dez. 2005.

ZALAUDEK, I. *et al.* Dermoscopy of facial non pigmented actinic keratosis. **British Journal of Dermatology**, Hoboken, v. 155, p. 951-956, abr. 2006.

ZALAUDEK, I. *et al.* How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Saint Louis, v. 63, p. 361-374, set. 2010.

ZALAUDEK, I. *et al.* Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 32, n. 1, p. 80-87, jan./fev. 2014.

ZALAUDEK, I.; ARGENZIANO, G. Dermoscopy of Actinic Keratosis, Intraepidermal Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. **Current Problems in Dermatology**, Allschwilerstr, v. 46, p. 70-76, 2015.

APÊNDICE A - CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO DE APRECIÇÃO ÉTICA

FACULDADE DE MEDICINA DE
CAMPOS/FUNDAÇÃO
BENEDITO PEREIRA NUNES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo comparativo entre Imiquimode e 5-fluorouracila no tratamento da ceratose actínica.

Pesquisador: ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE ARAUJO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17817019.5.0000.5244

Instituição Proponente: Hospital Escola Álvaro Alvim

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.678.996

Apresentação do Projeto:

Projeto apresenta delineamento adequado e capaz de responder os objetivos da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo claro e preciso que se insere adequadamente no desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Alguns dos efeitos adversos dessas medicações incluem sensação de queimação, formação de crosta, dermatite alérgica de contato, eritema, vesiculação, erosão, hiperpigmentação, irritação, dor, fotossensibilidade, prurido, urticária e ulceração.

Benefícios:

Tratar com eficácia, minimizar recorrência das lesões, dificultar o desenvolvimento de carcinoma espinocelular respeitando a qualidade de vida do usuário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As solicitações foram plenamente atendidas.

Foi solicitado a descrição de forma detalhada das reações adversas que ambas as medicações podem causar, inclusive as raras, no TCLE e o contato do pesquisador principal, que foram incluídos no TCLE encaminhado.

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2964

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
CAMPOS/FUNDAÇÃO
BENEDITO PEREIRA NUNES



Continuação do Parecer: 3.678.996

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão adequados.

Recomendações:

Nenhum comentário ou consideração a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Como resultado desta análise e com base nas Resoluções CNS nº 466/12 e 510 / 2016 o projeto de pesquisa foi aprovado por seus próprios fundamentos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer mantido.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1395164.pdf	02/09/2019 13:07:13		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTO.doc	02/09/2019 13:06:15	ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE ARAUJO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.docx	02/09/2019 13:04:54	ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE	Aceito
Brochura Pesquisa	PESQUISAIXIUMEFURIX.docx	21/07/2019 10:46:43	ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoassinada.pdf	21/07/2019 09:36:18	ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	21/07/2019 09:30:49	ANA CAROLINA GALVAO DOS SANTOS DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2964

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
CAMPOS/FUNDAÇÃO
BENEDITO PEREIRA NUNES



Continuação do Parecer: 3.678.996

CAMPOS DOS GOYTACAZES, 02 de Novembro de 2019

Assinado por:
ISRAEL NUNES ALECRIN
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Dr. Alberto Torres, 217

Bairro: Centro

CEP: 28.035-580

UF: RJ

Município: CAMPOS DOS GOYTACAZES

Telefone: (22)2101-2964

Fax: (22)2101-2929

E-mail: cepfmc@fmc.br

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado (a) Paciente,

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) à participar da pesquisa “Estudo comparativo entre Imiquimode e 5 Fluoruracila no tratamento da Ceratose Actínica” que tem por objetivo comparar o uso dos tratamentos tópicos com Efurix (Fluoruracila 5%) e Ixium (Imiquimode) no tratamento de ceratose actínica. A literatura científica diz que tanto a Fluoruracila a 5% quanto o Imiquimode tópico são eficazes e seguros. Os dois medicamentos são autorizados pela ANVISA para uso no Brasil. Entretanto, ambos podem apresentar efeitos adversos, assim como qualquer outra medicação. Alguns dos efeitos adversos dessas medicações incluem sensação de queimação, formação de crosta, dermatite alérgica de contato, vermelhidão, surgimento de bolhas, erosão, escurecimento da pele, irritação, dor, sensibilidade à luz, coceira, urticária e ulceração.

No caso de aceitar participar da pesquisa receberá gratuitamente as duas medicações, portanto não haverá nenhum custo, e os aplicará nas lesões conforme orientação médica. Uma vez na semana comparecerá às consultas quando lhe será solicitado a relatar as suas observações quanto ao uso delas. Na consulta, as médicas avaliarão suas lesões quanto ao número e grau e vocês irão relatar a presença ou não de algum efeito adverso. Este estudo será realizado pelas Dras. Ana Paula Moura de Almeida, Ana Carolina Galvão dos Santos de Araújo e Juliana Barroso de Menezes Miotto. Incluirá pacientes que apresentam Ceratose Actínica, lesões consideradas pré-cancerígenas e que necessitam tratamento seguro e eficaz para evitar o desenvolvimento de carcinoma espinocelular. Esta pesquisa não exige nenhum exame adicional ou tratamento além do procedimento regular normalmente prescrito pelo seu médico.

Em caso de qualquer desconforto provocado pelas medicações o(a) senhor (a) receberá atendimento pelas médicas responsáveis pela pesquisa no ambulatório de Dermatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, na sala 5 no período da manhã entre 8h e 12h, podendo também entrar em contato com as pesquisadoras no seguinte número (22) 27230379. Caso não aceite participar nenhuma alteração acontecerá em relação ao seu tratamento em consultas. Da mesma forma, poderá solicitar sua

exclusão da pesquisa quando desejar sem que nenhuma punição ou perda dos direitos ao seu tratamento lhe seja infringida.

As condições deste estudo garantem confidencialidade total e sigilo médico. As informações coletadas são estritamente confidenciais. Os dados oferecidos pelos pacientes voluntários serão analisados ao final e representarão a totalidade dos participantes e, portanto, não permitirão a identificação de qualquer pessoa em particular. Nenhum dado individual será disponibilizado em nenhum momento. Você tem o direito de requisitar o acesso a ou a retificação dos seus dados pessoais aos responsáveis pelo estudo a qualquer momento. No tocante aos dados de natureza médica você pode exercer esse direito no contato com o seu médico.

Agradecemos o seu interesse e a sua compreensão e pedimos que assine as duas vias deste documento, uma das quais lhe será entregue.

1- Assinatura do voluntário do estudo

2- Assinatura do médico responsável

APÊNDICE C - LESÕES FORAM DEMARCADAS, FOTOGRAFADAS

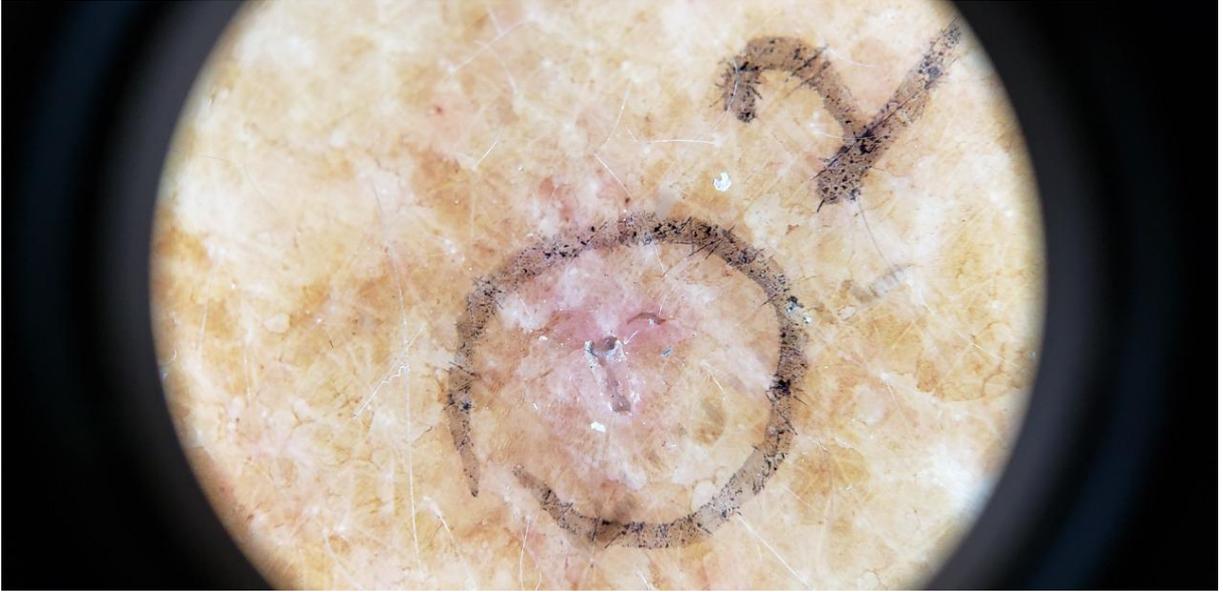
Antebraço esquerdo antes do uso de Efurix



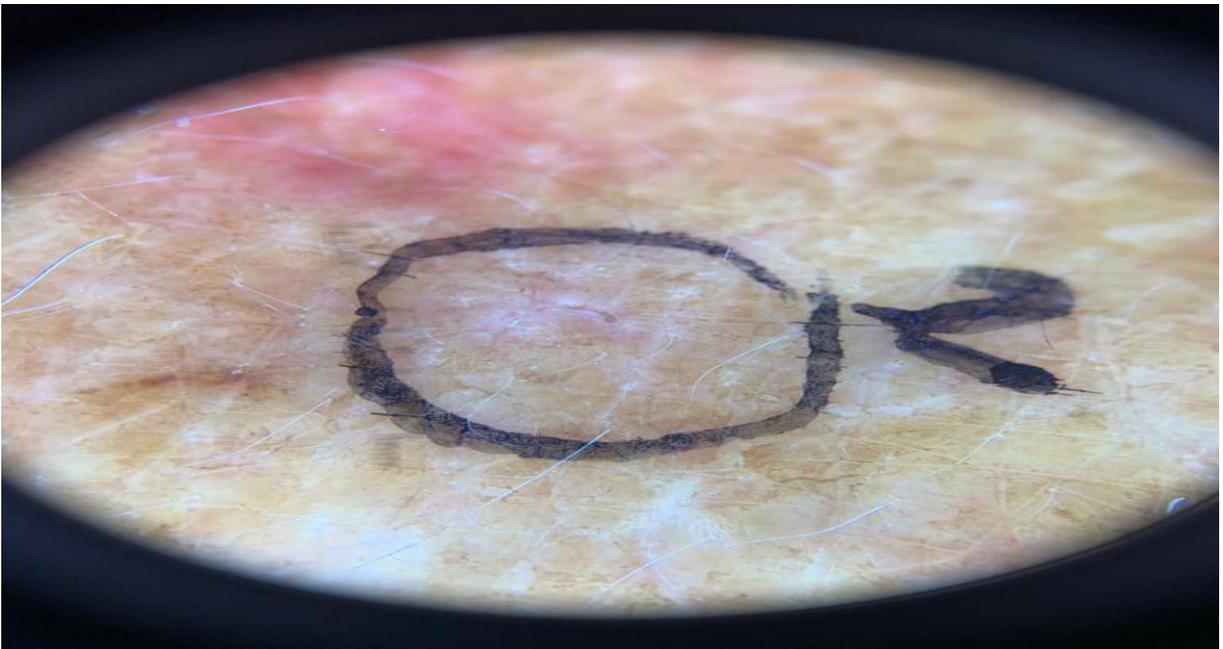
Antebraço esquerdo após o uso de Efurix



Lesão antes do uso do Efurix



Lesão após uso do Efurix



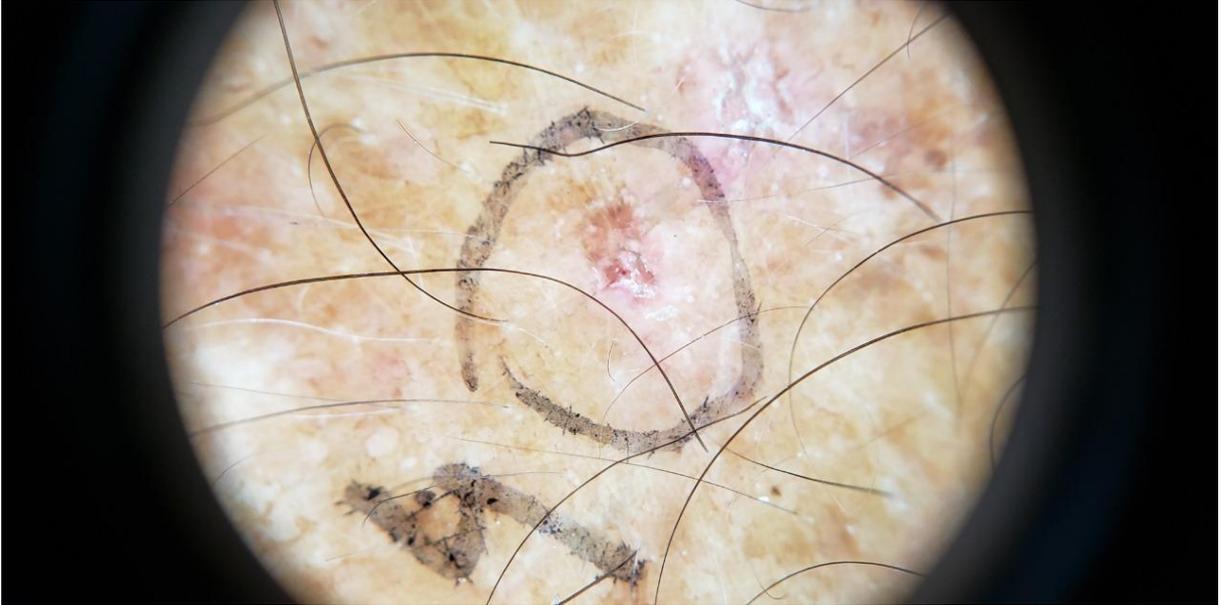
Antebraço direito antes do uso do Ixium



Antebraço direito após uso do Ixium



Lesão antes do uso do Ixium



Lesão após uso do Ixium

