



Universidade Federal do Amazonas

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Departamento de Apoio à Pesquisa

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC

**“TRATAMENTO DE CERATOSE ACTÍNICA COM 5-FLUORACIL E IMIQUIMOD:
COMPARAÇÃO CLÍNICA E HISTOLÓGICA”**

Manaus, 15 de junho de 2012



Universidade Federal do Amazonas
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Departamento de Apoio à Pesquisa
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC

**“TRATAMENTO DE CERATOSE ACTÍNICA COM 5-FLUORACIL E IMIQUIMOD:
COMPARAÇÃO CLÍNICA E HISTOLÓGICA”**

Trabalho organizado pela Acadêmica
Bruna Barbosa de Oliveira sob
orientação da Prof^a Mestre. Patrícia
Bandeira de Melo Akel.

Manaus, 15 de julho de 2013

Sumário

1- Projeto de Pesquisa.....	4
1.1 Título do Projeto.....	4
1.2 Pesquisador responsável.....	4
1.3 Pesquisadores participantes.....	4
1.4 Endereço para contato com o pesquisador responsável.....	4
1.5 Endereço para contato com pesquisador participante da equipe.....	4
1.6 Período de execução do projeto.....	4
2- Resumo.....	5
3- Introdução.....	5
4- Justificativa.....	6
5- Objetivos.....	8
5.1 Objetivo Geral.....	8
5.2 Objetivos Específicos.....	8
6 - Metodologia.....	8
6.1. Casuística.....	8
a. Critérios de inclusão.....	8
b. Critérios de exclusão.....	9
6.2. Desenho do estudo.....	9
6.3. Etapas do estudo.....	9
6.4. Coleta dos dados.....	9
6.5 Descrição do lugar do estudo.....	10
6.6 Descrição da população do estudo.....	10
6.7 Cálculo amostral.....	10
6.8 Critérios para suspensão da pesquisa.....	10
6.9 Do uso e destinação dos dados coletados e dos resultados da pesquisa.....	10
6.10 Análise dos riscos e benefícios.....	10
6.11 Análise estatística.....	10
7 - Resultados.....	13
8- Discussão.....	14
9- Referências Bibliográficas.....	14

1. Projeto de Pesquisa

1.1 Título do Projeto

“Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica

1.2 Pesquisador responsável

Prof^ª. Patrícia Bandeira de Melo Akel.
Departamento de Saúde Coletiva – UFAM
CRM-AM 2085
CPF:27507246272

1.3 Pesquisadores participantes

Bruna Barbosa de Oliveira – Discente Bolsista
Rebeca Bandeira de Melo Cavalcante – Colaboradora

1.4 Endereço para contato com o pesquisador responsável

Rua Afonso Pena, 1053. Centro. CEP 69020-160. Manaus/AM.
e-mail: contato@dermatoclinica.med.br

1.5 Endereço para contato com pesquisador participante da equipe

Rua da Prosperidade, nº635, Compensa II
e-mail: bruna_8123@yahoo.com.br

1.6 Período de execução do projeto

Data de início: 01/08/2012

Data de término: 31/07/2013

2. Resumo

As ceratoses actínicas são os neoplasmas cutâneos mais comuns e possuem correlação direta com carcinomas espinocelulares e com câncer de pele com potencial para metástases. Foram incluídos 18 pacientes: 8 no Efurix e 10 no Imiquimod. Clinicamente o Efuriz apresentou melhor resposta e maior satisfação dos paciente, entretanto não foi possível realizar a análise histológica de qual das duas drogas é mais eficaz. O estudo foi realizado de agosto de 2012 a julho de 2013 no Ambulatório Araújo Lima.

3. Introdução

A ceratose actínica (CA), solar ou, impropriamente, senil, é lesão pré-maligna frequente, que ocorre em áreas expostas à luz solar, em pessoas idosas ou adultas de meia-idade e pele clara, sendo seu aparecimento dependente da exposição à radiação ultravioleta. (Azulay, 2004)

As lesões têm curso crônico. Em geral, são múltiplas, caracterizam-se por pequenas lesões (alguns milímetros a pouco mais de 2 centímetros de diâmetro), muitas vezes podem apresentar-se discretamente salientes, de coloração acastanhada ou eritematosas, com superfície áspera ao tato; às vezes, o aspecto é de lesão atrófica e eritematosa com descamação. (Azulay, 2004)

O aparecimento de halo eritematoso, mesmo nas lesões pequenas, e de infiltração na base podem indicar transformação carcinomatosa. (McIntyre, 2007)

A histopatologia mostra hiperqueratose e paraqueratose, com áreas de atrofia e acantose na camada malphigiana. As células malphigianas mais profundas apresentam atipias com disposição desordenada, porém, com a camada basal intacta. (Azulay, 2004)

As CAs (ceratoses actínicas) podem ser tratadas por razões cosméticas ou alívio dos sintomas associados, mas a principal razão para o tratamento é a prevenção de carcinomas espinocelulares. (McIntyre, 2007)

A abordagem medicamentosa possui a vantagem de poder tratar grandes áreas com várias lesões, mas em geral esta forma de tratamento é prolongada, exigindo várias sessões que podem ser desconfortáveis para o paciente. Atualmente, existem 4 medicações principais que podem ser aplicadas ao tratamento da CA: 5-fluorouracil (5-FU), creme de Imiquimode a 5%, diclofenaco gel, e Terapia Fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico. (Spence, 2005)

O imiquimod 5% creme é um tratamento tópico, modificador da resposta imune, com aprovação para o tratamento da CA. (Stockfleth, 2008)

As taxas de resposta do imiquimod variam em torno de 80% (cura clínica total), com taxa de recorrência de 10% em 1 ano e 20% em dois anos. (Stockfleth, 2007)

O 5-fluoracil (5-FU) tem sido utilizado com sucesso no tratamento de lesões pré-malignas de pele e mucosas. Droga citostática de ação anti-metabólica, inibe a formação de DNA, com potencial de toxicidade seletiva para o epitélio displásico. (Schellini *et al*, 2000)

O 5-fluorouracil é um quimioterápico do grupo dos antimetabólitos que interfere na síntese de DNA e RNA por inibição enzimática. É comumente utilizado pela via parenteral, também sendo descrita a utilização local como pomada ou injeção intratumoral. (Lanore, 2004)

. O custo da terapia com 5-fluorouracil tópico é relativamente baixo e esse quimioterápico apresenta baixa toxicidade inespecífica, provocando apenas mielotoxicidade discreta. (Patel *et al*, 2006)

4. Justificativa

4.1 Definição e epidemiologia

Resultado do acúmulo de radiação ultravioleta na pele, as Ceratoses Actínicas (CAs) são lesões epiteliais pré malignas que podem resultar em câncer de pele. (Stuart, 2000)

As Ceratoses Actínicas apresentam um estágio precoce de um *continuum* que leva de carcinoma *in situ* até Carcinoma Espinocelular invasivo(CECs). Existem relatos de que 82% dos CECs invasivos se originem em uma lesão ou contíguos a uma lesão de CA. Entretanto, a maioria das ceratoses actínicas são se transformam em CECs invasivos. (Stockfleth, 2008)

As CAs estão em 4º lugar entre as doenças mais frequentemente encontradas nas consultas dermatológicas, de acordo do Censo da Sociedade Brasileira de Dermatologia de 2006, correspondendo a 5,1% do total de pacientes atendidos em todo o país, ressaltando que o número de novos casos corresponde a 35,8% desse total, sendo o restante considerado retorno. (SBD, 2006)

Numerosos estudos têm tentado estimar a verdadeira prevalência de CA na população em geral, com taxas de prevalência e incidência variadas. Alguns estudos evidenciam a prevalência geral das ceratoses actínicas entre 11-25% e até 60% em indivíduos acima de 40 anos no hemisfério sul. (Stockfleth, 2006 e Memon, 2000)

A manifestação da doença ocorre, principalmente, na idade adulta: na faixa etária de 40 a 64 anos, ocupa o terceiro lugar na prevalência; já acima dos 65 anos aparece como a doença mais comum na população estudada, seguida pelo Carcinoma Basocelular. Nessa faixa etária destaca-se em sexto lugar o Carcinoma Espinocelular (CEC), um câncer de pele altamente invasivo, que provoca metástases e tem como fator de risco as CAs. (SBD, 2006)

Ceratoses actínicas são extremamente comum entre pessoas de pele clara, especialmente em áreas do país ou do mundo com alta insolação. (Geada, 2000)

4.2 Diagnóstico

Webber (2009) relata que a maioria das CAs são diagnosticadas clinicamente, entretanto há uma alta taxa de variabilidade inter-observador, necessitando de biópsia da pele para o correto diagnóstico e exclusão de outras patologias de aspecto semelhante, que podem ter conseqüências deletérias e custosas, como o carcinoma espinocelular. Sendo, portanto, a histologia o exame padrão-ouro da ceratose actínica.

4.3 Quadro clínico

As ceratoses actínicas são pápulas ou placas escamosas, ceratóticas, verrucosas, de coloração igual à da pele, eritematosas ou pigmentadas, encontradas na pele exposta de indivíduos de pele clara (fototipos I e II de Fitzpatrick). Apresentam diâmetro entre 2 e 6 mm, com bordas discretas ou indefinidas. São freqüentemente associadas com atrofia epidérmica e outros sinais de fotodano. (Cockerell, 2003) (McGillis *et al*, 2004)

Localizam-se preferencialmente na pele exposta da face e pescoço, onde são mais planas, e em membros superiores, onde são mais espessas. (Odom, 1998)

4.4 Histologia

As ceratoses actínicas são reconhecidas pela presença de ceratinóticos atípicos e pleomórficos na epiderme, não atingindo a derme. Existe um defeito de maturação das camadas superficiais, com alternância de paraceratose e ortoceratose. Também podem ser vistos acantose, acantólise e leve infiltrado inflamatório de linfócitos e histiócitos. (Anwar *et al*, 2004)

4.5 Tratamento

A intervenção terapêutica é orientada para completa erradicação das células malignas e os tratamentos inadequados levam a recorrência. (Carneiro *et al*, 2009)

Terapias tradicionais como a crioterapia, curetagem e eletrocoagulação, medicações tópicas como o 5-fluoracil (5-FU) ainda são habituais. Porém novas opções como terapia fotodinâmica, diclofenaco e imiquimode 5% creme apresentam boa eficácia e perfil de menos efeitos colaterais, embora possam representar custo maior. (Webber, 2009)

O objetivo do tratamento consiste em:

- Erradicar as lesões de ceratose actínica clinicamente visíveis, lesões subclínicas e focos pequenos de clones formados.
- Prevenir o desenvolvimento de Carcinoma Espinocelular Invasivo
- Prolongar o tempo de remissão na área tratada
- Aumentar o intervalo entre as sessões de tratamento

Para a escolha da terapêutica, deve-se considerar o aspecto geral da pele de fundo, os fatores agravantes do hospedeiro e a topografia a ser tratada. (Castro, 2006)

4.4.1 5-Fluoracil (5-FU)

O 5-fluorouracil é um quimioterápico do grupo dos antimetabólitos que interfere na síntese de DNA e RNA por inibição enzimática. (Lanore, 2004)

O custo da terapia com 5-fluorouracil tópico é relativamente baixo e esse quimioterápico apresenta baixa toxicidade inespecífica, provocando apenas mielotoxicidade discreta. (Patel *et al*, 2006)

O 5-FU tem sido utilizado com sucesso no tratamento de lesões pré-malignas de pele e mucosas. (Schellini *et al*, 2000)

O creme deve ser aplicado diariamente sobre as lesões durante 1 mês. Durante a fase de aplicação, as lesões podem se tornar mais eritematosas e irritadas, com ulcerações e crostas superficiais. Após o término do tratamento, as lesões cicatrizarão completamente em cerca de 14 dias. (Spence, 2005)

A eficácia e tolerabilidade do 5-fluoracil 5% creme e imiquimode 5% creme foram comparadas, sendo o 5-FU mais eficaz que o imiquimod em expor presumidamente lesões subclínicas de CAs, reduzindo sua contagem final, adquirindo cura completa das lesões rapidamente (incidência de CAS de 84% versus 24% na semana 24 do estudo). (Tanghetti *et al*, 2007)

Tal análise inferiu que 5-FU é padrão ouro para a terapia de campo da CA. (Weber, 2009)

Gupta e colaboradores (2005) concluíram que tanto 5-FU quanto o imiquimod são eficazes no tratamento da ceratose actínica, tal estudo sugere que o imiquimod apresenta maior eficácia no tratamento da CA localizada em face e couro cabeludo.

3.4.2 Imiquimode

O uso tópico do imiquimode 5% em creme para o tratamento de carcinomas basocelulares têm-se mostrado eficaz. Ao contrário da maioria dos imunomoduladores que têm a função de inibir a resposta imune, o imiquimode promove sua ativação. Sua principal ação consiste na liberação de Th1 citocinas, promovendo a inflamação local da pele. (Carneiro *et al*, 2009)

Na maioria dos pacientes, os primeiros sinais inflamatórios foram observados 1-2 semanas após a primeira aplicação de Imiquimode. O pico de inflamação foi visto em média 3 semanas após o início do tratamento. (Zeichner *et al*, 2009)

Nos Estados Unidos, o regime aprovado para o tratamento de CA consiste em duas aplicações duas vezes na semana por 16 semanas. (Stockfleth, 2002)

Os pacientes podem apresentar graus variáveis de efeitos colaterais como dor, eritema, prurido e ardência durante o tratamento. Em geral a cura das lesões está relacionado com maior ou menor grau de inflamação local, sugerindo que o processo inflamatória está envolvido no modo de ação do imiquimod. (Schön, 2007)

Um estudo com multicêntrico, placebo, controlado, com 259 pacientes, avaliou a eficácia de uso de imiquimode 5% creme 3 vezes na semana por 4 semanas, com um intervalo de 4 semanas e um segundo pulso de tratamento em pacientes que não tiveram cura. Os pacientes tratados com imiquimode 5% creme tiveram uma taxa de cura de 55% e o grupo placebo obteve taxa de cura de 2.3% (Alomar *et al*, 2007)

Krawtchenco e colaboradores (2007) compararam o imiquimod 5% creme com crioterapia e 5-FU no tratamento de CAs, avaliando a evolução clínica e histológica até um ano após o tratamento. A cura histológica foi de 32% para crioterapia, 54% para 5-FU e 73% para o grupo imiquimod. A taxa de cura clínica após 12 meses foi de 28%, 54% e 73%, respectivamente. Esses resultados se mostraram, estatisticamente significativos para o imiquimod. Nesse estudo, o imiquimod foi usado num regime 3 vezes por semana por 4 semanas.

Stockfleth e colaboradores (2002) relatam que 10 % dos pacientes que usaram imiquimod 5% creme 3 vezes por semana por 12 semanas ou até melhora do quadro apresentaram recidiva das lesões.

Há uma falta de evidência empírica de boa qualidade para informar aos médicos sobre quais de seus pacientes vai ganhar o maior benefício de um dos tratamentos ou as características das lesões CAs que são susceptíveis de serem curadas. Há também evidências insuficientes para permitir que os clínicos possam fazer escolhas informadas entre o 5-FU e imiquimod. Essas lacunas claramente precisam ser abordadas, dada a elevada e crescente prevalência mundial de CAs nas últimas décadas, principalmente em regiões com alta exposição à luz UV. (Stockfleth, 2006)

5 Objetivos

5.1 - Objetivo geral

Comparar os aspectos clínicos e histológicos entre as drogas 5 –fluoracil e imiquimod no tratamento da ceratose actínica.

5.2 - Objetivos específicos

- a)** Avaliar os efeitos colaterais dos medicamentos
- b)** Avaliar a tolerância de todos os tratamentos
- c)** Avaliar comparativamente a cosmese dos dois tratamentos

- d) Avaliar comparativamente as alterações histopatológicas dos tratamentos entre si.
- e) Avaliar comparativamente a preferência dos pacientes para com uma das drogas.

6 Metodologia

6.1. Casuística

a. Critérios de inclusão

Serão incluídos no estudo pacientes maiores de 30 anos, que sejam atendidos no Ambulatório Araújo Lima (AAL), tenham diagnóstico clínico confirmado pela médica orientadora da pesquisa de ceratose actínica, concordem em realizar as duas biópsias das lesões e realizem tratamento completo com uma das drogas escolhidas, desde que assinem o termo de consentimento livre e esclarecido), no período de agosto de 2012 a maio de 2013 e que sabidamente, não possuam alergia aos medicamentos estudados.

b. Critérios de exclusão

Serão excluídos do estudo pacientes que não assinarem o TCLE, que não completem o tratamento farmacológico por qualquer motivo, que deixem de fazer acompanhamento no AAL ou que se recusem a participar do estudo em qualquer momento do projeto. Também não poderão participar pacientes que tenham feito qualquer que seja o tratamento para ceratose actínica no período inferior a 3 meses, grávidas ou suspeita de gravidez, etilistas, tabagistas ou que tenham suspeita de Carcinoma Espinocelular. Deixarão de fazer parte da pesquisa, pacientes que apresente intolerância ou efeitos colaterais não aceitáveis pelos pesquisadores.

6.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, descritivo, prospectivo, randomizado e controlado para comparar a eficácias de duas diferentes drogas no tratamento do mesmo tipo de lesão. Os pacientes serão convidados a fazer parte da pesquisa no mesmo dia em que receberem o diagnóstico clínico de ceratose actínica. Em seguida, será agendada a data da biópsia da lesão. Os pacientes serão numerados de acordo com a ordem de atendimento, a randomização será baseada nisso, os pacientes número ímpar farão uso de imiquimod, enquanto que os pares usarão o 5-FU. Logo após, iniciarão o tratamento com uma das drogas, que já estará previamente escolhida através de randomização simples, e terão a sua evolução clínica acompanhada pela orientadora, a bolsista e os colaboradores, para isso a avaliação histológica será realizada por um laboratório competente e em seguida documentada e arquivada junto com a ficha do paciente, na qual será registrada a evolução clínica do mesmo. A droga será adquirida através de recursos financeiros do próprio paciente. O grupo de

pacientes que fará uso da droga imiquimod 5%, uso tópico, aplicará o produto uma vez ao dia, no local da lesão, de preferência no período noturno, 03 vezes por semana, de 3 a 4 semanas, enquanto que o outro grupo fará uso de 5-fluoracil creme, uso tópico, uma vez ao dia, no período noturno, 05 vezes por semana, de 2 a 4 semanas. Havendo irritação causada por uma das drogas, esta terá sua dosagem diminuída. Após a coleta dos dados, eles serão organizados e analisados juntamente com o resultados das biópsias de antes e após o término do tratamento para verificar padrões. Após o término da pesquisa os pacientes terão garantido o acompanhamento da doença para o diagnóstico precoce de uma possível recidiva. Não há conflitos de interesses nesse estudo.

6.3. Etapas do estudo

Participarão da pesquisa pacientes com diagnóstico de ceratose actínica que se disponham a realizar tratamento completo com uma das drogas escolhidas para o estudo, além de acompanhamento pelo período mínimo necessário para alguma conclusão. Posteriormente, esses dados serão analisados com objetivos descritivos. A análise histológica será realizada em dois momentos o primeiro antes do início do tratamento e o segundo após o término do mesmo, pelo patologista Antônio Eduardo Martinez Palhares.

6.4. Coleta dos dados

Os dados utilizados serão fornecidos através de uma ficha na qual os pesquisadores farão a evolução do paciente, desde o momento do diagnóstico até algumas semanas posteriores do término do tratamento, além da análise histológica que será realizada no pré e pós-tratamento. A coleta histológica será realizada no laboratório de patologia do Hospital Getúlio Vargas com agendamento do paciente nos horários de funcionamento normal do serviço.

6.5 Descrição do lugar do estudo

A pesquisa será toda realizada no Ambulatório Araújo Lima, que faz parte do complexo de saúde do Hospital Universitário Getúlio Vargas, ligado à Universidade Federal do Amazonas. A análise dos dados será feita no Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina. A leitura das lâminas será realizada no laboratório de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Amazonas.

6.6 Descrição da população do estudo

Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, serão considerados os pacientes com diagnóstico clínico de ceratose actínica do Ambulatório Araújo Lima, a partir de 30 anos, de ambos

os sexos, que não possuam sabidamente alergia medicamentosa a qualquer uma das drogas e que concordem em participar do estudo.

6.7 Cálculo amostral

Serão incluídos na pesquisa 20 pacientes, 10 no grupo do 5-Fluoracil e 10 no grupo do imiquimod.

6.8 Critérios para suspensão da pesquisa

A pesquisa será interrompida apenas por decisão expressa dos responsáveis pelo Ambulatório Araújo Lima.

6.9 Do uso e destinação dos dados coletados e dos resultados da pesquisa

As informações obtidas serão utilizadas exclusivamente para o desenvolvimento de conhecimento científico; os dados referentes a cada paciente serão de acesso exclusivo aos mesmos e às pessoas estritamente relacionadas com este projeto.

No final do projeto, os resultados da pesquisa serão divulgados, sejam favoráveis ou não, em publicações técnico-científicas de circulação nacional ou internacional e em outros veículos de divulgação de informação para a sociedade, visando ofertar os conhecimentos para uso pelos participantes ou órgãos responsáveis pela política de prevenção.

6.10 Análise dos riscos e benefícios

A presente pesquisa oferece risco aos sujeitos da pesquisa, aos pesquisadores, visto que nenhum fármaco é isento de efeitos colaterais. No imiquimod, destacam-se: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço, dentre outros. No 5-Fluoracil, pode-se citar: náuseas, vômito, estomatite, alopecia, anemia, trombocitopenia e outros. Para o 5-FU seguintes alterações sucessiva são comuns e fazem parte do processo terapêutico: eritema, vesiculação, erosão, ulceração e epitelização. Entretanto, a relação entre os risco e benefícios, mostra que os últimos são maiores, justificando o seu uso na dermatologia. Os pacientes serão orientados a fazer uso de medicações sintomáticas, quando possível, diminuição da dosagem e persistindo os efeitos a droga será suspensa. Caso o paciente não obtenha uma boa resposta a droga, a mesma será substituída e o mesmo será excluído do estudo. Por existir as chances de recidivas, os pacientes serão acompanhados pelos pesquisadores, mesmo após o término da pesquisa. Na biópsia por se tratar de um exame invasivo há a possibilidade de contaminação e consequente infecção secundária no local, além disso o desconforto gerado pelo procedimento é relevante.

6.11 Análise estatística

Para a análise das variáveis categorias serão utilizados testes qui-quadrado de Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados serão digitalizados na planilha Excel. As análises estatísticas serão feitas no software Epi Info versão 3.5.3.

7 Resultados

A pesquisa contou com a colaboração de 20 pacientes, sendo que 2 não passaram da etapa inicial, que a foi a resposta ao questionário inicial. Desse modo grupo de paciente que fizeram uso de Efurix foi composto de 9 pacientes e do Imiquimod foram de 10.

Dos paciente que fizeram uso de Efurix 3 eram homens e outros 5 mulheres. A média de idade foi de 66,37 anos, todos moraram por longo período em áreas de maior incidência solar, sendo que a cidade predominante foi Manaus, metade deles tinham hipertensão arterial sistêmica como principal comorbidade associada, apenas 1 tinha conhecimento de história familiar prévia de qualquer tipo de câncer de pele, 07 referem exposição solar atualmente, sendo que 6 usam protetor solar regularmente e com início há poucos anos de uso, 4 do total de pacientes já fizeram tratamento prévio de QA, sendo 03 deles usaram a crioterapia, sendo que apenas 1 relatou efeitos colaterais. As lesões tinham localização predominantemente em face e membros superiores. Quanto ao resultado pós-tratamento com relação à satisfação com a cura a média da nota (variava de 0 a10) foi de 8,5, com relação, satisfação com redução da lesão foi de 9, com relação aos efeitos estéticos foi de 9, 7 dos pacientes disseram que o tratamento foi tranquilo de ser realizado e 2 do relataram efeitos colaterais efêmeros como eritema, prurido e formação de crostas.

Dos paciente que fizeram uso de Imiquimod, 8 eram homens. A média de idade foi de 70,06 anos, apenas 01 nasceu em Manaus, todavia 8 moram nessa cidade há vários anos, 4 tinham hipertensão arterial sistêmica como principal comorbidade associada, 3 tinham conhecimento de história familiar prévia de qualquer tipo de câncer de pele, 07 referem exposição solar atualmente, sendo que 5 usam protetor solar e com início recente, 5 do total de pacientes já fizeram tratamento prévio de QA, sendo 02 deles usaram a crioterapia, 2 não sabiam descrever qual foi o tratamento e 1 fez fototerapia, sendo que apenas 1 relatou efeitos colaterais, sendo esse paciente do grupo da crioterapia. As lesões tinham localização predominantemente em face e membros superiores. 3 do total de pacientes já teve câncer de pele tratado. Quanto ao resultado pós-tratamento com relação à satisfação com a cura a média da nota (variava de 0 a10) foi de 8,2 com relação, satisfação com redução da lesão foi de 7,2, com relação aos efeitos estéticos foi de 8,2, todos os pacientes disseram que o tratamento foi tranquilo de ser realizado e 4 relataram

efeitos colaterais efêmeros como eritema, prurido e formação de crostas, sendo o primeiro o principal.

Todos os pacientes foram submetidos a biópsia inicial para confirmação do diagnóstico de ceratose actínica, a biópsia pós-tratamento foi realizada em apenas 10 pacientes, todavia uma análise sobre a redução ou não no grau da lesão não pode ser realizada devido à falta de material no laboratório de patologia do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

8 Discussão

O efurix sugere ser melhor tolerado e com efeitos mais bem avaliados pelos pacientes, entretanto é importante salientar que um deles não teve o efeito desejado em uma das lesões devido ela ser do tipo hipertófica, sendo este encaminhado para dar prosseguimento com outro tipo de tratamento para esta lesão.

Um aspecto importante é que apesar de a lesão ser causada pela exposição solar, nem todos os pacientes fazem uso de protetor solar, gerando questionamentos sobre a orientação recebida sobre o uso de proteção ou ainda fatores socioeconômicos que influenciam no uso ou não. Uma dificuldade constante encontrada na pesquisa foi pelo fato de como os pacientes eram idosos, muitos tinham a acessibilidade reduzida ao ambulatório, dependendo de terceiros para que pudessem comparecer e dar prosseguimento às etapas da pesquisa ou do próprio estado de saúde. Além disso, a sala de pequenas cirurgias do hospital onde são realizadas as biópsias fica no quinto andar e constantemente o elevador está quebrado, é custoso aos pacientes subir as escadas, ainda mais com patologias associadas, um deles possuía até mesmo prótese em umas das pernas.

O objetivo de avaliar histologicamente foi prejudicado por questões de falta de material no laboratório, o mesmo só poderá ser realizado em período maior de tempo e mesmo assim mais 8 pacientes precisam retornar para a realização da biópsia de controle.

9 Referências

Azulay RD, Azulay DR. Oncologia Dermatológica. In: Azulay RD, Azulay DR, editores. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 385-444

Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):469-75.

INCA - Câncer de Pele não Melanoma [homepage] [acesso 29 Dez 2008] Disponível em: www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=334.

Macedo EMS, Carneiro RC, Matayoshi S. Nova modalidade no tratamento do carcinoma basocelular periocular: imiquimode: [revisão]. Rev Bras Oftalmol. 2007;66(6):411-7.

Macedo EMS, Carneiro RC, Matayoshi S. Imutepia tópica no tratamento do carcinoma basocelular periocular. Rev Bras Oftalmologia. 2009; 68(6):355-8

Schellini, SA; Shiratori, CN; Spirandelli, PH *et al.* Uso do 5-fluorouracil no intra-operatório da cirurgia do pterígio. Arq Bras de Oftal. 63(2), abril, 2000.

Lanore D. & Delprat C. 2004. Quimioterapia Anticancerígena. São Paulo: Roca, 228p.

Patel G.K., Goodwin R., Chawla M., Laidler P., Price P.E., Finlay A.Y. & Motley R.J. 2006. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): A randomised double blind placebo controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 54: 1025-1032

Castro, IA; Schütz, LC; Capp, E e Bakos, L. Ceratoses actínicas. Rev HCPA 2006;26(2):66-72

Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. Clin Dermatol.2004;22(3):189-96.

Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. Br J Dermatol. 2003;149 Suppl 66:34-6.

Geadá C, G Williams, Green A. incidência alta e as taxas de regressão de ceratoses solares em uma comunidade de Queensland. J Invest Dermatol . 2000; 115 (2) :273-277 [PubMed CrossRef](#)

McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. Semin Cutan Med Surg. 2004;23(3):174-83.

Odom R. Managing actinic keratoses with retinoids. J Am Acad Dermatol. 1998;39(2 Pt3):S74-8.

McIntyre WJ; Downs MR; Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. Am Fam Physician. 2007;76:667-71.

Quaedvlieg PJ, Ostertag JU, Krekels GA, Neumann HA. Delayed wound healing after three different treatments for widespread actinic keratosis on the atrophic bald scalp. *Dermatol Surg.* 2003;29(10):1052-6; discussion 1056.

Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1147-51.

Spencer JM, Hazan C, Hsiung SH, Robins P. Therapeutic decision making in the therapy of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(3):296-301.

Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):1050-3.

Stockfleth E, Kerl H. Diretrizes para a gestão de queratoses actínicas. *Eur J Dermatol* 2006 ; **16** : 599 - 606

Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2 Pt 1):236-8.

Chen K, Yap LM, Marks R, Shumack S. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol.* 2003;44(4):250-5.

Censo da Sociedade Brasileira de 2006: http://www.sbd.org.br/down/censo_dermatologico2006.pdf
acessado em: 13/06/2012, às 02:24h.

8 - Cronograma de Atividades

Nº	Descrição	Ago 201 2	Set	Out	Nov	Dez	Jan 201 3	Fev	Ma r	Abr	Mai	Jun	Jul
1	Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
3	Realização de acompanhamento dos pacientes.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
4	Análise parcial dos resultados				X	X							
5	Elaboração e entrega do relatório parcial					X	X						

6	Análise estatística dos resultados											X	
7	Elaboração do resumo e relatório final												X
8	Preparação da Apresentação Final para o Congresso												X

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**” realizada pelos pesquisadores Patrícia Bandeira de Melo Akel, Bruna Barbosa de Oliveira, Rebeca Bandeira de Melo Cavalcante Caroline Albuquerque Rodrigues Chirano Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo desse estudo é observar o tratamento da ceratose actínica com duas drogas diferentes, avaliando seus efeitos colaterais, tolerância, cosmese, resultados de biópsias e satisfação do paciente com o tratamento selecionado, sendo que cada paciente fará uso da droga já previamente selecionada pelo pesquisador. Por se tratar de medicamentos, o(a) senhor(a) estará sujeito a efeitos colaterais que diferem entre si de acordo com a droga usada. No imiquimod, destacam-se: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço, dentre outros. No 5-Fluoracil, pode-se citar: náuseas, vômito, estomatite, alopecia, anemia, trombocitopenia e outros. Para o 5-FU seguintes alterações sucessiva são comuns e fazem parte do processo terapêutico: eritema, vesiculação, erosão, ulceração e epitelização. Para contornar essa situação, o paciente poderá fazer uso de medicação que aliviem tais sintomas e quando isto não for possível a droga de escolha terá sua dose diminuída e em caso de intolerância será suspensa e o paciente não continuará a participar da pesquisa, mas o seu atendimento continua garantido pelo tempo necessário. O término da pesquisa não influencia em nada o seu atendimento no Ambulatório Araújo Lima e mesmo após

concluída o paciente continuará sendo acompanhado pelos pesquisadores. O paciente será submetido a biópsia em dois momentos do estudo: antes e após o tratamento com uma drogas.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador Responsável

Patrícia Bandeira de Melo Akel,. Faculdade de Medicina/UFAM. Rua Afonso Pena, 1053. Centro. CEP 69020-160. Manaus/AM.

e-mail: contato@dermatoclinica.med.br

Discente Responsável

Bruna Barbosa de Oliveira. Faculdade de Medicina/UFAM. Rua Afonso Pena, 1053. Centro. CEP 69020-160. Manaus/AM.

Endereço eletrônico: bruna_8123@yahoo.com.br

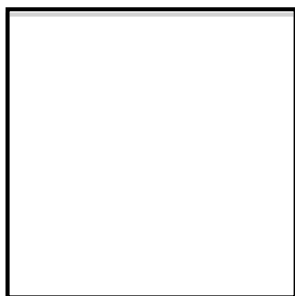
Telefone: 8123-5915

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Pesquisador

Sujeito da Pesquisa

No caso de o Sujeito da Pesquisa não alfabetizado, ler e explicar o conteúdo deste Termo perante testemunhas.



Testemunha

Testemunha

Impressão digital do Sujeito da Pesquisa

Data: ____/____/____

Ficha inicial de anamnese e exame físico**Ambulatório Araújo Lima – Hospital Universitário Getúlio Vargas****Serviço de Dermatologia****Data da primeira avaliação:****Anamnese:**

1. Nome
2. Prontuário
3. Fototipo
4. Data de nascimento
5. Naturalidade
6. Procedência
7. Outros locais onde residiu:
8. Quanto tempo:
9. Patologias associadas:
10. Uso de medicações:
11. Qual o tratamento?
12. História familiar de carcinoma cutâneo: () sim () não
13. História de exposição solar no passado: () sim () não
14. História atual de exposição solar: () sim () não Quantas horas diárias? _____
15. Exposição solar () ocupacional () lazer
16. História prévia de ceratoses actínicas () sim () não
17. Quais tratamentos para ceratose actínica foram realizados?
18. O que você achou dos tratamentos realizados () satisfeito () não satisfeito
19. Teve efeitos colaterais? () sim () não
20. Transitórios ou definitivos? () sim () não
21. Ficou com marca de cicatrizes? () sim () não
22. Faz uso de fps? () sim () não
23. Qual fator?
24. Quantas vezes ao dia?

25. Há quanto tempo?

26. História de alergias?

Exame físico

Número total de ceratoses actínicas:

Número de lesões na área tratada:

Localização e descrição das lesões

Presença de lesões suspeitas de malignidade? () sim () não

Descrição

Localização

Hipótese diagnóstica:

Conduta tomada:

Laudo da primeira biópsia:

Laudo da segunda biópsia:

Ficha de avaliação da tolerância ao tratamento

Paciente:

Tratamento:

Dia da aplicação:

Semana da aplicação

Local (is) da(s) lesão(s)

Eritema

0 ausente	Não há eritema
1 brando	Pele pouco rósea na área tratada
2 moderado	Vermelhidão facilmente visível na área tratada
3 grave	Vermelhidão intensa da área tratada

Vesiculação

0 ausente	Não há formação de vesículas ou bolhas na área tratada
1 presente	Formação de vesículas ou bolhas na área tratada

Prurido

0 ausente	Não há prurido
1 brando	Prurido leve, não afeta a atividade diária do paciente
2 moderado	Prurido moderado, afeta a atividade diária sem impedi-la
3 grave	Prurido intenso, impede a atividade diária do paciente

Dor ou ardência

0 ausente	Não há dor ou ardência
1 brando	Dor tolerável, não afeta atividade diária do paciente, sem analgesia
2 moderado	Dor moderada, afeta a atividade diária do paciente sem impedi-la, alívio total com analgésico simples
3 grave	Dor importante, impede atividade diária do paciente, alívio parcial com analgésico simples

Sintomas sistêmicos

0 ausente	Não há sintomas sistêmicos
------------------	-----------------------------------

1 presente **Há sintomas sistêmicos**

Edema:

0 ausente **Não há edema na área tratada**

1 brando **Edema leve, não afeta atividade diária do paciente**

2 moderado **Edema moderado, afeta atividade diária sem impedi-la**

3 grave **Edema intenso, impede atividade diária do paciente**

Crostas

0 ausente **Não há crosta na área tratada**

1 brando **Crostas leves, não afeta atividade diária do paciente**

2 moderado **Crostas moderadas, afeta atividade diária sem impedi-la**

3 grave **Crostas intensas, impede atividade diária do paciente**

Escala de avaliação do resultado cosmético pós-tratamento**Paciente:****Dia da avaliação:****Semana da avaliação:****Tratamento****Local:****Hipocromia na área de tratamento:****0 ausente Não há hipocromia****0 presente Há hipocromia****Presença de cicatrizes:****0 ausente Não há sinais de cicatrizes****0 presente Com cicatrizes****Presença de eritema****0 ausente Não há sinais de eritema****0 presente Com eritema**

Escala de avaliação da satisfação do paciente

1. Surgimento de nova lesão durante o tratamento

Sim Não

2. Satisfação com a cura da lesão (0-10)

3. Satisfação com a redução das lesões (0-10)

4. Satisfação com o resultado cosmético pós-tratamento (0-10)

5. Satisfação com os efeitos colaterais pós-tratamento (0-10)

6. Satisfação com o andamento do tratamento:

tranquilo

difícil de realizar, mas faria novamente pelo resultado

difícil de realizar, não faria novamente

Declaração do destino das amostras e dados

DECLARAÇÃO

Declaramos que os exames histológicos realizados neste estudo serão utilizadas somente na rotina ambulatorial do paciente, via SUS, conforme consta na metodologia do projeto; declaramos ainda que os dados coletados na entrevista e admissão dos participantes servirão tão somente para a análise conjunta com os resultados dos procedimentos histológicos.

Manaus, 25 de março de 2012.

Bruna Barbosa de Oliveira – Discente Bolsista

Dra. Patrícia Akel – Pesquisadora Responsável

Declaração da publicação dos resultados da pesquisa

DECLARAÇÃO

Declaramos que os resultados desta pesquisa, quaisquer sejam, serão tornados públicos ao final da mesma, através de apresentação para as instituições participantes, a ser realizada pelo bolsista e através de publicação em revista especializada.

Manaus, 25 de março de 2012.

Bruna Barbosa de Oliveira – Discente Bolsista

Dra. Patrícia Akel – Pesquisadora Responsável

11- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **“Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica”**, realizada pelos pesquisadores Patrícia Bandeira de Melo Akel, Bruna Barbosa de Oliveira, Caroline Albuquerque Rodrigues Chirano e Rebeca Bandeira de Melo Cavalcante. Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo desse estudo é comparar os aspectos clínicos e histológicos entre as drogas 5 – fluoracil e iimiquimod no tratamento e cura da ceratose actínica. Nenhum risco é oferecido à sua integridade física e moral durante procedimentos relacionados à pesquisa. Sua participação nessa pesquisa ajudará a saber qual a droga de melhor eficácia no tratamento de ceratose actínica.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador Responsável

Patrícia Akel. Faculdade de Medicina/UFAM. Rua Afonso Pena, 1053. Centro. CEP 69020-160. Manaus/AM. Endereço eletrônico: contato@dermatoclinica.med.br

Discente Responsável

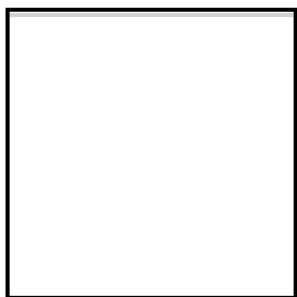
Bruna Barbosa de Oliveira. . Faculdade de Medicina/UFAM. Rua Afonso Pena, 1053. Centro. CEP 69020-160. Manaus/AM. Endereço eletrônico: bruna_8123@yahoo.com.br

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Pesquisador

Sujeito da Pesquisa

No caso de o Sujeito da Pesquisa não alfabetizado, ler e explicar o conteúdo deste Termo perante testemunhas.



Testemunha

Testemunha

Impressão digital do Sujeito da Pesquisa

Data: ____/____/____

Anexos

14.1- Orçamento

Material	Quantidade (unidade)	Valor (R\$) unidade	Valor (R\$)
Cartucho HP92 de tinta para impressora HP	3 unidades	R\$ 80,00	R\$ 240,00
Papel A4 para impressora	1000 unidades (4 resmas)	R\$ 18,00	R\$ 72,00
Caneta ponta esférica	10 unidades	R\$ 1,00	R\$ 10,00
Pastas suspensas em plástico transparente	100 unidades	R\$ 2,50	R\$ 250,00
Livro Ata 100 folhas	05 unidades	R\$ 10,00	R\$ 50,00
Caixa plástico arquivo para pastas suspensas	10 unidades	R\$ 20,00	R\$ 200,00
Perfurador de papeis, 2 furos	02	R\$ 15,00	R\$ 30,00
Valor Total (R\$)			R\$ 852,00

O orçamento será custeado pela própria pesquisadora responsável.

CARTA DE ENCAMINHAMENTO

Manaus, 25 de março de 2012.

Ao
Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal do Amazonas

Encaminho projeto de pesquisa intitulado “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**”, sob minha responsabilidade, para análise do Comitê de Ética.

Declaro estar ciente de que todo o protocolo de pesquisa se encontra de acordo com a resolução CNS 196/96.

No aguardo de manifestações, colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,

Prof^ª Dr^ª Patrícia Bandeira de Melo Akel

1- Termo de Responsabilidade e Compromisso
Do Pesquisador Responsável:

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR
RESPONSÁVEL**

Eu, **Profª. Dra. Patrícia Bandeira de Melo Akel**, pesquisador (a) responsável pelo projeto de pesquisa “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Declaro também:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Manaus, 25 de abril de 2011.

Assinatura:

Do Discente Bolsista:

**TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR
PARTICIPANTE**

Eu, **Bruna Barbosa de Oliveira**, pesquisadora participante no projeto de pesquisa “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**” declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Declaro também:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Manaus, 25 de março de 2012.

Assinatura:

Da Colaboradora:

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR PARTICIPANTE

Eu, **Rebeca Bandeira de Melo Cavalcante**, pesquisadora participante no projeto de pesquisa, “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**” declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Declaro também:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Manaus, 25 de março de 2012.

Assinatura:

Da Colaboradora:

TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO DO PESQUISADOR PARTICIPANTE

Eu, **Caroline Albuquerque Rodrigues Chirano**, pesquisadora participante no projeto de pesquisa “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**”, declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 196 de 09/10/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Declaro também:

1. assumir o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações;
2. tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não; e
3. comunicar ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou através de comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Manaus, 25 de março de 2012.

Assinatura:

TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do projeto de pesquisa intitulado “**Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica**”, sob a coordenação da Prof(a). Patrícia Akel, o qual terá o apoio desta Instituição e será realizado no Ambulatório Araújo Lima, ligado ao Hospital Universitário Getúlio Vargas, no período de 01 de agosto de 2012 a 31 de julho de 2013.

Manaus, 09 de abril de 2012

Diretoria - HUGV