



BENEFÍCIOS NA UTILIZAÇÃO DE IMIQUIMODE PARA CÂNCERES DE PELE NÃO MELANOCÍTICOS

BENEFITS OF USING IMIQUIMODE FOR NON-MELANOCYTIC SKIN CANCER

📍 Meire Soares de Ataíde

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Pós-graduada pela Universidade de São Paulo, professora da disciplina de Dermatologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro e Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.



RESUMO

Os autores apresentam um estudo realizado a partir da análise e revisão de artigos publicados em revistas indexadas referentes ao tratamento de cânceres de pele não melanocíticos, especificamente carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular, pelo uso de 5 fluorouracil e imiquimode. Na análise foram avaliados os relatos dos usos das medicações em lesões dermatológicas como as neoplásicas, nas lesões de ceratose actínicas, que são pré cancerígenas, e no campo de cancerização, que é toda região que compreende o local do tumor e seu entorno. Além disto, foram avaliadas a capacidade de melhoria através dos mecanismos de ação de cada droga e o provável custo comparativo que cada paciente ou instituição teria com o uso da medicação. Apesar do preço do 5 fluorouracil se apresentar em larga vantagem frente ao imiquimode, esta última droga apresenta um mecanismo de ação mais amplo e muito complexo, e capaz de interferir em várias fases do desenvolvimento do tumor, melhorar as defesas do paciente, e desta forma propiciar uma melhor ação na lesão cancerígena e no seu campo de cancerização. Com relação aos custos do tratamento, conforme citado acima, o preço do 5 fluorouracil mostrou-se menor que o do imiquimode, em termos comerciais, o que poderia dificultar a adesão de todos os pacientes e a padronização dentro das instituições hospitalares. Porém, mediante os casos estudados foi observado que seria interessante o desenvolvimento de outro estudo a partir deste realizado para avaliar a médio e longo prazo se o uso do imiquimode diminuiria os gastos com insumos, anestésicos, material cirúrgico, médicos assistentes, pessoal circulante e pessoal de atendimento fixo para estes pacientes. Nesta perspectiva talvez a inclusão na padronização de clínicas e unidades assistenciais traria um ganho de qualidade para o paciente e uma economia para os prestadores de serviço.

Palavras-chave: Câncer de pele não melanocíticos; imiquimode; 5 fluorouracil; campo de cancerização

ABSTRACT

The authors present a study based on the analysis and review of articles published in indexed journals regarding the treatment of non-melanocytic skin cancers, specifically basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma, using 5 fluorouracil and imiquimod. In the analysis, reports on the use of medications in dermatological lesions such as neoplastic lesions, in lesions



of actinic keratosis, which are pre-cancerous, and in the field of cancerization, which is the entire region that comprises the location of the tumor and its surroundings, were evaluated. In addition, the ability to improve through the mechanisms of action of each drug and the likely comparative cost that each patient or institution would have with the use of medication were evaluated. Although the price of fluorouracil 5 is of great advantage over imiquimod, this drug has a broader and very complex mechanism of action that is capable of interfering in various stages of tumor development, improving the patient's defenses, and in this way provide a better action on the cancerous lesion and its field of cancerization. Regarding treatment costs, as mentioned above, the price of 5 fluorouracil proved to be lower than that of imiquimod in commercial terms, which could hinder the compliance of all patients and also standardization within hospital institutions. However, based on the cases studied, it was observed that it would be interesting to develop another study based on this one to evaluate the medium and long term if the use of imiquimod would decrease the expenses with inputs, anesthetics, surgical material, medical assistants, circulating personnel and medical personnel. fixed care for these patients. In this perspective, perhaps the inclusion in the standardization of clinics and care units would bring a gain in quality for the patient and an economy for service providers.

Keywords: Non-melanocytic skin cancer; imiquimod; Fluorouracil; cancer field.



INTRODUÇÃO

O uso de imiquimode em lesões neoplásicas é um procedimento utilizado por alguns especialistas em dermatologia para tratar neoplasias epidérmicas, para melhorar as condições cirúrgicas de uma neoplasia da pele que deverá ser operada, ou para amenizar uma lesão do paciente que não terá condições de cirurgia (LEVY,2001). Trata-se de uma droga poderosa que auxilia muito a prática cirúrgica dermatológica (VIDAL,2004). Porém, observações clínicas isoladas apenas não podem corroborar se realmente há evidências de que o uso desta medicação possa diminuir o tamanho das neoplasias ou mesmo comprovar o seu desaparecimento (BRAS,2015; DAI,2013).

Devido a isto, os autores propõem realizar um estudo baseado em dados publicados na literatura sobre o assunto para determinar se o uso desta droga apresenta a eficácia necessária diante dos tratamentos dermatológicos convencionais. Esta revisão analisou a aplicação da substância em lesões de pacientes portadores de neoplasias epidérmicas específicas, a saber: lesões de Carcinoma Basocelular e lesões de Carcinoma Espinocelular que utilizaram nelas o creme de imiquimode tópico para verificar o comportamento desta substância nestas lesões (KAUFMAN,2010). Para isto foi utilizada a metodologia que selecionou artigos científicos das bibliotecas internacionais que versam sobre o tema com lesões que foram avaliadas a partir de seu tratamento prévio ou que receberam outros tipos de medicação, como o 5 fluoracil ou que não foram tratadas.

Os artigos selecionados tiveram a comprovação clínica do diagnóstico realizada através de biópsia da lesão, sendo informado pelo responsável no estudo ou a técnica de dermatoscopia das lesões que também puderam ser utilizadas para corroborar o exame histopatológico, ou através de seus achados demonstrar a presença de neoplasia cutânea e as alterações durante a evolução dos tratamentos. (STOCKFLETH,2008; ROWERT-HUBER,2007; ULRICH M,2007). O tempo estimado para esta avaliação foi de 30 dias e o objetivo foi confrontar os artigos e as possibilidades de comparação entre as condições clínicas, os campos de cancerização e os tipos de tratamentos utilizados.

O objetivo foi verificar na literatura as informações para embasar se há real influência do uso de imiquimode no tratamento das lesões neoplásicas dermatológicas, Carcinoma Basocelular e Carcinoma Espinocelular, para a melhor qualidade do tratamento tanto clínico quanto cirúrgico. A partir destas observações normatizar o uso da medicação no serviço antes da realização dos eventos cirúrgicos nos quais haja a recomendação de tratamento prévio do



campo de cancerização. Os resultados foram avaliados após o término do levantamento de dados e foram analisados para a determinação de um futuro protocolo de seguimento clínico que possa trazer uma oportunidade do uso de medicações e as vantagens que este uso possa trazer para os pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS NÃO MELANOCÍTIOS E DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO.

As ceratoses actínicas são injúrias dermatológicas que aparecem nos indivíduos, principalmente de pele mais clara e estão relacionadas aos danos causados pela alta exposição à radiação solar (THOMPSON,1993). Elas são consideradas lesões que podem evoluir para o aparecimento de cânceres de pele, portanto lesões pré cancerígenas (BERMAN B,2006). Entre 6-10% das ceratoses actínicas irão se tornar um carcinoma espinocelular que são tumores com grau de invasões e que tem potencial para dar metástases (BERKER2007, ARMSTRONG,2001).

A maioria dos pacientes não apresenta apenas uma lesão de ceratose, mas várias lesões que podem se agrupar, confluir, ou ainda mesmo que próximas gerar uma fragilidade epidérmica muito intensa. Esse conjunto de lesões pode ser chamado de campo de cancerização o que significa que não apenas a lesão, mas todo o seu entorno está comprometido e que as lesões podem se repetir ou perpetuar, mesmo quando a lesão inicial é tratada (KAUFMAN,2010; BRAAKHOUIS,2013; TOREZAN, 2013). Para alguns autores o número de lesões subclínicas no campo de cancerização podem ser até 10 vezes maiores do que o número de ceratoses identificadas e tratadas (ULRICH, MALTUSH ET AL,2007; SZEISMIES 2012).

A definição de carcinoma espinocelular apresenta relação com o encontro de células que sofreram mutação e apresentam um aumento de seu número evoluindo para a cancerização. No campo de cancerização, há várias células que mesmo subclínicamente apresentam alterações, mas ainda não expressaram a alteração neoplásica. A mutação ocorre ao nível do gene P-53, a luz ultravioleta B provoca alteração no DNA das células gerando dímeros de pirimidina formando ciclobutano e pirimidona (BENJAMIN,2007; DAI, 2013). Os erros no reparo de DNA, a sua duplicação errada induz mutação no genoma. Essas frequentes mutações nos genes, devido à exposição crônica ao sol, acarretam o aparecimento e desenvolvimento do câncer da pele. (WRIGHT,2006). Algumas alterações, também decorrentes da luz ultravioleta



atinge a camada basal levando ao dano celular, a alteração de reparação celular e a replicação de células com morfologia alterada ocorrendo o carcinoma basocelular (DARLINGTON,2003; BURNES, 2016; QUAEDVLIEG,2006).

Essas lesões que se encontram mais profundas em relação ao carcinoma espinocelular, são neoplasias localizadas, com alto poder agressivo, mas que não se comportam como metástases (ZALAUDEK,2006). Apresentam grande capacidade local de destruição dos tecidos periféricos acarretando muitas vezes vários transtornos psíquicos e sociais decorrentes de suas sequelas (GALVÃO,2017). O gene P-53 está alterado e assim como no carcinoma espinocelular as lesões podem ter um grande campo de cancerização o que dificulta seu tratamento (BENJAMIN,2007).

Essas lesões são mais prevalentes em áreas expostas ao sol, face, pescoço, braços e mãos, e como são dependentes de UVB em países tropicais como Brasil apresentam uma alta prevalência e incidência (BURNES,2016; QUAEDVLIEG,2006). Portanto, buscar formas para o tratamento eficaz da lesão é uma condição indispensável para o sucesso terapêutico, a cura dos pacientes, mas principalmente para evitar que no campo de cancerização novas lesões apareçam (BERMAN,2012; SZEISMIES,2012; TOREZAN,2013).

Dentre os vários métodos para tratamento dos pacientes com CEC e CBC o uso tópico do imiquimode nas concentrações de 3,75% e 5% foram utilizados em várias situações, mas principalmente minimizando a presença dos grandes efeitos inflamatórios presentes no campo de cancerização e permitindo que a pele do entorno da lesão também pudesse ser tratada(LEVY,2001;TORRES,2007;LAWRENCE,1995). O custo desta medicação, mas acima de tudo o resultado que ela pode trazer e o benefício para a pele no entorno da lesão, faz com que haja uma importante indicação para a sua padronização nas instituições hospitalares que tratam patologias oncológicas (SOUZA,2011). Por outro lado, o uso de 5-fluoruracil, amplamente utilizado por ser uma medicação mais barata e de mais fácil manutenção tem se apresentado como um dos métodos clássicos já consagrados para essa finalidade (EAGLESTEIN,1970; LAWRENCE,1995).

O seu mecanismo de ação inibe a enzima timidilato sintetase reduzindo a produção de timidina, necessária para a formação do DNA, além disso interfere também na replicação do DNA(SANMARTINO,2008). Já o imiquimode é uma imidazoquinolina amina com propriedade de modificar a resposta imune, induzir a produção de citocinas, e a produção de citocinas da imunidade adquirida por meio da indução de interferon e TNF alfa, sinalizar para o aumento a migração das células de Langherans dos linfonodos para a pele, e também altera a



formação do DNA, portanto uma ação muito mais ampla (DAI,2013; TOREZAN,2013 ULRICH, 2007). Esta ação causa um efeito local de aumento de irritação na pele, mas proporciona para o indivíduo um importante melhora clínica de sua lesão. (COSTA,2011).

Outro motivador deste estudo foi avaliar o valor do tratamento, tomando como exemplo um nome comercial do imiquimode, neste caso o Ixium com 12 sachês com 250mg/sachê ao custo de R\$141,62 a caixa no varejo local para um tratamento de no mínimo 90 dias pode ser dispendioso em algumas situações, apesar das significativas melhoras demonstradas nos artigos revisados. Por outro lado, o preço do 5-fluoracil, neste exemplo o Efurix, é de R\$ 18,94 para uma bisnaga de 15 gramas que deverá ter no mínimo o mesmo tempo de tratamento, com efeitos colaterais que estiveram presentes também e de muito mais fácil aquisição pelo paciente e pelo sistema de saúde.

Todavia os resultados foram bem mais robustos com o uso do imiquimode, com certeza devido ao seu mecanismo de ação mais abrangente e complexo, o que torna uma opção interessante do ponto de vista clínico apesar da avaliação dos custos no tratamento final. (SOUZA,2011).

O mecanismo de ação mais amplo do imiquimode e a sua capacidade de curar e melhorar algumas lesões e o campo de cancerização o tornam uma alternativa atraente diante de pacientes com quadros extensos e de repetição, principalmente num país tropical, em que as lesões se multiplicam devido aos hábitos e condições de vida dos indivíduos (STOCKFLET,2006; ZALAUDEK,2012). Desta forma, os artigos informaram os resultados das avaliações desta medicação nos pacientes portadores de CBC e CEC, e que foi utilizada por um período de tempo determinado, as alterações observadas na avaliação do campo de cancerização e a determinação da efetividade da droga perante outros tratamentos tornou-se determinante para uma condução clínico-cirúrgica mais eficaz dessa patologia (STOCKFLETH,2008).

MATERIAL E MÉTODOS

REVISÃO DA LITERATURA E ANÁLISE DA EFICIÊNCIA DAS DROGAS ESTUDADAS

Desta forma, os autores avaliaram os tratamentos ofertados para estas patologias a partir da análise de 35 artigos científicos publicados em revistas indexadas internacionais e nacionais que apresentavam em seus conteúdos questões referentes ao uso de tratamentos de imiquimode,



5 fluoruracil, entre outros, relacionados ao campo de cancerização e os resultados terapêuticos apresentados (LAWRENCE,1995). Nos vários trabalhos a principal característica foi observar o campo de cancerização e sua evolução clínica frente ao uso de medicações. A introdução do 5fluoruracil para uso tópico na concentração de 5% demonstrou inicialmente uma irritação nas lesões, principalmente as ceratóticas, e uma melhora do local que apresentou várias lesões dermoepidérmicas o que caracteriza o campo de cancerização (KAUFMAN,2010; TOREZAN,2013). A medicação se mostrou bem aceita pelos usuários em vários casos, porém na face de alguns pacientes a irritação foi evidente e a presença de interrupções terapêuticas se fez necessária. As maiores questões foram referentes a sensação de queimação, dor e ardor, com a presença de hiperemia local com acentuação da foto sensibilidade e presença de irritação (LAWRENCE,1995).

O uso de 5fluoracil em creme foi de fácil obtenção nas avaliações realizadas e encontrado facilmente no comércio a um custo que permitiu o acesso de qualquer pessoa a este tipo de tratamento (EAGLESTEIN ,1970). O uso de imiquimode creme a 5% nos casos estudados nos trabalhos avaliados mostrou uma melhora significativa do campo de cancerização, do tamanho das lesões para a realização de tratamento cirúrgico posterior e até o desaparecimento das lesões pré-existentes, neste caso abrindo uma perspectiva importante da possibilidade de cura de pequenas lesões quando tratadas imediatamente ao seu surgimento com essa medicação (BRAAKHUIS ,2012).

Esses resultados com certeza se devem ao maior espectro de mecanismo de ação que pode ser relacionado ao uso desta droga, sua abrangência em não apenas diminuir a inflamação, mas também de agir diretamente do DNA celular impedindo o início de novas lesões, além disto seu uso em lesões já instaladas demonstrou que a inibição dos mecanismos que mantem o quadro neoplásico ativo pode facilitar a diminuição e até o sumiço da lesão (TORRES,2007; VIDAL,2017). Estes resultados clínicos observados em alguns trabalhos, que compararam as duas drogas , mostrou a superioridade do imiquimode e a sua maior eficácia em relação à resultados terapêuticos, porém , mesmo diante destes fatos não foi possível afirmar que o 5 fluouracil apresentou um resultado insatisfatório, pois ele também teve a sua eficácia descrita de forma diferente nos estudos realizados(ZAUDEDEK ,2006; TORRES , 2007 BERKER ,2007). Provavelmente isto se deve principalmente ao fato destas drogas serem de grupos diferentes e com fisiopatologias distintas, que buscaram resultados semelhantes: melhorar o paciente, mas que estiveram em patamares fisiopatológicos diferentes de ação dermo-epidérmica. Esta questão farmacológica também ficou bem-marcada na comparação dos preços



e dos valores que o paciente ou o sistema de saúde teriam que desembolsar para o uso e a manutenção do tratamento no período de 90 dias.

É importante frisar que a medicação 5 fluoruracil é um clássico dentro da literatura farmacológica dermatológica e que na época de seu aparecimento significou uma revolução imensa na abordagem do tratamento de lesões pré cancerígenas (SOUZA,2011). É fato também que o uso desta medicação trouxe uma série de benefícios para os pacientes, principalmente aqueles que estão com frequência expostos aos rigores de um sol intenso como o que ocorre nos países tropicais, dentre eles o Brasil (ARMSTRONG, 2001; THOMPSON,1993). O surgimento desta medicação possibilitou um importante passo para o tratamento das lesões pré ceratóticas, hoje sabidamente pré cancerígenas, que apresentaram potencial para se transformar em neoplasias, o uso desta medicação apresentou importante involução. Devido ao longo tempo de sua utilização o valor relacionado ao seu custo é um determinante que favorece muito a sua larga utilização. A facilidade posológica e a possibilidade de uso domiciliar foram importantes para a utilização desta droga, mesmo frente ao seu efeito colateral de irritação. Desta forma, não se pode inferir que o uso do 5 fluoruracil não foi benéfico para os pacientes, porém é preciso observar esta análise com criticidade frente a outras drogas que estão surgindo no mercado.

Por outro lado, com a evolução tecnológica e a possibilidade de novas descobertas e caminhos de ação farmacológica novas estratégias de tratamento naturalmente surgiram, como aconteceu com o imiquimode (VIDAL ,2004; DAI ,2013; STOCKFLETH,2006). Se em um primeiro momento há medicações consagradas que podem dificultar a adesão as novas formas de tratamento, sempre é importante que os profissionais estejam atentos para o surgimento e para a possibilidade de utilização das novas medicações, seus espectros de atuação e o resultado final após criteriosa avaliação. Em muitos casos isto aconteceu nos trabalhos avaliados neste estudo e o fato foi que apesar da questão do custo mais elevado que envolve o uso da medicação a sua utilização foi muito bem-sucedida nos trabalhos avaliados.

A melhoria no campo de cancerização é um fator diferencial observado nos estudos e que marca de forma muito positiva uma das grandes vantagens em utilizar essa medicação para o tratamento, pois é amplamente conhecido que a possibilidade de novas neoplasias pode ocorrer no campo de cancerização o que com o uso do imiquimode ficaria minimizado ou sanado totalmente (DARLINGTON ,2003; ULRICH M,2007).

Outra observação importante foi a melhoria da pele para os procedimentos técnicos cirúrgicos quando necessário, afinal além da eliminação da doença a manutenção da função e da plasticidade local é muito importante para o sucesso terapêutico (GAMEIREO,2017;



GUEDES,2019). Além disto, há casos observados nos trabalhos que mostraram que o uso do imiquimode contribuiu para o desaparecimento da lesão dermatológica, de forma comprovada, e o não aparecimento de novas lesões (BRAS,2015; COSTA ,2011). Portanto, após a análise dos dados apresentados pôde-se constatar a eficácia da droga imiquimode nas lesões de neoplasia cutânea não melanocíticas referente aos carcinomas basocelulares e aos carcinomas espinocelulares. Também é possível afirmar que a sua magnitude de atuação é maior em relação ao 5 fluoruracil e que seu poder de transformar o campo de cancerização é sem dúvida um dado importantíssimo na atual situação do tratamento e prevenção de câncer de pele (LEVY, 2001).

Além dos seus efeitos colaterais, as alterações que se apresentaram são fundamentais para uma recuperação de forma mais integral da pele. Houve inclusive o relato de cura com o uso de apenas imiquimode, o que eleva a droga a categoria de promissora, em alguns tipos de pequenas lesões e sua presença mandatória nos casos em que a necessidade de uma pele preparada para um procedimento é essencial (COSTA, 2011). O que é um limitante importante na utilização do imiquimode é o seu custo. Foram poucos os artigos que abordaram essa questão, pois muitos de seus pesquisadores já entendem que por se tratar de uma nova tecnologia o custo embutido em seu preço final é mais alto do que o do 5 fluoruracil. Esse fato é uma questão limitante ao uso e a implantação da medicação de forma rotineira nos atendimentos dos portadores de carcinoma basocelular e espinocelular, contudo, quando se analisa a pele acometida dos pacientes e a melhora do campo de cancerização e de toda a pele acometida o fator financeiro poderia ser avaliado como um custo que poderá ser diluído com a diminuição de gastos em procedimentos de maior tamanho e que requeiram maior quantidade de fios e insumos para a sua realização (BRAAKHAUIS ,2003; STOCKFLETH,2008).

Há relatos do uso do imiquimode no desaparecimento da lesão o que em termos de logística de atendimento, de disponibilização de gastos com cirurgia (campos, gases, anestésicos, fios, instrumental, algodão, etc.) e de pessoal :atendente de sala, circulante de sala, enfermeira, recepcionista, já seria uma diminuição de gasto com pessoal e insumos bem considerável.

CONCLUSÃO

A avaliação dos artigos clínicos publicados em periódicos de indexação internacional e nacional sobre o tema do uso de medicações para tratamento e melhor manipulação dos cânceres não melanocíticos a saber, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular



apresentou vários dados interessantes sobre a aplicação das principais drogas em uso: 5 fluoruracil e imiquimode.

Primeiro é necessário definir que o tempo de utilização destas drogas é um importante parâmetro na experiência que os profissionais de saúde têm com o manuseio e a aplicação delas. Desde 1970 o 5 fluoruracil teve o seu mecanismo de ação elucidado e descrito para o tratamento das ceratoses actínicas. Portanto, praticamente há 50 anos essa droga está sendo usada pelas equipes médicas que trabalham com esse tipo de lesão pré cancerígena, em forma de creme a 5%, para a utilização em pacientes que apresentem as características clínicas necessárias ao uso desta medicação. Neste período muitos pacientes se beneficiaram do uso desta droga e com certeza tiveram as suas lesões e os seus sintomas atenuados.

A utilização deste composto farmacológico no veículo de creme facilitou a sua aplicação domiciliar, agindo diretamente na formação do DNA, melhorando as lesões presentes. Esta consagrada droga apresentou e ainda apresenta resultados extremamente favoráveis ao seu uso e talvez o componente que pese mais em suas indicações, para além das características clínicas, é o seu custo que permite que esta medicação possa ser utilizada por várias pessoas de forma bem acessível e a sua manutenção por um período de tempo maior sem perder a qualidade do tratamento. Além disto, como o custo é acessível, o paciente não interrompe o tratamento e ao ver a melhora clínica da lesão se empenha mais ainda para poder seguir corretamente os protocolos indicados pelos seus médicos assistentes e desta forma busca deixar cada vez melhor as condições na lesão tratada.

A limitação técnica da aplicação do 5 fluoruracil é o seu mecanismo de ação que age na formação das bases do DNA inibindo a enzima timidilato sintetase, o que leva à redução da produção de timidina, necessária para a formação do DNA, desta forma agindo na sua eventual replicação. Este é o mecanismo de ação que é apresentado para esta medicação, ou seja, age inibindo a lesão já evidente no cerne de sua replicação, mas não apresenta nenhum outro mecanismo de ação para todo o processo inflamatório lesional ou perilesional que se instala na região da lesão do câncer de pele. Portanto, a limitação da técnica é ser aplicada mais em relação à lesão cancerígena já existente, o que muitas vezes até acarreta efeitos adversos perilesionais de irritação, que fazem com que o paciente interrompa ou iniba o seu tratamento, mas que não apresenta nenhuma interferência na pele da adjacência. Esta pele perilesional, ao ser estudada em artigos mais recentes, já se mostra com alto grau de comprometimento, podendo acarretar o aparecimento de novas lesões e a dificuldade de tratamento das lesões pré-existentes sendo,



portanto, necessários outros mecanismos de ação para bloquear o processo, ações que o imiquimode pode exercer.

Além disto, o 5 fluoruracil apresentou um grande potencial irritativo na lesão e no seu entorno, o que muitas vezes faz com que o paciente abandone seu uso. Há relatos de dor, ardor, dificuldade de movimentação dos membros e alteração importante na face dos pacientes. Portanto, esses fatores deletérios colaboraram para que o paciente abandonasse o tratamento, o que acabava gerando um aumento da lesão original e a possibilidade de que novas lesões aparecessem na mesma região loco regional onde o tratamento foi estabelecido.

Desta forma, não há como afirmar que o uso de 5 fluoruracil não tenha a sua efetividade nas lesões tratadas. Todavia, com o desenvolvimento de novas medicações, em 1997, após várias pesquisas o FDA (Food and Drug Administration) liberou o uso de imiquimode para algumas doenças, entre elas as doenças dermatológicas. A droga apresentou um espectro de ação, maior do que o do 5 fluoruracil, e uma ação muito importante nas regiões próximas ao tumor e em toda região de seu entorno chamada de campo de cancerização. O mecanismo de ação mais amplo potencializou a produção de interferon, que tem ação antiviral, estimulou as células de Langherans, que são as principais apresentadoras de antígenos da epiderme e aumentou a migração até os linfócitos, gerando a ativação e a produção de linfócitos T. Estes vários mecanismos de ação agem na lesão da neoplasia, mas também agem no campo de cancerização propiciando a melhoria da pele ao redor da lesão e desta forma reduzindo as possíveis complicações quando são realizados os tratamentos cirúrgicos e não deixando que novas lesões, tão frequentes nestas doenças apareçam, pois, seus mecanismos de ação agem com citocinas inibindo as etapas de aparecimento de novas lesões.

Portanto, o imiquimode se mostrou muito efetivo nos vários artigos avaliados e com uma capacidade de melhorar muito o campo de cancerização. O maior problema verificado para limitar o uso da medicação foi o seu custo que é bastante superior quando comparado ao seu concorrente mais próximo o 5 fluoruracil. Este fato foi observado ao se verificar no mercado o preço das duas medicações e as suas diferenças.

A população brasileira apresenta limitação de recursos para utilizar medicações de alto custo por longo período e quando elas não são subsidiadas pelo Estado, como no caso do creme em questão, ele pode significar um décimo do salário-mínimo vigente. Mesmo com a capacidade fisiopatológica para até mesmo a resolução do problemas, a sua prevenção e a melhoria do campo de cancerização se tornam muito dispendiosas para os padrões de uso da população.



Talvez em um próximo estudo prospectivo, com objetivo de avaliar o uso desta medicação em comparação a outras utilizadas cronicamente e os custos de cirurgias ambulatoriais e hospitalares, que deverão ser realizadas ou não a partir da ação desta medicação para o tratamento destas patologias trará as respostas mais específicas para estas perguntas. Isto é importante avaliar, pois esta é a única medicação que trata também o campo de cancerização, portanto, seria pertinente avaliar esta questão a médio e longo prazo, o que poderia justificar o uso da medicação e compensar seu preço inicial ser maior e mais dispendioso do que as medicações usuais utilizadas para várias finalidades.

Portanto, conforme os artigos estudados a medicação imiquimode apresenta uma gama de mecanismos de ação mais ampla e com vários pontos de interferência nos mecanismos imunológicos para a resolução da doença, mas não apenas dela, mas também do campo de cancerização o que possibilita a melhoria de realização de procedimentos, mas também a impossibilidade de surgimento de novas lesões neoplásicas. Desta forma, a sua recomendação técnica pode ser realizada com ampla gama de benefícios, mas a questão econômica para obtenção e uso da medicação são fatores muito relevantes e que limitam o uso desta medicação. A sugestão da continuidade dos estudos e da avaliação de custos referentes às ações cirúrgicas futuras, que ocorrem com frequência pode oferecer uma nova forma de reformulação, de subsídios, ou de benefícios que garantam que a droga possa ser colocada de forma protocolar nos serviços de atendimento públicos do país.

REFERÊNCIAS:

ARMSTRONG, B.K.; KRICKER, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J. Photochem Photobiol B*, v.63, n.1-3, p. 8-18, 2001.

BENJAMIN, C.L.; ANANTHASWASY, H.N. p53 and the Pathogenesis of Skin Cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*, v. 224, n.3, p.241-8, 2007.

BERKER, D.; MCGREGOR, J.M.; HUGHES, B.R. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*, v.156, n.2, p.222-30, 2007.

BERMAN, B.; VILLA, A.M.; RAMIREZ, C.C. Mechanisms of action of new treatment modalities for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*, v.5, p.167-73, 2006.

BERMAN, B.; COHEN, D.E.; AMINI, S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*, v.89, n.5, p.241-50, 2012.



BRAAKHUIS, B.J.; TABOR, M.P.; KUMMER, J.A. *et al.* A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, v.63, n.8, p.1727-30, 2003.

BRAS, F.; SARDINHA, R.; PACHECO, A. Therapeutic procedures in the treatment of condylomata acuminata. *Acta Obstet Ginecol Port*, v.9, n.5, dez. 2015

BURNES, C.B.; SONIDEGIB, L.J. A review in locally advanced basal cell carcinoma. *Target Oncol [Internet]*, v.11, n.2, p.239-46, 2016.

COSTA, M.C.; ABRAHAM, L.S.; BARCAUI, C. Lentigo maligno tratado com imiquimode topico: o valor da dermatoscopia no monitoramento clínico. *An Bras Dermatol*, v.86, n.4, n.792-6, 2011.

DAI, M.; WEI H.; YIP, Y.Y.; FENG, Q. *et al.* Long-lasting complete regression of established mouse tumors by counteracting Th2 inflammation. *J Immunother [Internet]*, n.36, v.4, p.248-57, 2013.

DARLINGTON, S.; WILLIAMS, G.; NEALE, R. *et al.* A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*, v.139, n.4, p.451-5, 2013.

EAGLSTEIN, W.H.; WEINSTEIN, G.D.; FROST, P. Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. *Arch Dermatol*, n.101, v.2, p.132-9, 1970.

GALVÃO, L.E.G.; GONÇALVES, H.S.; BOTELHO, K.P. *et al.* Terapia fotodinâmica com a luz do dia - Experiência e segurança no tratamento ceratoses actínicas de face e de couro cabeludo em região de baixa latitude e alta luminosidade. *An Bras Dermatol*, v.92, n.1, p.132-3, 2017.

GAMEIRO, L.; TOVO, L.F.R.; SANCHES, J.R. *et al.* Treatment of actinic keratoses and cancerization field of the face and scalp with 0.015% ingenol mebutate gel in Brazilian individuals: safety, tolerability and patients' perspectives. *An. Bras. Dermatol*, v.94 n.3, Rio de Janeiro, maio/jun 2019.

GUEDES, L.S.; MORGON, N.H.; MARTINS, M.H. *et al.* Imiquimod/ β -Cyclodextrin Inclusion Complex: Experimental and Theoretical Studies. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.31, n.8, São Paulo, ago. 2020.

KAUFMANN, R. The Concept of Field cancerization. *e-Supplement Abstracts of the 6th Congress of the European Association of Dermatologic Oncology*, 13^a ed., p. 20, 2010.

LAWRENCE, N.; COX, S.E.; COCKERELL, C.J. *et al.* A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*, v.131, n.2, p.176, 1995.

LEVY, S.; FURST, K.; CHERN, W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*, v.23, n.6, p.908, 2001.

QUAEDVLIEG, P.J.F.; TIRSI, E.; THISSEN, M.R.T.M. *et al.* Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*, v.16, n.4, p.335-9, 2006.



ROWERT-HUBER, J.; PATEL, M.J.; FORSCHNER, T. *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, v.156, p.8-12, 2007.

SANMARTIN, O.; GUILLEN, C. Images in clinical medicine. fluorescence diagnosis of subclinical actinic keratoses. *N Engl J Med*, n.358, v.19, p.21, 2008.

SZEIMIES, R.M.; TOREZAN, L.; NIWA, A. *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*, v.167, n.1, p.150-9, 2012.

SOUZA RJS, MATTEDI AP, CORREA MP, et al. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no Estado de São Paulo. *An Bras Dermatol*, v.86, n.4, p.657-62, 2011.

STOCKFLETH, E.; FERRANDIZ, C.; GROB, J.J. *et al.* Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European consensus. *Eur J Dermatol*, v.18, p.651-9, 2008.

STOCKFLETH, E.; KERL, H. Guideline subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*, v.16, n.6, p.599-606, 2006.

THOMPSON, S.C.; JOLLEY, D.; MARKS, R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*, v.329, n.16, p.1147-51, 1993.

TOREZAN, L.A.R.; FESTA-NETO, C. Campo de cancerização cutâneo: implicações clínicas, histopatológicas e terapêuticas. *An Bras Dermatol*, v.88, n.5, p.779-91, 2013.

TORRES, A.; STOREY, L.; ANDERS, M.; Miller, R.L. *et al.* Immunemediated changes in actinic keratosis following topical treatment with imiquimod 5% cream. *J Transl Med*, v.5, p.7, 2007.

ULRICH, M.; MALTUSCH, A.; ROWERT-HUBER, J. *et al.* Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerization. *Br J Dermatol*, v.156(Supl), p.13-7, 2007.

ULRICH, M.; STOCKFLETH, E.; ROWERT-HUBER, J. *et al.* Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, v.157(Supl), p.56-8, 2007.

VALE, D.A; FERRACINI, L.M.A; BUENO, M.V.S.R. *et al.* Unusual presentation of a disseminated oral HPV infection after combined antiretroviral therapy initiation. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, v.61, out. 2019.

VIDAL, D.; MATIAS-GUIU, X.; ALOMAR, A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol [Internet]*, v.29, n.5, p.518-25, 2004.

ZALAUDEK, I.; GIACOMEL, J.; ARGENZIANO, G. *et al.* Dermatoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*, v.155, p.951-6, 2006.

ZALAUDEK, I.; GIACOMEL, J.; SCHIMIT, K. *et al.* Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol*, v.66, p.589-97, 2012.



WRIGHT, T.I.; SPENCER, M.; FLOWERS, F.P. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, v.54, n.6, p.933-46, 2006.