Erick Marcet Santiago de Macedo

**Avaliação da eficácia e segurança da imunoterapia tópica
com imiquimode creme 5% no tratamento do carcinoma
basocelular nodular periocular**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Matayoshi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Macedo, Erick Marcet Santiago de

Avaliação da eficácia e segurança da imunoterapia tópica com imiquimode creme 5% no tratamento do carcinoma basocelular nodular periocular / Erick Marcet Santiago de Macedo. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.

Orientadora: Suzana Matayoshi.

Descritores: 1.Carcinoma basocelular 2.Neoplasias palpebrais/terapia
3.Antineoplásicos 4.Imunoterapia 5.Administração, tópica

USP/FM/DBD-251/12

Dedico esta tese:

*À luz do seu amor, que ilumina meus dias e torna
minhas noites infinitas. Aquela capaz de transpor
grandes distâncias e de se fazer sentir sem se
ver. Como o sol e as estrelas assim é você.*

Agradecimentos

À **Deus**, por tudo que tenho;

Aos meus pais, **Lídia e Rui**, por todo amor, dedicação e incentivo;

Aos meus irmãos, **Suen, Verner e Nina**, por sempre acreditarem e torcerem por mim;

À minha orientadora, **Profa. Dra. Suzana Matayoshi**, exemplo de profissional e de ser humano. Obrigado pela oportunidade, confiança, apoio e amizade;

À minha amiga e irmã de consideração, **Rachel Camargo Carneiro**, por acreditar e participar do meu sonho;

Ao amigo e dermatologista, **Dr. Maurício Costa Cruz**, pelo companheirismo.

Ao amigo e oftalmologista, **Dr. Luiz Fernando Teixeira**, pelo incentivo;

À eterna “chefinha”, **Dra. Patricia Paula Gomes Deboni**, pela generosidade e dedicação durante minha residência médica.

À minha amiga, **Regina Ferreira Almeida**, pelos conselhos e ajuda ao seu “aluno excepcional da pós-graduação”;

Ao **Prof. Dr. Cyro Festa Neto**, Professor Titular do Departamento de Dermatologia - FMUSP, pelo apoio e orientações iniciais à pesquisa;

Ao Departamento de Patologia - FMUSP, em especial a **Dra. Patrícia Picciarelli de Lima**;

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq**, pelo apoio financeiro concedido a essa pesquisa, processo nº 480144/2008-7;

A todos os **profissionais do Departamento de Oftalmologia - FMUSP**, em especial aos **Drs. Alexandre K. Misawa e Pedro C. Carricondo**;

Aos **pacientes, funcionários e voluntários do Ambulatório de Oftalmologia HC-FMUSP**;

Aos **amigos e familiares** que acreditaram e torceram por mim.

***“Viver é acalentar sonhos e esperanças,
fazendo da fé a nossa inspiração maior. É
buscar nas pequenas coisas, um grande
motivo para ser feliz!”***

Mario Quintana

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Composição da medicação	11
3.2 Mecanismo de ação do imiquimode	12
3.2.1 Ação imunomoduladora do imiquimode	13
3.2.2 Ação apoptótica do imiquimode.....	16
3.3 Tratamento do carcinoma basocelular com imiquimode	19
3.3.1 Tratamento dermatológico do carcinoma basocelular superficial com imiquimode	20
3.3.2 Tratamento dermatológico do carcinoma basocelular nodular com imiquimode.....	23
3.3.3 Tratamento oftalmológico do carcinoma basocelular nodular periocular com imiquimode	27
3.4 Efeitos colaterais e tolerabilidade do imiquimode no tratamento do CBC nodular.....	29
3.5 Recorrência do CBC no tratamento com imiquimode	30
4 MÉTODOS	32
4.1 Desenho do estudo	33
4.2 Amostra.....	34
4.2.1 Inclusão	34
4.2.2 Exclusão	34

4.3	Tratamento.....	35
4.3.1	Biópsia.....	36
4.3.2	Treinamento do paciente.....	37
4.3.3	Ficha inicial e acompanhamento	38
4.4	Período pós-tratamento	40
4.5	Documentação e mensuração digital	41
4.6	Análise estatística	45
5	RESULTADOS	46
6	DISCUSSÃO	73
7	CONCLUSÕES	81
8	ANEXOS.....	83
9	REFERÊNCIAS	90

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Bax	<i>Bcl-2 associated x protein</i>
BAV	Baixa acuidade visual
CAPPesq	Comitê de Ética para análise de projetos de pesquisa
CBC	Carcinoma basocelular
CEO	Corpo estranho ocular
CM	Canto medial
DP	Desvio padrão
Ex.	Exemplo
FPS	Fator de proteção solar
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina e Eosina
ImageJ	<i>Image Processing and Analysis in Java</i> (programa para análise de imagens)
N	Número de participantes da amostra
PI	Pálpebra inferior
P	Significância estatística
Prof.	Professor
Reg.M.S.	Registro no Ministério da Saúde
Sem.	Semana
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida

SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i> (pacote estatístico para ciências sociais)
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
USP	Universidade de São Paulo
cm	Centímetros
mm	Milímetros
mm²	Milímetros quadrados
%	Por cento
=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que
x	Vezes
x/	Vezes por
x/sem.	Vezes por semana

Lista de Figuras

Figura 1.	Cirurgia micrográfica de Mohs - adaptado de Moul 2009	5
Figura 2.	Molécula de Imiquimode.	11
Figura 3.	Ativação das células dendríticas da pele pelo imiquimode	14
Figura 4.	Apresentação de antígenos tumorais pela célula dendrítica.....	15
Figura 5.	Prováveis mecanismos de indução da apoptose da célula tumoral pelo imiquimode	18
Figura 6.	Diferença histológica entre o CBC superficial e nodular. A - pele normal; B - CBC superficial com ninho de células tumorais aderidos à epiderme (seta branca); C - CBC nodular com grande ninho de células tumorais na derme (seta branca).....	25
Figura 7.	Exemplo: paciente de 37 anos, do ambulatório de Plástica Ocular HCFMUSP, portadora da síndrome de Gorlin-Goltz com múltiplos CBCs em região periocular. A - Olho direito; B - Olho esquerdo	26
Figura 8.	Biópsia por trépano. A - Trepanação; B - Exposição do material trepanado; C - Corte da base com lâmina nº11, D - Coleta do material para exame anatomopatológico	37
Figura 9.	CBC periocular, imagem com régua milimetrada.....	42
Figura 10.	Marcando a medida conhecida	42
Figura 11.	Inserindo escala de conversão	43
Figura 12.	Conversão da medida linear em pixels para milímetros	44
Figura 13.	Conversão da área em pixels para mm ²	44
Figura 14.	Fluxograma da avaliação e seleção dos pacientes incluídos no estudo	47
Figura 15.	Lesão 12, CBC nodular em canto medial. A - Antes do tratamento; B - Inflamação local simulando uma celulite pré-septal; C - Dois anos após o tratamento.....	48

Figura 16. Lesão 3 do presente estudo. A - Aspecto clínico antes do tratamento; B - Aspecto clínico após o tratamento; C - CBC nodular na biópsia antes do tratamento (HE 200X); D - Ausência de neoplasia na biópsia após o tratamento (HE 200x).....	50
Figura 17. Lesão 13, CBC nodular em margem palpebral. A - Antes do tratamento; B - Três anos após o tratamento; C - Conjuntivite reacional durante a 10ª semana do tratamento; D - Aspecto da conjuntiva e margem palpebral três anos após o tratamento.....	52
Figura 18. Efeito neoadjuvante de imiquimode na lesão 1. A - Pré-tratamento; B - Lesão residual pós-tratamento com imiquimode (seta branca); C - Uma semana após exérese cirúrgica; D – Seis meses após exérese cirúrgica	59
Figura 19. Efeito neoadjuvante de imiquimode na lesão 8. A - Antes do tratamento; B - Lesão residual após o tratamento (seta branca); C - Aspecto após exérese cirúrgica	60
Figura 20. Lesão 3, lesão em canto medial e próxima a margem palpebral. A - Antes do tratamento; B - Ectrópio com eversão da margem palpebral e exposição da conjuntiva (seta branca); C - Após o tratamento.....	72

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Principais estudos envolvendo o tratamento do CBC superficial em outras regiões do corpo com imiquimode	21
Tabela 2.	Principais estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular em outras regiões do corpo com imiquimode	24
Tabela 3.	Principais estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular periocular com imiquimode	28
Tabela 4.	Descrição da idade, tempo de seguimento e tratamento nos pacientes	49
Tabela 5.	Descrição das características qualitativas dos pacientes	49
Tabela 6.	Descrição das lesões pré-tratamento	51
Tabela 7.	Mensuração da inflamação, ulceração e ectrópio máximos durante o tratamento.....	53
Tabela 8.	Descrição das lesões pós-tratamento.....	58
Tabela 9.	Descrição das medidas quantitativas a cada semana de avaliação.....	61
Tabela 10.	Resultado das correlações de <i>Spearman</i> entre as medidas da lesão, inflamação, ulceração e distância da lesão à margem.....	69
Tabela 11.	Correlação entre a distância da margem e a presença de cada sintoma durante o tratamento	70
Tabela 12.	Correlação entre a área máxima de inflamação e a presença de cada sintoma durante o tratamento	70
Tabela 13.	Lesões que evoluíram com ectrópio palpebral durante o tratamento.....	71
Tabela 14.	Comparação do presente estudo com os principais estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular periocular com imiquimode.....	75

Lista de Gráficos

Gráfico 1.	Estudos em outras regiões do corpo fase II e III - posologias <i>versus</i> eficácia no CBC superficial	22
Gráfico 2.	Estudos em outras regiões do corpo fase II e III - posologias <i>versus</i> eficácia no CBC nodular	23
Gráfico 3.	Representação gráfica da distribuição da inflamação, ulceração e ectrópios máximos antes e durante cada semana do tratamento.....	54
Gráfico 4.	Representação gráfica da distribuição do delta da área de inflamação das lesões durante cada semana de tratamento....	55
Gráfico 5.	Representação gráfica da distribuição do delta da área de ulceração das lesões durante cada semana de tratamento.	56
Gráfico 6.	Representação gráfica da distribuição do delta da área de ectrópio das lesões que apresentaram ectrópio durante cada semana de tratamento	57
Gráfico 7.	Representação gráfica da presença dos sintomas oculares durante o tratamento com imiquimode	62
Gráfico 8.	Representação gráfica da presença dos sintomas oculares antes e durante cada semana do tratamento	63
Gráfico 9.	Representação gráfica da quantificação da conjuntivite baseado na escala de Efron para hiperemia ocular antes e durante cada semana do tratamento	64
Gráfico 10.	Representação gráfica da quantificação da ceratite antes e durante cada semana do tratamento	65
Gráfico 11.	Representação gráfica da presença dos sintomas da pele I durante o tratamento com imiquimode	66
Gráfico 12.	Representação gráfica da presença dos sintomas da pele II durante o tratamento com imiquimode	66
Gráfico 13.	Representação gráfica da presença dos sintomas da pele I antes e durante cada semana do tratamento.	67

Gráfico 14.	Representação gráfica da presença dos sintomas da pele II antes e durante cada semana do tratamento	67
Gráfico 15.	Representação gráfica da presença dos sintomas sistêmicos durante o tratamento com imiquimode.....	68
Gráfico 16.	Representação gráfica da presença dos sintomas sistêmicos antes e durante cada semana do tratamento.....	68

RESUMO

Macedo EMS. *Avaliação da eficácia e segurança da imunoterapia tópica com imiquimode creme 5% no tratamento do carcinoma basocelular nodular periocular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 104p.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia e segurança da imunoterapia tópica com imiquimode creme 5% no tratamento do carcinoma basocelular nodular periocular. **MÉTODOS:** Pacientes com carcinoma basocelular confirmado por biópsia e com contraindicação clínica para a cirurgia reconstrutiva devido ao alto risco ou que recusaram a cirurgia por razões estéticas ou fobia foram incluídos no estudo. O tratamento foi iniciado após treinamento do paciente e de acompanhante. A posologia foi de 5 vezes por semana por 8 a 16 semanas. Acompanhamento quinzenal foi realizado durante a vigência do tratamento com questionário, exame biomicroscópico, medida da acuidade visual e documentação fotográfica. As características clínicas das lesões foram mensuradas através do *software* ImageJ. Após 12 semanas do fim da terapia, uma nova biópsia na região da lesão foi guiada por fotografia. O seguimento dos pacientes foi semestral, após fim do tratamento, com biópsias anuais da região até o presente momento. **RESULTADOS:** 19 foram tratadas. A taxa de cura histológica foi de 89,5% após três meses do final do tratamento, e de 84,2% nos três anos de seguimento (39,5 meses). A taxa de cura histológica em três anos foi de 100% para lesões menores que 10 mm, e de 81,8% para lesões maiores que 10 mm. De uma forma geral, os efeitos colaterais da medicação foram mais frequentes durante as oito primeiras semanas de tratamento. Quanto menor foi a distância da lesão à margem palpebral, maior foi chance de o paciente desenvolver ectrópio no tratamento ($p = 0,045$). Assim, como quanto maior foi a inflamação, maior foi a chance de desenvolver ectrópio, dor e edema durante o tratamento ($p = 0,017$, $p = 0,016$ e $p = 0,044$, respectivamente). **CONCLUSÕES:** Imiquimode creme 5% mostrou-se eficaz para o tratamento alternativo do carcinoma basocelular periocular, principalmente em lesões menores que 10 mm. Em adição, demonstrou um interessante efeito neoadjuvante sobre as lesões maiores que 10 mm que não foram curadas. Mostrou-se um tratamento seguro; entretanto, um cuidado maior deve ser dado às lesões próximas à margem palpebral devido ao maior risco de complicações e desenvolvimento de ectrópio.

Descritores: 1.Carcinoma basocelular 2.Neoplasias palpebrais/terapia 3.Antineoplásicos 4.Imunoterapia 5.Administração, tópica

SUMMARY

Macedo EMS. *Evaluation of efficacy and safety of topical administration of 5% imiquimod cream for periocular nodular basal cell carcinoma* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012. 104p.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of topical administration of 5% imiquimod cream in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma (BCC). **Methods:** Patients with periocular nodular basal cell carcinoma confirmed by biopsy and clinical contraindication to reconstructive surgery due to high risk or who decline surgery for aesthetic reasons or phobia were included in the study. The medication was applied once a day, five days a week for 8-16 weeks. Treatment was initiated after provision of patient and caretaker training. During treatment, patients were followed up twice a month with questionnaires, biomicroscopic examinations, measurement of visual acuity and photographic documentation. The clinical characteristics of the tumors were registered with the software ImageJ. Twelve weeks after the end of treatment, an image-guided biopsy of the tumor site was performed. Patients have since been attending follow-up visits every six months, and biopsies of the region are performed annually. **Results:** 19 tumors were treated with imiquimod. The average histological cure rate was 89.5% after 3 months at the end of the treatment and 84.2% after 3 years of follow-up (39.5 months). The 3-year histological cure rate was 100% for smaller tumors and 81.8% for larger tumors (>10 mm). In general, drug-related side effects were more frequent during the first 8 weeks of treatment. The smaller the distance between tumor and lid margin, the greater the probability of developing ectropion during treatment ($p=0.045$). Likewise, the more severe the inflammation, the greater the probability of developing ectropion, pain and edema during treatment ($p=0.017$, $p=0.016$ and $p=0.044$ respectively). **Conclusion:** Topical administration of 5% imiquimod cream was found to be an efficacious and relatively safe alternative treatment for periocular BCC, especially for tumors smaller than 10 mm, with interesting neoadjuvant effects on uncured tumors larger than 10 mm. However, special care is required when treating tumors near the eyelid margin due to the risk of complications and development of ectropion.

Descriptors: 1. Carcinoma, Basal Cell 2. Eyelid Neoplasms/therapy 3. Antineoplastic Agents 4. Immunotherapy 5. Administration, Topical

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia mais comum que o ser humano pode desenvolver ^(1,2). Sua incidência tem aumentado em todo o mundo nos últimos anos ⁽²⁻⁴⁾; metástases são raras e estão mais relacionadas com o tamanho e a profundidade do que com subtipo histológico da lesão original ⁽²⁾. Mais de 80% dos casos estão localizados no pescoço e face, sendo que, desses, 20% acometem a área periocular ⁽³⁾. De 30 a 40% dos pacientes com CBC irá desenvolver uma ou mais novas lesões no prazo de 10 anos ⁽⁵⁾.

O tumor periocular é a neoplasia mais comum da prática oftalmológica e, apesar de apenas 15 a 20% das lesões serem malignas, o CBC é responsável por 86 a 95% dos casos ^(3,6,7). Em asiáticos, essa porcentagem é inferior, sendo de 30 a 50% das lesões malignas periorcárias ⁽⁸⁾. Mais frequentemente acomete pacientes entre a sexta e oitava década de vida; porém, até 15% dos casos podem estar presentes em crianças ou adultos jovens ⁽⁸⁾.

Quanto à localização das lesões periorcárias, de 50 a 60% acometem a pálpebra inferior; de 25 a 30%, o canto medial; 15%, a pálpebra superior, e 5%, o canto lateral. Devido ao seu crescimento lento e indolor, a destruição local é sua principal característica, podendo invadir as vias lacrimais e a órbita ^(3,6,8). Embora geralmente não leve à morte, seu diagnóstico tardio torna o tratamento cirúrgico algumas vezes mutilante, trazendo dificuldade para reconstrução da pálpebra e vias lacrimais e, em alguns casos, nem sendo possível preservar o olho ⁽³⁾. A taxa de mortalidade do CBC periocular é estimada em menos de 3%, e ocorre secundariamente à invasão intracraniana de lesões que foram

inadequadamente tratadas, ou clinicamente negligenciadas, sendo mais frequente em lesões de canto medial ^(6,8).

Um problema comum após o tratamento do CBC é a recorrência, que pode variar de 0,5% a 26% dos casos, dependendo do subtipo histológico e tamanho da lesão ⁽⁹⁾. Na região periocular, o risco para recorrência é maior em lesões que já recorreram, maiores de 2 cm, localizadas em canto medial ou pálpebra superior, envolvendo múltiplos segmentos palpebrais, submetidas a radioterapia, excisadas de forma incompleta, com bordos mal definidos, multicêntricas, em pacientes imunodeprimidos ou com idade inferior a 35 anos, invadindo o tarso e com extensão para órbita, nariz, seios da face ou sistema nervoso ⁽⁸⁾.

A separação do CBC conforme seu subtipo histológico ou padrão de crescimento é útil para identificar o grau de agressividade, ou seja, quais apresentam maior risco de recorrência ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Lesões com padrão de crescimento superficial e nodular denotam comportamento menos agressivo; em contrapartida, o infiltrativo e micronodular são mais agressivos ^(9, 11, 12). Os padrões de crescimento podem ainda ser classificados como “puro”, ou seja, composto por um único padrão de crescimento, ou “misto”, em que qualquer combinação de padrões pode ocorrer ⁽¹¹⁾.

Dentre os padrões de crescimento do CBC, o nodular é o mais frequente, seguido pelo superficial, infiltrativo e, finalmente, o micronodular ^(4,5,11,12). O padrão nodular parece ser o mais comum na região da face e do pescoço, assim como na região periocular, enquanto o padrão superficial ocorre mais comumente em tronco e extremidades ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Seu surgimento está fortemente associado à exposição à radiação ultravioleta ⁽¹⁶⁾.

Há um papel etiológico do tipo de exposição solar no desenvolvimento dos padrões de crescimento do CBC. Aparentemente, o desenvolvimento do padrão nodular está relacionado a uma exposição crônica e cumulativa à luz solar, que usualmente ocorre em face, pescoço e, logicamente, na região periocular. Já uma exposição aos raios ultravioleta de forma intensa e intermitente, não presente na região periocular, resulta em um padrão superficial^(17,18).

O CBC é a primeira causa de cirurgia reconstrutiva da região periocular. O objetivo da cirurgia é remover completamente a lesão e, ao mesmo tempo, restabelecer a funcionalidade e estética palpebral^(19,20). A escolha do tratamento deve ser determinada pelo padrão de crescimento da lesão, tamanho, localização e idade do paciente⁽⁵⁾. A maioria dos tratamentos propostos para o CBC superficial e nodular apresenta uma taxa de cura de 85 a 95%⁽²¹⁾. A terapia mais utilizada e efetiva é a excisão cirúrgica da lesão, juntamente com tecido macroscopicamente saudável ao redor, ou seja, uma margem de segurança^(19, 20).

A cirurgia micrográfica de Mohs é o tratamento padrão-ouro, pois oferece a menor taxa de recorrência, ou seja, maior chance de cura, e ao mesmo tempo preserva o máximo de tecido saudável⁽²²⁻²⁵⁾. A técnica foi desenvolvida por Frederic E. Mohs nos anos 1940 e consiste em remover tumores de pele em camadas sucessivas que são avaliadas microscopicamente. As margens periféricas e profundas são totalmente avaliadas, criando um mapa da presença do tumor e guiando a exereses⁽²⁶⁾ (Figura 1).

Figura 1. Cirurgia micrográfica de Mohs - adaptado de Moul 2009⁽²⁶⁾

Entretanto, a maioria dos cirurgiões prefere realizar a excisão da lesão com margens clinicamente livres (2 a 4 mm), fazendo seu controle histológico com congelação ou através do resultado anatomopatológico final, pois alguns trabalhos sugerem taxas de cura similares à técnica de Mohs ⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Lesões que clinicamente não infiltram tecidos profundos e com padrão de crescimento não agressivo podem ser tratadas conservadoramente ^(15,19). Mesmo quando suas margens estão comprometidas, após a excisão, tendem a não recorrer ou, surpreendentemente, não estão mais presentes em uma segunda intervenção ^(31, 32). Há evidências também de que de 25 a 34% dos CBCs podem desaparecer após a biópsia ⁽³³⁻³⁵⁾.

A regressão espontânea de alguns tumores resulta da provável resposta imunológica do hospedeiro ao tumor. Estudos imunocitoquímicos

avaliando CBCs primários e em regressão demonstraram um número significativamente maior de células T, CD3 e CD4 nos infiltrados dos tumores em regressão, quando comparados aos tumores primários que não regrediram. Além disso, foi encontrado um aumento na expressão de receptores de interleucina-2, um marcador precoce da ativação de células T⁽³⁶⁾.

O comportamento do infiltrado inflamatório peritumoral pode ser considerado como o índice de resposta imune do hospedeiro ao tumor. Aparentemente tumores pequenos e localizados apresentam infiltrado peritumoral intenso, enquanto em tumores grandes mais agressivos o infiltrado peritumoral é escasso ou ausente⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Evidência importante do papel da defesa imune em relação ao CBC é sua maior incidência em indivíduos imunossuprimidos, como são os transplantados renais que têm 1,4 a 3,4 vezes maior probabilidade de desenvolver CBC do que a população geral^(40,41). Outro fator que favorece essa hipótese é o relato de um caso de CBC metastático em doente com SIDA⁽⁴²⁾. É verdade também que pacientes imunodeprimidos têm um risco aumentado de desenvolver carcinomas de pele com um comportamento biológico agressivo. Assim, o sistema imune parece ter um papel importante no desaparecimento de tumores residuais⁽³²⁾.

Tradicionalmente, o CBC é excisado com uma margem clínica livre de 3 a 4 mm; entretanto, as lesões perioculares com padrão de crescimento nodular demonstraram poder ser excisadas com uma margem de 2 mm, sendo essa medida suficiente para prevenir sua recorrência. Dessa forma, ao identificar um padrão não agressivo, mais tecido saudável é preservado, facilitando sua reconstrução⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Em casos em que a cirurgia não é uma opção, como pacientes com alto risco cirúrgico, com múltiplas lesões, ou ainda aqueles que se negam à cirurgia, seja por fobia ou motivo estético, podemos lançar mão de terapias alternativas. Os imunomoduladores tópicos têm se destacado como nova forma de tratamento clínico conservador do CBC com padrão não agressivo de crescimento. Imiquimode creme 5% é o principal representante dessa nova classe de medicamentos; tem sido amplamente estudado e apresentado alto índice de eficácia no tratamento do CBC, inclusive na área periocular ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Imiquimode pode ser de fato uma alternativa interessante para os pacientes com idade avançada, pouco colaborativos, e para os casos em que a lesão esteja adjacente a estruturas delicadas e importantes, como o canal ou ponto lacrimal ⁽⁴⁹⁾. Entretanto, a posologia e sua relação com a eficácia e efeitos colaterais para o tratamento do CBC nodular periocular ainda permanecem obscuras.

2 OBJETIVOS

Avaliar a eficácia e segurança da imunoterapia tópica com imiquimode creme 5% no tratamento do carcinoma basocelular nodular periocular.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Composição da medicação

Imiquimode é uma imidazoquinolina amina que apresenta estrutura química (1-(2-metilpropil)-1H-imidazol [4;5-C] quinolina4 amina)⁸ e fórmula molecular C₁₄H₁₆N₄. É o primeiro membro da família das imidazoquinolinas (Figura 2).

Figura 2. Molécula de Imiquimode.

Os fabricantes revelam que cada sachê de 250 mg contém 12,5 mg de imiquimode ativo. O creme também contém ácido isoesteárico, álcool benzílico, álcool cetílico, álcool estearílico, vaselina branca, polissorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerol, metilhidroxibenzoato, propil hidroxibenzoato, goma xantana e água purificada, e seria suficiente para aplicar em uma área de 20cm² ⁽⁵⁰⁾.

3.2 Mecanismo de ação do imiquimode

O mecanismo de ação do imiquimode ainda não está completamente esclarecido, porém duas ações foram reconhecidas: a imunomoduladora e a pró-apoptótica. Enquanto a maioria dos agentes imunomoduladores tem a função de inibir a resposta imune, imiquimode é capaz de ativá-la ⁽⁵¹⁾.

Estudos evidenciaram a importância das respostas imunes inata e adquirida na presença do CBC, assim como um índice de apoptose aumentado, sendo responsável por seu crescimento lento. O índice de apoptose para o CBC é maior do que o da pele normal, fato esse que justifica seu crescimento lento e comportamento indolente. Padrões de crescimento agressivo do CBC apresentam maiores índices de proliferação e menor apoptose do que os não agressivos ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

O principal efeito do imiquimode consiste na estimulação à liberação de citocinas, promovendo a inflamação local da pele. Os antígenos tumorais passam a ser reconhecidos pelas células dendríticas (Langerhans) da pele, internalizados, e então apresentados aos linfócitos T citotóxicos, que migram de volta para a pele, levando à destruição das células tumorais. Uma ação secundária observada foi a indução direta da apoptose das células tumorais pelo imiquimode, que parece ser capaz de ativar a via das caspases ^(51,55).

3.2.1 Ação imunomoduladora do imiquimode

A resposta imune inata depende dos receptores específicos conhecidos como *Toll Like Receptors* (TLRs). Sua função é de se ligar a um produto microbiano específico, resultando na transcrição de múltiplos genes pró-inflamatórios ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Nos seres humanos, existem pelo menos onze diferentes tipos de TLRs, e cada um parece reconhecer moléculas de um patógeno específico ou de um grupo deles. Como exemplos, o TLR-4 e o TLR-2, um capaz de reconhecer os lipossacarídeos das bactérias, e o outro, um dos componentes da parede celular das micobactérias ⁽⁵⁵⁾.

O imiquimode parece interagir com um desses receptores, o TLR-7, cujo ligante microbiano ainda permanece desconhecido. Esse receptor é predominantemente encontrado no pulmão, placenta, baço e células imunes, incluindo as células dendríticas da pele e células B. Acredita-se que o TLR-7 seja expresso nas duas principais classes de células dendríticas: plasmocitoides (pDCS) e mieloides (mDCA) ^(55, 59).

Na pele inflamada, as células dendríticas estão constantemente à procura de patógenos; quando imaturas, podem internalizar seus fragmentos, como consequência migrar da pele até os vasos linfáticos aferentes e, destes, aos linfonodos. Durante essa jornada tornam-se maduras, podendo agora interagir com células T e induzir uma resposta imune celular a esses fragmentos ^(55,59,60) (Figura 3).

Figura 3. Ativação das células dendríticas da pele pelo imiquimode

A ativação do TLR-7 pelo imiquimode leva ao aumento da expressão de moléculas coestimulatórias (CD40; CD80 e CD86), assim como do nível de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade 1 e 2 (MHC1 e MHC2). Essas, quando ligadas a peptídeos do antígeno, participam na ativação da célula T pela célula dendrítica madura. Tal fato sugere que uma importante ação do imiquimode é o aumento da eficiência na apresentação do antígeno tumoral pela célula dendrítica (Figura 4) ^(55, 59).

Figura 4. Apresentação de antígenos tumorais pela célula dendrítica

A resposta T pode ser polarizada em inflamatória (Th1) ou humoral (Th2), dependendo do tipo de citocina liberada pela célula dendrítica. Th1 citocinas, como interferon α ; TNF- α e TNF- β , induzem inflamação, ativação de macrófagos e imunidade celular. Em contrapartida, Th2 citocinas, como IL4; IL5; IL10 e IL13, induzem resposta humoral, ativação de eosinófilos e, geralmente, inibem a imunidade celular ⁽⁵⁵⁾.

O imiquimode induz as células dendríticas mielóide e plasmocitoide a elaborar IL-12 e interferon α , respectivamente; tais citocinas auxiliam na polarização da resposta imune inflamatória (Th1) e que parecem ser

especialmente importantes no controle da infecção microbiana e mediando a resposta imune contra vírus e tumores ⁽⁵⁵⁾.

Assim, a estimulação de receptores TLR-7 serve de ponte ou ligação entre a resposta imune inata e a adquirida (ou celular), de um lado a inflamação local produzida pelas citocinas e, do outro, a migração e apresentação de antígenos às células T ^(51,55).

3.2.2 Ação apoptótica do imiquimode

Apoptose é a morte celular programada, um processo fisiológico pelo qual as células não viáveis são eliminadas. É responsável pela regulação da população de células do tecido, e seu controle depende da participação de alguns genes e proteínas.

Ao mesmo tempo, a maioria dos genes envolvidos participa também no mecanismo de regulação do ciclo celular, e a sua alteração parece levar à carcinogênese.

Existem três moléculas envolvidas na apoptose induzida pelo imiquimode:

- 1) Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*): Uma proteína antiapoptótica que protege a viabilidade da célula, sem, entretanto, promover sua proliferação. Na epiderme normal, a expressão Bcl-2 está confinada à camada de células basais e parece proteger essas células da apoptose. Demonstrou-se que o aumento de uma forma aberrante dessa proteína parece ser crítico para o desenvolvimento do carcinoma basocelular ⁽⁶¹⁾. Entretanto, sua

alta expressão está associada com tumores de comportamento menos agressivos e, por outro lado, a perda da expressão da proteína Bcl-2 resulta em subtipos agressivos e infiltrativos de CBC ^(51, 61-63).

- 2) Bax (*Bcl-2 associated x protein*): Membro da família Bcl-2, porém um indutor da apoptose. A proteína pró-apoptótica Bax é expressa em baixos níveis nos queratócitos basais e está aumentada nas camadas superiores da epiderme ^(53,54,62,63).
- 3) Caspase-3: Pertence à família das cisteíno proteases (caspases) e, quando ativada, inicia a cascata da apoptose. Sua ativação resulta da sinalização celular promovida pelos receptores de morte celular ou, diretamente, 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 ^(63, 64).

As duas principais vias pelas quais as drogas citotóxicas induzem a apoptose já foram delineadas: uma envolve a ativação de receptores de morte celular ligados à membrana (*membran-bound death receptors*), a outra depende da liberação direta do citocromo C mitocondrial, e ambas levam à subsequente morte celular ⁽⁵¹⁾.

Existem três principais hipóteses para explicar o mecanismo molecular pelo qual o imiquimode induziria a apoptose das células tumorais (Figura 5). Na primeira, atuaria diretamente nos receptores de morte celular ligado à membrana, iniciando a cascata que levaria à apoptose. Na segunda,

penetraria na membrana celular, atuando mais à frente na cascata de eventos que leva à apoptose, sendo independente dos receptores. Numa terceira, também independentemente dos receptores, atuaria em uma via intrínseca dependente da liberação de citocromo C mitocondrial ⁽⁵¹⁾.

Figura 5. Prováveis mecanismos de indução da apoptose da célula tumoral pelo imiquimode

O bloqueio da função dos diversos receptores de morte celular, expresso pelas diferentes linhas de células tumorais, não é capaz de afetar a ação pró-apoptótica do imiquimode. Por outro lado, uma inibição das caspases bloqueia sua ação, em especial as caspases 3, 8, 9 e 10. A caspase-3 é o evento final da cascata capaz de levar à apoptose, e a

caspase-9 pertence à via intrínseca dependente da liberação de citocromo C pela mitocôndria, via BCL-2. Assim, foi possível concluir que o imiquimode atua independentemente dos receptores de membrana através da via intrínseca das caspases ⁽⁵¹⁾.

O imiquimode ativa a via intrínseca (mitocondrial), alterando a proporção Bcl-2/Bax. Tal fato parece justificar sua ação maior em tumores pouco agressivos, em que há um aumento da expressão dessas proteínas, e menor em tumores agressivos, já que não há sua expressão. Além disso, há uma diminuição na expressão de Bcl-2 após o tratamento com imiquimode, sugerindo que o tratamento pode tornar a lesão menos resistente, ou seja, mais suscetível á apoptose ⁽⁶¹⁾.

3.3 Tratamento do carcinoma basocelular com imiquimode

Em 1997, o imiquimode 5% creme foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso tópico no tratamento de verrugas externas genitais e perianais ^(55,65,66).

Um dos primeiros estudos envolvendo o tratamento de CBCs não agressivos (superficial e nodular) com imiquimode demonstrou a importância do esquema terapêutico na cura da lesão. Todos os 35 pacientes do estudo piloto foram tratados por um período de até 16 semanas; entretanto, taxas de cura de 100% foram observadas apenas nos esquemas de duas vezes ao dia (2x-7x/sem.), uma vez ao dia (7x/sem.) e três vezes por semana (3x/sem.). Pacientes tratados duas vezes por semana (2x/sem.), uma vez

por semana (1x/sem.) e somente com o veículo apresentaram taxas de cura de 60%, 50% e 9%, respectivamente. Quanto maior a frequência de uso da medicação maior foi o índice de cura, porém maiores também foram os efeitos adversos observados⁽⁶⁷⁾.

3.3.1 Tratamento do carcinoma basocelular superficial em outras regiões do corpo com imiquimode

O efeito inflamatório da medicação é o principal fator responsável pela cura da lesão, entretanto reduz a tolerabilidade e adesão ao tratamento com imiquimode⁽⁶⁸⁾. Visando conciliar eficácia e segurança, diversos esquemas posológicos foram propostos, com o objetivo de tentar reduzir os efeitos inflamatórios graves e, ao mesmo tempo, manter o máximo de eficácia da medicação⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

Estudos conseguiram reduzir tanto a frequência de administração como o período de tratamento, e, conseqüentemente, aumentaram sua tolerabilidade. Ao tentar equilibrar a relação risco benefício do tratamento aos pacientes, três principais esquemas de administração se destacaram: uma vez ao dia (7x/sem), cinco vezes por semana (5x/sem.) e três vezes por semana (3x/sem.), e dois principais períodos de tratamento foram avaliados, 6 e 12 semanas⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. A Tabela 1 resume os principais trabalhos envolvendo tratamento do CBC superficial com imiquimode.

Tabela 1. Principais estudos envolvendo o tratamento do CBC superficial em outras regiões do corpo com imiquimode

Autor ano	Nº tratamentos	Posologia	Resposta completa (%)	Seguimento	Cura histológica
Daudén 2011 ⁽⁷²⁾	446	5x/sem. 6sem.	83	-	-
Quirk 2010 ⁽⁷³⁾	169	7x/sem. 6sem.	80	5 anos	-
Ruiz- Villaverde 2009 ⁽⁷⁴⁾	82	3x/sem. 4sem.	85	2 anos	-
Gollnick 2005/2008 ^(75, 76)	182	5x/sem 6sem.	69	5 anos	-
Quirk 2006 ⁽⁷⁷⁾	169	7x/sem. 6sem.	82	2 anos	-
Peris 2005 ⁽⁷⁸⁾	30	3x/sem. 6sem.	91	23 meses	-
Schulze 2005 ⁽⁴⁸⁾	84	7x/sem. 6sem.	80	12 semanas	Sim
Marks 2004 ⁽⁷¹⁾	97	7x/sem. 6sem.	77	12 semanas	Sim
Geisse 2004 ⁽⁴⁷⁾	179	7x/sem. 6sem.	79	12 semanas	Sim
Shumack 2004 ⁽⁷⁹⁾	66	5x/sem. 6sem.	83	12 semanas	Sim
Geisse 2002 ⁽⁶⁹⁾	31	7x/sem. 12sem.	87	6 meses	Sim
Marks 2001 ⁽⁷⁰⁾	33	7x/sem. 6sem.	88	6 semanas	Sim

Estudo fase II avaliou diversas posologias por um período de 12 semanas. Duas vezes ao dia (2x-7x/sem.), uma vez ao dia (7x/sem.), cinco vezes por semana (5x/sem.) e três vezes por semana (3x/sem.) apresentaram taxas de cura histológica de 100%, 87%, 81% e 52%, respectivamente. Embora a maior eficácia tenha sido da posologia duas vezes ao dia (2x-7x/sem.), a melhor relação eficácia e segurança do tratamento do CBC superficial foi relacionada à posologia cinco vezes por semana (5x/sem.), por 12 semanas ⁽⁶⁹⁾ (Gráfico 1).

Gráfico 1. Estudos em outras regiões do corpo fase II e III - posologias *versus* eficácia no CBC superficial

Baseado em dois estudos clínicos fase III, o tratamento tópico do CBC superficial com imiquimode creme 5% foi autorizado pelo FDA em 2004, e pela ANVISA, em 2006. Ambos os estudos analisados apresentavam a mesma concentração, veículo e tempo de tratamento (6 semanas). A taxa de cura histológica foi de 79 a 80% para a posologia de uma vez ao dia (7x/sem.), e de 82% para cinco vezes por semana (5x/sem.)^(47, 48) (Gráfico 1).

Como a posologia de cinco vezes por semana (5x/sem.) apresentou uma eficácia semelhante à de uma vez ao dia (7x/sem.), porém com menos efeitos adversos, foi estabelecido que a melhor posologia para o tratamento do CBC superficial, em lesões de até 2 cm de diâmetro, seria uma vez ao dia, cinco vezes por semana (5x/sem.), por seis semanas, podendo ser prolongada por até 16 semanas⁽⁴⁷⁾.

3.3.2 Tratamento do carcinoma basocelular nodular em outras regiões do corpo com imiquimode

O tratamento do CBC nodular ainda não foi liberado pelos órgãos reguladores, pois, de uma forma geral, apresentou uma eficácia inferior ao superficial, 76% *versus* 82%, respectivamente. Para tratamentos por um período de seis semanas, a eficácia foi de 71% para a posologia diária (7x/sem.), e variou de 50 a 59% em posologia de três vezes por semana (3x/sem.)^(68,80). O tratamento por oito semanas, três vezes por semana (3x/sem.), apresentou uma eficácia de 64%⁽⁸¹⁾. E, finalmente, tratamentos por 12 semanas foram aqueles que apresentaram as maiores taxas de cura: três vezes por semana (3x/sem.), de 60 a 63%; cinco vezes por semana (5x/sem.), 70%, e uma vez ao dia (7x/sem.), 76%^(80,81) (Tabela 2 e Gráfico 2).

Gráfico 2. Estudos em outras regiões do corpo fase II e III - posologias *versus* eficácia no CBC nodular

Tabela 2. Principais estudos em outras regiões do corpo envolvendo o tratamento do CBC nodular com imiquimode

Autor ano	Nº tratamentos	Posologia	Resposta completa (%)	Seguimento	Cura histológica
Eigentler 2007 ⁽⁸¹⁾	101	3x/sem. 10sem.	57	8 semanas	Sim
Schiesl 2007 ⁽⁸²⁾	26	5x/sem. 6sem.	88	6 semanas	Sim
Wu 2006 ⁽⁸³⁾	34	7x/sem.+curetagem 6-10sem.	94	-	Sim
Peris 2005 ⁽⁷⁸⁾	19	3x/sem. 12sem.	53	2 anos	-
Huber 2004 ⁽⁸⁴⁾	15	3x/sem. 12sem.	100	15 semanas	Sim
Sterry 2002 ⁽⁶⁸⁾	90	2 a 3x/sem. 6sem.	50-65	6 semanas	Sim
Shumack 2002 ⁽⁸⁰⁾	137	2x/dia-3x/sem. 6-12sem.	42-76	6 semanas	Sim

Em um trabalho isolado, com 15 pacientes, encontrou-se uma taxa de cura de 100% para o tratamento do CBC, com a posologia 3x/sem., por 12 semanas ⁽⁸⁴⁾. A combinação com curetagem prévia demonstrou um aumento da taxa de cura para 94% na posologia de 7x/sem. por 6-10 semanas ⁽⁸³⁾ (Tabela 2).

Uma menor eficácia no tratamento do padrão nodular (70 a 76%) justifica-se pela sua maior densidade e profundidade na derme que o padrão superficial. Lesões nodulares, ao contrário das superficiais, que são finas e planas, são compactas e de formato arredondado, possuindo uma menor superfície de contato. Essas características podem dificultar que o imiquimode, linfócitos e citoquinas locais alcancem o centro da lesão tumoral ^(68,80) (Figura 6).

Figura 6. Diferença histológica entre o CBC superficial e nodular. A - pele normal; B - CBC superficial com ninho de células tumorais aderidos à epiderme (seta branca); C - CBC nodular com grande ninho de células tumorais na derme (seta branca)

O tamanho da lesão parece mais importante no tratamento do CBC nodular do que no superficial, com taxas de cura maiores em lesões de menor diâmetro. Apesar do resultado pobre com a posologia de 3x/sem., por oito a 12 semanas (57%), enquanto as lesões menores que 10mm demonstraram uma taxa de cura histológica de 72%, as lesões maiores que 10 mm, apenas 48% ⁽⁸¹⁾. Também foi observada uma alta taxa de resolução parcial, ou seja, apesar de diminuírem de tamanho, as lesões não desapareceram por completo (efeito neoadjuvante) ⁽⁷⁸⁾.

Alguns pacientes, e mais frequentemente os portadores das síndromes de Gorlin-Goltz e Xeroderma Pigmentar, podem desenvolver múltiplas lesões neoplásicas da pele. Assim, a excisão repetida de lesões em face e região periocular pode ser desfigurante ou impraticável (Figura 7). O imiquimode mostrou-se uma alternativa nesses casos ^(46, 49, 85-87).

Figura 7. Exemplo: paciente de 37 anos, do ambulatório de Plástica Ocular HCFMUSP, portadora da síndrome de Gorlin-Goltz com múltiplos CBCs em região periocular. A - Olho direito; B - Olho esquerdo

Lesões perioculares foram incluídas nos estudos fase III e II, tendo-se o cuidado de selecionar as lesões que estavam a uma distância de pelo menos 0,5 a 1 cm do olho, respectivamente. Entretanto, nos dois estudos, a eficácia da medicação e efeitos colaterais sobre o olho não foram especificados para esse tipo de lesão ^(80,81).

3.3.3 Tratamento do carcinoma basocelular nodular periocular com imiquimode

A pele da pálpebra é a mais fina e elástica do corpo. Com menos de um milímetro de espessura, pode se apresentar quase transparente em algumas regiões. Não apresenta gordura subcutânea e, sim, uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo, que permite sua mobilidade ^(88,89). A fenda palpebral apresenta cerca de 30 mm de comprimento, e de 10 a 12 mm de altura, daí que mesmo pequenas lesões de CBC podem levar a reconstruções complexas. Lesões acometendo margem com extensão de até 1/3 do comprimento da pálpebra (cerca de 10 mm) podem ser tratadas com simples aproximação com ou sem cantólise associada. Lesões maiores, na maioria das vezes, porém, requerem rotação ou avanço de retalhos e, se houver comprometimento da lamela posterior, associam-se enxertos ^(45,90). Mesmo quando a técnica adequada é utilizada, sintomas de olho seco e exposição ocular podem surgir com comprometimento da qualidade de vida do paciente. Em casos de exposição grave, sem nenhuma intervenção, há o risco de ulceração corneana e perfuração ocular ^(91,92).

A excisão cirúrgica permanece o tratamento padrão-ouro para os tumores da região periocular. Estudo recente com 200 casos de CBC perioculares primários submetidos à excisão cirúrgica demonstrou uma taxa de cura de 98,9%, com um seguimento médio de 3,9 anos ⁽⁹³⁾. Entretanto, a reconstrução pode resultar em um substancial defeito funcional e estético da pálpebra. A terapia com imiquimode, além de um excelente resultado

funcional, demonstrou um excelente resultado estético, pois não alterou nem a textura e nem o aspecto externo da pele ^(77, 94).

Alguns estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular periocular se mostraram promissores. Os principais efeitos adversos sobre a superfície ocular foram a ceratite superficial e a conjuntivite reacional. Esses efeitos foram temporários, sendo atenuados pelo uso de gel e colírio lubrificante, e desapareceram com a suspensão da medicação. Não foram observados efeitos deletérios sobre a acuidade visual dos pacientes avaliados ^(46,49,65,94-96). Mesmo no acompanhamento de longo tempo, não foi relatada recorrência. A acuidade visual, o aspecto da córnea e conjuntiva dos pacientes permaneceram inalteradas ⁽⁹⁴⁾ (Tabela 3).

Tabela 3. Principais estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular periocular com imiquimode

Autor ano	Nº tratamentos	Posologia	Resposta completa (%)	Seguimento (anos)
Prokosch 2011 ⁽⁹⁴⁾	4	5x/sem 6 sem	100	7
Garcia-Martin 2010 ⁽⁴⁹⁾	15	5x/sem 6 sem	100	2
Carneiro 2010 ⁽⁹⁵⁾	10	5x/sem 10-16 sem	80	1
Choontanom 2007 ⁽⁴⁶⁾	5	5x/sem 6 sem	80	3
Leppälä 2007 ⁽⁹⁶⁾	4	5x/sem 6 sem	100	0,5
Blasi 2005 ⁽⁶⁵⁾	2	3x/sem 8-12 sem	100	1

Dois fatores parecem atuar negativamente sobre a eficácia da medicação: tamanho (lesões maiores que 10 mm que necessitariam de um tratamento mais longo que 6 semanas) e imunodepressão ⁽⁴⁹⁾.

3.4 Efeitos colaterais e tolerabilidade do imiquimode no tratamento do CBC nodular

No tratamento dermatológico do CBC nodular, 100% dos pacientes apresentaram alguma reação local, dos quais 85% experimentaram pelo menos um dos seguintes efeitos colaterais: prurido, hipersensibilidade ou ardor ⁽⁸⁰⁾. Eritema, edema e prurido foram os sintomas mais frequentemente referidos ^(48,77,80,81). Cerca de 4% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas cutâneas ⁽⁸⁰⁾. O relato de eritema, ulceração e dor leve no local da aplicação são comuns e devem ser esperados quando se utiliza imiquimode ⁽⁸⁴⁾. Outros possíveis efeitos colaterais sistêmicos frequentemente observados foram os sintomas gripais, como fadiga, mal-estar, mialgia, cefaleia e febre ^(47,80). Hipopigmentação ou hiperpigmentação ocorreu em até 9% dos pacientes após o tratamento ⁽⁸¹⁾.

Durante o tratamento periocular, podem ocorrer conjuntivite moderada a grave, com quemose, celulite pré-septal, ceratite microbiana e ectrópio cicatricial ^(97,98). A alteração da acuidade visual durante o tratamento foi temporária e relacionada à ceratite e ao edema corneano ⁽⁹⁸⁾.

O ectrópio é a alteração do posicionamento da pálpebra em que há uma eversão da margem palpebral ou seu afastamento do contato normal com o bulbo ocular. Pode comprometer a lubrificação ocular, levando à ceratite, e piorar a conjuntivite, pois leva a uma maior exposição da conjuntiva bulbar e tarsal. Pode ser classificado em congênito, involucional, paralítico, cicatricial e mecânico. O ectrópio cicatricial tem como causa principal o encurtamento da lamela anterior da pálpebra, sendo frequente em processos cicatriciais ou por

perda de tecido. Em contrapartida, o ectrópio mecânico resulta de uma força de tração sobre a lamela anterior da pálpebra que pode ser resultante de um tumor ou até mesmo do edema palpebral ou periocular ^(99, 100).

A tolerabilidade do uso da medicação na região periocular tem se mostrado mais baixa do que em outras regiões do corpo. Cerca de 20% dos pacientes descontinuaram o tratamento e 1/5 desses só retornaram ao tratamento após duas semanas de interrupção da medicação ⁽⁹⁷⁾. Garcia-Martin et al. referiram que metade dos pacientes relatou baixa tolerabilidade à medicação, apesar do excelente resultado estético ⁽⁴⁹⁾.

De uma forma geral, a reação local da pele segue um padrão típico durante o curso do tratamento. Inicialmente há eritema, seguido por ulceração e, finalmente, o surgimento de crostas e descamação da pele. Todos os sinais cessam rapidamente após o fim do tratamento e têm sido considerados aceitáveis para o tratamento de uma lesão neoplásica maligna ^(49,65,80).

3.5 Recorrência do CBC no tratamento com imiquimode

Há evidências de que a recorrência do CBC superficial seja baixa após o tratamento dermatológico com imiquimode, e que a taxa de resolução se mantenha alta durante um período de cinco anos de acompanhamento clínico. O resultado clínico e histológico, após 12 semanas do final do tratamento, seria um preditor confiável do risco de recorrência. A maioria das

recorrências ocorre no primeiro ano de seguimento, indicando a necessidade de um acompanhamento mais cuidadoso durante esse período ^(75, 76).

Taxas de recorrência do CBC nodular após o tratamento dermatológico com imiquimode ainda são desconhecidas. Entretanto, os estudos envolvendo a região periocular não demonstraram recorrência durante seu seguimento ^(46,49,65,94-96).

4 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no ambulatório de Plástica Ocular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de fevereiro de 2008 a fevereiro de 2012.

O protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica da Universidade de São Paulo (Protocolo de pesquisa nº0559/07, aprovado em 12/12/2007) (Anexo 1). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1 Desenho do estudo

Ensaio clínico, não cego e não controlado, visando verificar a capacidade imunomoduladora e segurança da medicação.

4.2 Amostra

4.2.1 Inclusão

Os critérios de inclusão dos pacientes foram:

1. Pacientes com CBC puramente nodular periocular confirmado por exame anatomopatológico (biópsia).
2. Lesões de margem palpebral de até 20 mm em seu maior diâmetro.
3. Lesões em canto medial de até 30 mm em seu maior diâmetro, que não infiltravam tecidos profundos à palpação.
4. Casos com contraindicação clínica de cirurgia reconstrutiva (alto risco cirúrgico).
5. Pacientes que se negavam à cirurgia reparadora por motivo estético ou fobia.
6. Pacientes que manifestaram sua vontade por escrito, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.2 Exclusão

Os critérios de exclusão dos pacientes foram:

1. Imunodeprimidos.
2. Idade menor que 12 anos.
3. Mulheres em amamentação e gestantes.
4. Portadores de doença autoimune.

5. Pacientes pouco colaborativos que não possuíam acompanhante para auxiliar na aplicação da medicação.
6. Pacientes que não manifestaram sua vontade assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.3 Tratamento

Imiquimode creme 5% foi a medicação utilizada, padronizada pelo HCFMUSP, e fornecida gratuitamente aos pacientes. O tratamento foi iniciado após confirmação por biópsia da lesão, treinamento do paciente juntamente com um acompanhante, o qual realizou aplicação domiciliar da medicação. Houve acompanhamento quinzenal durante a vigência do tratamento, por meio de questionário, exame biomicroscópico, medida da acuidade visual e documentação fotográfica (Anexos 2 e 3). A posologia empregada foi de uma vez ao dia, cinco vezes por semana por oito a 16 semanas.

O critério para fim do tratamento foi o desaparecimento da lesão por biomicroscopia e palpação, associado a um período de tratamento mínimo de oito semanas, ou máximo de 16 semanas.

4.3.1 Biópsia

A biópsia incisional por trépano de 2 mm foi realizada no Centro de Cirurgia Ambulatorial do HC-FMUSP, de forma padronizada, seguindo os seguintes passos:

1. Antissepsia.
2. Colocação de campos estéreis.
3. Infiltração da região com solução anestésica de cloridrato de lidocaína 2% sem vasoconstritor.
4. Trepanação do local mais típico da lesão, borda da lesão, com trépano número 2 (2 mm de diâmetro) de aço inoxidável da marca Richter (Reg.M.S.: 1034396). A aplicação de pressão suave e rotação do trepano permitiu sua introdução no tecido suspeito (Figura 8 A).
5. O material trepanado foi exposto com auxílio de uma pinça de conjuntiva e sua base cortada com lâmina de bisturi nº 11 (Figura 8 B e C).
6. Material coletado e devidamente identificado foi encaminhado para estudo anatomopatológico em recipiente apropriado com formalina 10% (Figura 8 D).

Figura 8. Biópsia por trépano. A - Trepanação; B - Exposição do material trepanado; C - Corte da base com lâmina nº11, D - Coleta do material para exame anatomopatológico

4.3.2 Treinamento do paciente

Foi realizado um treinamento demonstrativo e, em seguida, solicitado ao paciente ou acompanhante para repetir os passos:

1. Lavar a lesão com sabonete líquido neutro.
2. Aplicar lubrificante em gel em fundo de saco conjuntival.
3. Aplicar a medicação sobre a lesão com auxílio de cotonete, tendo o cuidado de afastar a margem palpebral do olho.

4. Realizar uma margem de segurança, aplicando a medicação por uma extensão correspondente a uma cabeça de cotonete em torno da lesão.
5. Permanecer com a medicação em contato com a lesão, por 8 a 10 horas, ao se deitar, à noite.
6. Lavar com água e sabonete neutro pela manhã.

Em caso de acidente, contato com a superfície ocular e conjuntiva, lavar abundantemente com soro fisiológico e fazer aplicação de colírio e gel lubrificante.

Lágrimas artificiais foram prescritas e fornecidas aos pacientes para uso de 6/6h durante o período de vigília juntamente com protetor solar (FPS 30).

4.3.3 Ficha inicial e acompanhamento

Em visita inicial, os dados qualitativos da amostra foram colhidos: sexo, idade, localização da lesão, lateralidade e classificação de Fitzpatrick da pele ⁽¹⁰¹⁾ (Anexo 4). Além disso, os pacientes foram informados e questionados sobre os principais efeitos colaterais da medicação. A acuidade visual inicial foi mensurada em escala LogMar, e os pacientes, examinados através de exame biomicroscópico (magnificação em lâmpada de fenda Haag Streit, aumento 10x). Essa primeira ficha serviu como controle dos sintomas que poderiam surgir durante o tratamento com imiquimode. A lesão foi documentada por fotografia digital (Sony® cyber-

shot / DSC-W170/ 10.1 Megapixels) para posterior mensuração através do programa ImageJ (versão 1.42) ⁽¹⁰²⁾.

A cada 15 dias, os pacientes eram questionados sobre os principais efeitos colaterais da medicação; sua acuidade visual medida, documentada, e novo exame biomicroscópico era realizado avaliando-se a superfície com colírio de fluoresceína 0,25% e câmara anterior do olho. A documentação fotográfica foi realizada a cada nova visita.

Os seguintes efeitos colaterais foram questionados e mensurados:

1. Sintomas oculares

Ceratite

Quantificação pelo grau de acometimento corneano:

Ceratite	Grau
ausente	0
1/3 da córnea	1
2/3 da córnea	2
toda a córnea	3

Conjuntivite

Quantificação pelo grau de hiperemia ocular – escala de Efron ⁽¹⁰³⁾

(Anexo 5):

Hiperemia	Grau
normal	0
traço	1
leve	2
moderado	3
grave	4

Ectrópio

Lacrimejamento

Sensação de corpo estranho ocular

2. Sintomas locais da pele

Dor

Eritema

Sangramento

Descamação

Dormência

Prurido

Edema

Ardor

Ulceração

Vesículas

Crostras

3. Sintomas sistêmicos

Cefaleia

Mialgia

Febre

Diarreia

4.4 Período pós-tratamento

Após três meses (12 semanas) do fim da terapia, uma nova biópsia na região da lesão foi guiada por fotografia. Pacientes cujo estudo anatomopatológico revelou lesão remanescente foram encaminhados para cirurgia de exérese e reconstrução.

O seguimento dos pacientes foi semestral após fim do tratamento, com biópsias anuais da região até o presente momento.

4.5 Documentação e mensuração digital

A documentação digital serviu para a mensuração e avaliação morfométrica da lesão, reação inflamatória, ulceração e de possíveis efeitos colaterais. As seguintes medidas foram obtidas com o uso do aplicativo gráfico imageJ :

1. Distância da lesão à margem palpebral
2. Maior diâmetro da lesão
3. Área inicial da lesão
4. Área final da lesão (residual)
5. Área de inflamação
6. Área de ulceração
7. Área de ectrópio

As medidas 1, 2 e 3 foram obtidas em fotografias das lesões no início do tratamento, já realizadas as biopsias, para que a quantidade de tecido removido não viesse a influenciar os resultados. A medida 4 foi obtida na fotografia de três meses (12 semanas), após o fim do tratamento, antes da biópsia de confirmação de cura.

As medidas foram mensuradas seguindo os seguintes passos:

1º Passo: Obtenção da imagem com uma medida conhecida próxima à lesão, ex.: régua (Figura 9).

Figura 9. CBC periocular, imagem com régua milimetrada

2º Passo: Marcar com a ferramenta “seleção em linha” (*Line Selection*) a medida conhecida (Figura 10).

Figura 10. Marcando a medida conhecida

3º Passo: Inserir escala especificando a medida conhecida e sua unidade, ex.: 10,00 mm.

Para inserir a escala basta clicar em “analisar” (*Analyze*), em seguida em “inserir escala” (*Set Scale*), e, finalmente, digitar o valor conhecido e sua unidade. Na escala do exemplo, temos que cada 50.365 pixels da imagem correspondem a 1 mm (Figura 11).

Figura 11. Inserindo escala de conversão

4º Passo: Marcar com a ferramenta “seleção em linha” o alvo da medida; como exemplo, foi selecionado o maior diâmetro da lesão.

Para que o programa realize a conversão de pixels para milímetros automaticamente, basta clicar em “analisar” (*Analyze*) e, em seguida, em “medir” (*Measure*). O resultado aparecerá em uma nova janela (*Results*) como “medida 1”. No exemplo, temos uma lesão de 12,18 mm (Figura 12).

Figura 12. Conversão da medida linear em pixels para milímetros

No 4º passo, para medidas de área usamos a ferramenta “seleção em polígono” (*Polygon Selection*) e circundamos a área de interesse. No exemplo, selecionamos a área de ulceração da lesão e, em seguida, repetimos o processo descrito. No exemplo, temos uma área de 37,519 mm² (Figura 13).

Figura 13. Conversão da área em pixels para mm²

4.6 Análise estatística

Inicialmente foram descritas as variáveis qualitativas da amostra e, em seguida, os resultados avaliados a cada semana até a 16ª semana. As medidas quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo), e as medidas qualitativas foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas, e representadas em gráficos.

Foram criadas as medidas de máxima inflamação, máxima ulceração, e a ocorrência de sintomas durante o tratamento (em qualquer momento de avaliação). Foram calculadas as correlações de *Spearman* entre a distância da lesão à margem, área inicial da lesão, área inicial da ulceração, máxima inflamação e máxima ulceração durante o tratamento. Essas mesmas medidas foram descritas segundo a presença de cada sintoma durante o tratamento e comparadas entre presença e ausência de cada sintoma com uso de testes Mann-Whitney ⁽¹⁰⁴⁾.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Um total de 188 lesões suspeitas de malignidade foram avaliadas e biopsiadas no período do estudo (Figura 14). Apenas 24 lesões preenchiam os critérios de inclusão; entretanto, três pacientes não toleraram os efeitos colaterais da medicação e abandonaram o tratamento. Um paciente teve um acidente vascular cerebral isquêmico e um faleceu durante o período de tratamento, ambos decorrentes de patologias prévias e do alto risco cirúrgico que apresentavam. Desse modo, 19 lesões foram tratadas.

Figura 14. Fluxograma da avaliação e seleção dos pacientes incluídos no estudo

Dos três pacientes que não toleraram a medicação, dois referiram que a conjuntivite foi sua causa, sendo que um deles apresentava amaurose do olho contralateral. O terceiro paciente referiu como causa piora importante da epífora preexistente.

O paciente da lesão 12 somente continuou o tratamento após duas semanas de interrupção da medicação, devido a inflamação local intensa associada a sintomas sistêmicos. Foi também o único paciente apresentou recorrência da lesão na biópsia de dois anos pós-tratamento (Figura 15).

Figura 15. Lesão 12, CBC nodular em canto medial. A - Antes do tratamento; B - Inflamação local simulando uma celulite pré-septal; C - Dois anos após o tratamento

A Tabela 4 mostra que a idade média dos pacientes foi de 64,6 anos (DP = 10 anos), o menor tempo de tratamento foi de 8 semanas, e o maior, de 16 semanas (Média de 12,63 semanas). O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 39,5 meses, ou seja 3,3 anos (DP = 12,9 meses).

Tabela 4. Descrição da idade, tempo de seguimento e tratamento nos pacientes

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Idade	64,63	10,18	67,00	42,00	81,00	19
Tratamento (semanas)	12,63	2,41	12,00	8,00	16,00	19
Seguimento (meses)	39,53	12,91	40,00	10,00	53,00	19

A Tabela 5 mostra que a maioria dos pacientes foi do sexo masculino, com localização da lesão em canto medial, do olho esquerdo e apresentando classificação de Fitzpatrick 2. Obteve-se uma taxa de cura de 89,5% aos três meses, e de 84,2% ao final dos três anos de seguimento (39,5 meses).

Tabela 5. Descrição das características qualitativas dos pacientes

Variável	Frequência	%
Sexo		
Masculino	13	68,4
Feminino	6	31,6
Localização		
Inferior	8	42,1
Canto medial	11	57,9
Lateralidade		
Direito	7	36,8
Esquerdo	12	63,2
Cura clínica em 3 meses		
Sim	17	89,5
Não	2	10,5
Cura histológica em 3 meses		
Sim	17	89,5
Não	2	10,5
Cura histológica em 3 anos		
Sim	16	84,2
Não	3	15,8
Fitzpatrick		
2	13	68,4
3	4	21,1
4	1	5,3
5	1	5,3
Total	19	100

A Figura 16 ilustra a lesão 3 do presente estudo com seu aspecto clínico e histológico, antes e após o tratamento com imiquimode.

Figura 16. Lesão 3 do presente estudo. A - Aspecto clínico antes do tratamento; B - Aspecto clínico após o tratamento; C - CBC nodular na biópsia antes do tratamento (HE 200X); D - Ausência de neoplasia na biópsia após o tratamento (HE 200x)

A Tabela 6 demonstra que 57,9% (11/19) dos pacientes apresentavam lesões maiores que 10 mm, e 68,4%(13/19) apresentavam uma distância margem de até 5 mm.

Tabela 6. Descrição das lesões pré-tratamento

Lesão	Pré-tratamento					
	Localização	Área (mm ²)	Maior diâmetro (mm)	Distância margem (mm)	Ulceração (mm ²)	Ectrópio (mm ²)
1	PI	131,97	12,01	0	36,26	3,51
2	CM	108,18	11,703	4,44	47,77	0
3	CM	64,56	10,63	0	25,42	0
4	CM	67,09	11,65	2,75	3,82	0
5	CM	53,34	15,03	18,46	4,22	0
6	PI	20,76	5,10	14,12	3,27	0
7	CM	32,32	7,51	2,63	0	0
8	CM	165,38	27,18	1,20	12,68	0
9	PI	189,14	17,96	0	97,21	0
10	CM	18,53	5,06	8,20	0	0
11	CM	15,99	2,77	4,56	0	0
12	CM	121,01	15,66	2,25	14,31	0
13	PI	35,53	9,46	0	0	0
14	PI	45,32	16,01	3,48	10,41	0
15	PI	4,36	2,82	10,51	0	0
16	CM	39,83	10,29	0	0	0
17	CM	121,27	15,45	12,86	6,96	0
18	PI	60,63	8,70	1,97	7,70	69,58
19	PI	32,18	5,38	16,73	2,73	0

PI – pálpebra inferior CM – canto medial

A Figura 17 ilustra a lesão 13 em margem palpebral (distância de 0 mm da margem palpebral).

Figura 17. Lesão 13, CBC nodular em margem palpebral. A - Antes do tratamento; B - Três anos após o tratamento; C - Conjuntivite reacional durante a 10^a semana do tratamento; D - Aspecto da conjuntiva e margem palpebral três anos após o tratamento

Tabela 7. Mensuração da inflamação, ulceração e ectrópio máximos durante o tratamento

Lesão	Tratamento					
	Inflamação máxima (mm ²)	Semana	Ulceração máxima (mm ²)	Semana	Ectrópio máximo (mm ²)	Semana
1	815,35	4	31,96	2	12,38	4
2	194,27	2	36,26	4	0	0
3	431,68	4	45,42	2	21,27	4
4	296,37	10	10,93	10	0	0
5	185,68	6	63,14	6	0	0
6	490,12	6	135,82	6	0	0
7	279,38	8	29,38	4	0	0
8	378,30	2	8,94	2	0	0
9	508,55	10	70,52	4	13,96	4
10	508,55	14	276,73	14	0	0
11	559,78	10	101,02	6	0	0
12	1412,31	10	59,68	2	0	0
13	364,97	4	16,77	2	9,81	4
14	2069,14	6	1043,34	6	23,93	6
15	228,86	2	74,11	2	0	0
16	641,94	10	107,35	2	0	0
17	1719,34	8	691,11	6	26,21	12
18	1013,60	8	818,43	6	125	6
19	208,31	4	24,95	2	0	0

O Gráfico 3 demonstra que a maioria dos pacientes atingiu o máximo de inflamação, ulceração e ectrópio durante as oito primeiras semanas de tratamento. A inflamação máxima estava presente em 68,4% (13/19) dos pacientes nas oito primeiras semanas do tratamento. Já a ulceração máxima e o ectrópio máximo estavam presentes em 89,5% (17/19) e 85% (6/7) dos pacientes, nas seis primeiras semanas do tratamento, respectivamente.

Gráfico 3. Representação gráfica da distribuição da inflamação, ulceração e ectrópios máximos antes e durante cada semana do tratamento.

O Gráfico 4 representa o delta de inflamação, ou seja, a diferença entre as áreas de inflamação semana a semana, para cada paciente. Um delta positivo, acima do eixo x do gráfico, demonstra um aumento da área inflamação. Já um delta negativo, abaixo do eixo x, demonstra diminuição da área de inflamação, ou seja desinflamação. De uma forma geral, as lesões apresentaram seu pico máximo de inflamação até a oitava semana de tratamento, e a partir de então desinflamaram ou apresentaram uma menor inflamação.

Gráfico 4. Representação gráfica da distribuição do delta da área de inflamação das lesões durante cada semana de tratamento.

O Gráfico 5 representa o delta de ulceração, ou seja, a diferença entre as áreas de ulceração semana a semana, para cada paciente. Um delta positivo, acima do eixo x do gráfico, demonstra um aumento da área de ulceração (erosão da pele). Já um delta negativo, abaixo do eixo x, demonstra diminuição da área de ulceração, ou seja, cicatrização. De uma forma geral, as lesões apresentaram seu pico máximo de ulceração da pele até a sexta semana de tratamento, e a partir de então cicatrizaram ou apresentaram uma menor ulceração.

Gráfico 5. Representação gráfica da distribuição do delta da área de ulceração das lesões durante cada semana de tratamento.

O Gráfico 6 representa o delta de ectrópio, ou seja, a diferença entre as áreas de ectrópio semana a semana, para cada paciente. Um delta positivo, acima do eixo x do gráfico, demonstra uma piora do ectrópio. Já um delta negativo, abaixo do eixo x, demonstra a melhora do ectrópio. De uma forma geral, as lesões apresentaram surgimento e o máximo de piora do ectrópio até a sexta semana de tratamento, e a partir de então uma melhora ou uma leve piora.

Gráfico 6. Representação gráfica da distribuição do delta da área de ectrópio das lesões que apresentaram ectrópio durante cada semana de tratamento

A Tabela 8 demonstra a importante redução da área e do maior diâmetro das lesões 1 e 8 que, apesar de tratadas, não tiveram cura total.

Tabela 8. Descrição das lesões pós-tratamento

Lesão	Pós-tratamento				
	Cura	Área residual (mm ²)	Maior diâmetro residual (mm)	Seguimento (mês)	Recorrência
1	<u>Não</u>	13,53	4,25	53	Não
2	Sim	0	0	52	Não
3	Sim	0	0	46	Não
4	Sim	0	0	52	Não
5	Sim	0	0	49	Não
6	Sim	0	0	52	Não
7	Sim	0	0	47	Não
8	<u>Não</u>	22,07	7,63	48	Não
9	Sim	0	0	52	Não
10	Sim	0	0	40	Não
11	Sim	0	0	37	Não
12	Sim	0	0	39	<u>Sim</u>
13	Sim	0	0	35	Não
14	Sim	0	0	30	Não
15	Sim	0	0	29	Não
16	Sim	0	0	39	Não
17	Sim	0	0	28	Não
18	Sim	0	0	13	Não
19	Sim	0	0	10	Não

As Figuras 18 e 19 ilustram os pacientes que, apesar da redução do tamanho da lesão, não obtiveram cura da mesma.

Figura 18. Efeito neoadjuvante de imiquimode na lesão 1. A - Pré-tratamento; B - Lesão residual pós-tratamento com imiquimode (seta branca); C - Uma semana após exeresse cirúrgica; D - Seis meses após exeresse cirúrgica

Figura 19. Efeito neoadjuvante de imiquimode na lesão 8. A - Antes do tratamento; B - Lesão residual após o tratamento (seta branca); C - Aspecto após exeresse cirúrgica

Tabela 9. Descrição das medidas quantitativas a cada semana de avaliação

Variável	Momento	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Área lesão	Pré	69,86	53,79	53,34	4,37	189,14	19
Área lesão	Final	2,39	6,05	0,00	0,00	22,07	19
Distância da margem		5,48	6,10	2,75	0,00	18,46	19
Área de inflamação	2 semanas	279,04	191,19	228,87	0,00	666,85	19
	4 semanas	314,30	234,00	229,72	18,32	815,35	19
	6 semanas	440,80	503,55	185,68	25,54	2069,14	19
	8 semanas	422,38	483,79	279,38	23,84	1719,35	19
	10 semanas	404,32	477,84	228,62	0,00	1462,72	17
	12 semanas	345,01	384,51	228,66	0,00	1274,58	16
	14 semanas	528,88	407,13	546,58	43,34	1228,16	7
	16 semanas	191,86	345,11	29,82	0,00	707,81	4
Área de ulceração	Antes	14,36	24,05	4,22	0,00	97,21	19
	2 semanas	49,98	43,08	34,22	0,00	159,42	19
	4 semanas	48,40	59,77	29,38	0,00	229,65	19
	6 semanas	157,75	316,34	10,78	0,00	1043,34	19
	8 semanas	38,25	127,50	0,00	0,00	559,58	19
	10 semanas	22,54	32,56	0,00	0,00	102,83	17
	12 semanas	12,98	33,47	0,00	0,00	132,36	16
	14 semanas	83,45	142,79	0,00	0,00	307,40	7
	16 semanas	23,99	29,29	18,17	0,00	59,64	4
Acuidade visual (LogMAR)	Antes	0,31	0,35	0,20	0,00	1,30	19
	2 semanas	0,33	0,34	0,20	0,00	1,30	19
	4 semanas	0,36	0,33	0,30	0,00	1,30	19
	6 semanas	0,35	0,33	0,20	0,00	1,30	19
	8 semanas	0,34	0,33	0,20	0,00	1,30	19
	10 semanas	0,36	0,35	0,20	0,00	1,30	17
	12 semanas	0,36	0,36	0,25	0,00	1,30	16
	14 semanas	0,30	0,33	0,20	0,00	0,80	7
	16 semanas	0,38	0,31	0,30	0,10	0,80	4
Quantificação de ectrópio	Antes	3,85	15,94	0,00	0,00	69,58	19
	2 semanas	7,73	25,59	0,00	0,00	112,52	19
	4 semanas	9,11	25,28	0,00	0,00	110,27	19
	6 semanas	9,33	28,65	0,00	0,00	125,00	19
	8 semanas	7,42	24,88	0,00	0,00	109,00	19
	10 semanas	6,71	19,41	0,00	0,00	77,41	16
	12 semanas	9,66	25,84	0,00	0,00	98,99	15
	14 semanas	18,68	45,58	0,00	0,00	121,88	7
	16 semanas	27,91	55,81	0,00	0,00	111,63	4

O Gráfico 7 demonstra a frequência absoluta dos sintomas oculares durante o tratamento com imiquimode. Em ordem decrescente de frequência, a conjuntivite acometeu 95% (18/19) dos pacientes, seguida pela ceratite, 84% (16/19); sensação de corpo estranho ocular (CEO), 79% (15/19); lacrimejamento, 58% (11/19), baixa acuidade visual (BAV), 53% (10/19), e ectrópio, 37% (7/19).

Gráfico 7. Representação gráfica da presença dos sintomas oculares durante o tratamento com imiquimode

O Gráfico 8 demonstra a frequência dos sintomas oculares no decorrer das semanas de tratamento com imiquimode. Os sintomas oculares mais frequentes foram a conjuntivite reacional, ceratite e, conseqüentemente, a sensação de CEO. É possível perceber que a sensação de CEO, BAV e lacrimejamento acompanharam o contorno da curva de ceratite com dois picos distintos durante as semanas de tratamento. De uma forma geral, todos os sintomas tenderam a diminuir a partir da oitava semana de tratamento.

Gráfico 8. Representação gráfica da presença dos sintomas oculares antes e durante cada semana do tratamento

O Gráfico 9 representa a quantificação da conjuntivite baseada na escala de Efron para hiperemia ocular. Houve um predomínio da conjuntivite leve a moderada (grau II e III) durante todo o tratamento.

Gráfico 9. Representação gráfica da quantificação da conjuntivite baseado na escala de Efron para hiperemia ocular antes e durante cada semana do tratamento

O Gráfico 10 demonstra a frequência dos diversos graus de ceratite durante as semanas de tratamento. Houve um predomínio da ceratite grau 1 (até 1/3 da córnea) até a décima semana de tratamento e, em seguida, há um aumento das ceratites grau 2 (até 2/3 da córnea) e 3 (toda córnea), e queda da ceratite graus 0 e 1, indicando melhora na maioria dos casos e uma piora do sintoma em poucos pacientes.

Gráfico 10. Representação gráfica da quantificação da ceratite antes e durante cada semana do tratamento

Os Gráficos 11 e 12 demonstram que os sintomas da pele mais frequentes foram as crostas (100%), eritema (95%), descamação (95%) e prurido (95%). Além disso, edema, descamação, eritema, sangramento e ardor já estavam presentes em algum grau antes do tratamento e, de forma geral, também tenderam a diminuir após a oitava semana de tratamento (Gráficos 13 e 14). Uma exceção foi o prurido, que permaneceu constante durante todo o tratamento (Gráfico 13).

Gráfico 11. Representação gráfica da presença dos sintomas da pele I durante o tratamento com imiquimode

Gráfico 12. Representação gráfica da presença dos sintomas da pele II durante o tratamento com imiquimode

Gráfico 13. Representação gráfica da presença dos sintomas da pele I antes e durante cada semana do tratamento.

Gráfico 14. Representação gráfica da presença dos sintomas da pele II antes e durante cada semana do tratamento

Os Gráficos 15 e 16 demonstram uma baixa frequência dos sintomas sistêmicos e uma tendência a surgirem após as oito primeiras semanas do tratamento.

Gráfico 15. Representação gráfica da presença dos sintomas sistêmicos durante o tratamento com imiquimode

Gráfico 16. Representação gráfica da presença dos sintomas sistêmicos antes e durante cada semana do tratamento

A Tabela 10 mostra que existe correlação estatisticamente significativa inversa entre a distância da margem e a área de lesão pré-tratamento, ou seja, quanto maior a lesão pré, menor a distância da margem, e vice-versa. Existe correlação direta entre área de lesão pré e área de ulceração pré ($r = 0,846$ e $p < 0,001$) e entre a máxima área de inflamação e a máxima área de ulceração no tratamento ($r = 0,549$ e $p = 0,015$).

Tabela 10. Resultado das correlações de *Spearman* entre as medidas da lesão, inflamação, ulceração e distância da lesão à margem.

Correlação		Distância da margem	Área de lesão pré	Área de ulceração pré	Máxima inflamação no tratamento
Área de lesão pré	r	-0,474			
	p	<u>0,040</u>			
	N	19			
Área de ulceração pré	r	-0,323	0,846		
	p	0,178	<u><0,001</u>		
	N	19	19		
Máxima inflamação no tratamento	r	-0,368	0,314	0,265	
	p	0,121	0,190	0,274	
	N	19	19	19	
Máxima ulceração no tratamento	r	0,258	-0,211	-0,040	0,549
	p	0,285	0,387	0,871	<u>0,015</u>
	N	19	19	19	19

Não houve relação estatisticamente significativa entre a área da lesão antes do tratamento, área da ulceração antes do tratamento e a área máxima de ulceração durante o tratamento, com cada um dos sintomas pesquisados (Anexos 6-8).

Pela Tabela 11, tem-se que a distância da margem foi estatisticamente menor em pacientes que apresentam ectrópio durante o tratamento ($p = 0,045$).

Tabela 11. Correlação entre a distância da margem e a presença de cada sintoma durante o tratamento

Sintoma	Presença do sintoma												p
	Não						Sim						
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Ceratite	10,86	9,65	14,12	0,00	18,46	3	4,47	5,04	2,69	0,00	16,73	16	0,359
Conjuntivite	18,46	.	18,46	18,46	18,46	1	4,76	5,38	2,69	0,00	16,73	18	0,105
Ectropio	7,15	6,36	4,50	0,00	18,46	12	2,62	4,72	0,00	0,00	12,86	7	0,045
Lacrimejamento	8,92	7,38	8,20	1,20	18,46	5	4,25	5,35	2,50	0,00	16,73	14	0,186
Sensação de CEO	7,88	7,56	5,42	2,25	18,46	4	4,84	5,79	2,75	0,00	16,73	15	0,357
Dor	7,98	6,81	6,38	0,00	18,46	8	3,67	5,09	1,97	0,00	14,12	11	0,091
Eritema	18,46	.	18,46	18,46	18,46	1	4,76	5,38	2,69	0,00	16,73	18	0,105
Sangramento	9,49	8,05	8,44	2,63	18,46	4	4,41	5,30	2,25	0,00	16,73	15	0,152
Descamação	18,46	.	18,46	18,46	18,46	1	4,76	5,38	2,69	0,00	16,73	18	0,105
Dormência	6,01	6,24	3,49	0,00	18,46	17	0,99	1,40	0,99	0,00	1,97	2	0,234
Prurido	2,25	.	2,25	2,25	2,25	1	5,66	6,22	3,12	0,00	18,46	18	0,842
Edema	6,65	7,12	2,75	1,20	18,46	5	5,07	5,93	2,87	0,00	16,73	14	0,500
Ardor	10,54	11,19	10,54	2,63	18,46	2	4,89	5,52	2,75	0,00	16,73	17	0,351
Erosão da pele	7,96	8,87	2,63	0,00	18,46	5	4,60	4,91	3,12	0,00	14,12	14	0,622
Bolhas	5,73	6,41	2,75	0,00	18,46	17	3,34	1,55	3,34	2,25	4,44	2	1,000
Crostas							5,48	6,10	2,75	0,00	18,46	19	
Cefaleia	6,30	6,56	3,60	0,00	18,46	14	3,19	4,34	1,97	0,00	10,51	5	0,343
Mialgia	6,20	6,61	3,12	0,00	18,46	12	4,26	5,37	1,97	0,00	12,86	7	0,384
Febre	5,86	6,31	2,75	0,00	18,46	17	2,28	3,22	2,28	0,00	4,56	2	0,655
Diarreia	5,81	6,33	3,49	0,00	18,46	15	4,27	5,81	2,11	0,00	12,86	4	0,599

A Tabela 12 mostra que a presença de ectrópio, dor e edema ocorreu nos pacientes com maiores áreas de inflamação durante o tratamento ($p = 0,017$, $p = 0,016$ e $p = 0,044$, respectivamente).

Tabela 12. Correlação entre a área máxima de inflamação e a presença de cada sintoma durante o tratamento

Sintoma	Presença do sintoma												p
	Não						Sim						
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Ceratite	369,16	161,56	431,68	185,68	490,13	3	689,72	576,87	443,42	194,27	2069,14	16	0,421
Conjuntivite	185,68	.	185,68	185,68	185,68	1	664,30	547,00	460,90	194,27	2069,14	18	0,105
Ectropio	435,03	341,83	320,72	185,68	1412,31	12	988,95	666,05	815,35	364,97	2069,14	7	0,017
Lacrimejamento	335,71	113,39	345,06	185,68	490,13	5	747,46	596,62	534,17	194,27	2069,14	14	0,130
Sensação de CEO	555,61	574,87	312,22	185,68	1412,31	4	661,37	552,70	490,13	194,27	2069,14	15	0,357
Dor	326,50	138,55	287,88	185,68	559,79	8	866,46	617,96	641,95	194,27	2069,14	11	0,016
Eritema	185,68	.	185,68	185,68	185,68	1	664,30	547,00	460,90	194,27	2069,14	18	0,105
Sangramento	312,89	127,79	287,88	185,68	490,13	4	726,10	580,35	508,55	194,27	2069,14	15	0,100
Descamação	185,68	.	185,68	185,68	185,68	1	664,30	547,00	460,90	194,27	2069,14	18	0,105
Dormência	624,76	566,94	378,30	185,68	2069,14	17	761,08	357,13	761,08	508,55	1013,60	2	0,351
Prurido	1412,31	.	1412,31	1412,31	1412,31	1	596,15	524,26	404,99	185,68	2069,14	18	0,316
Edema	296,96	73,52	296,37	185,68	378,30	5	761,30	587,53	534,17	194,27	2069,14	14	0,044
Ardor	232,53	66,25	232,53	185,68	279,38	2	686,94	555,07	490,13	194,27	2069,14	17	0,070
Erosão da pele	500,47	385,94	279,38	185,68	1013,60	5	688,62	593,38	460,90	194,27	2069,14	14	0,391
Bolhas	619,79	530,41	431,68	185,68	2069,14	17	803,29	861,29	803,29	194,27	1412,31	2	0,947
Crostas							639,11	542,81	431,68	185,68	2069,14	19	
Cefaleia	568,42	463,08	404,99	185,68	1719,35	14	837,03	749,98	508,55	228,87	2069,14	5	0,444
Mialgia	602,62	565,93	371,64	185,68	2069,14	12	701,67	538,06	508,55	194,27	1719,35	7	0,592
Febre	659,90	570,89	431,68	185,68	2069,14	17	462,38	137,75	462,38	364,97	559,79	2	0,947
Diarreia	508,85	468,19	378,30	185,68	2069,14	15	1127,56	584,76	1212,96	364,97	1719,35	4	0,062

A Tabela 13 descreve as lesões que apresentaram ectrópio e sua evolução durante o tratamento com imiquimode.

Tabela 13. Lesões que evoluíram com ectrópio palpebral durante o tratamento

Lesão	Distância margem mm	Área de ectrópio mm ²								
		Antes	2ºsem	4ºsem	6ºsem	8ºsem	10ºsem	12ºsem	14ºsem	16ºsem
1	0	3,51	9,45	12,38*	9,24	5,50	0,00			
3	0	0	7,54	21,27*	9,79	11,69	3,13	0,00	1,83	0,00
9	0	0	8,30	13,96*	5,23	0,00	0,00	0,00		
13	0	0	5,89	9,81*	4,02	3,19	0,00	3,97	0,00	
14	3,48	0	3,16	5,38	23,93*	11,68	15,93	15,77	0,00	
17	12,86	0	0	0	0	0	10,87	26,21*	7,05	0,00
18	1,97	69,58	112,51	110,27	125,00*	109,00	77,41	98,99	121,88	111,62

*Área de ectrópio máximo

sem – semana

A Figura 20 ilustra o paciente da lesão 3, que desenvolveu ectrópio durante o tratamento com imiquimode.

Figura 20. Lesão 3, lesão em canto medial e próxima a margem palpebral. A - Antes do tratamento; B - Ectrópio com eversão da margem palpebral e exposição da conjuntiva (seta branca); C - Após o tratamento

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos uma taxa de cura histológica de 89,5% (17/19) ao final do tratamento, e de 84,2% (16/19) em três anos de seguimento. A duração média do tratamento, baseando-se no desaparecimento clínico e à palpação da lesão, foi de aproximadamente 12,63 semanas (Tabela 4).

Observamos que, no tratamento oftalmológico do CBC nodular periocular, o imiquimode apresentou taxas de cura superiores ao tratamento dermatológico (70 a 76%) e semelhantes às taxas observadas para o tratamento do CBC superficial (82%)^(47,80).

Uma relação entre tamanho, tempo de tratamento e eficácia já foi proposta. Quanto maior a lesão, maior será o tempo de tratamento e menor a eficácia da medicação⁽⁸¹⁾. O tempo de tratamento por seis semanas foi considerado fator prognóstico negativo no tratamento de lesões periorcárias maiores que 1 cm (10 mm)⁽⁴⁹⁾. Ao discriminar a porcentagem de lesões maiores que 10 mm, média e mediana do tamanho das lesões periorcárias tratadas nos principais estudos e associar a sua posologia, reforçamos essa observação (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação do presente estudo com os principais estudos envolvendo o tratamento do CBC nodular periocular com imiquimode

Autor ano	N	Posologia	Média (DP) mm	Mediana (mín-máx) mm	Lesões >10 mm %	Resposta completa %	Seguimento ano
Presente estudo	19	5x/sem 12 sem	11,1 (6,0)	10,6 (2,8-27,2)	58	84,2	3,3
Prokosch 2011 ⁽⁹⁴⁾	4	5x/sem 6 sem	11,5 (4,5)	10 (8,0-18,0)	50	100	7,0
Garcia- Martin 2010 ⁽⁴⁹⁾	15	5x/sem 6 sem	7,6 (2,9)	7 (2,0-13,0)	25	100	2,0
Carneiro 2010 ⁽⁹⁵⁾	10	5x/sem 10-16 sem	12,15 (6,5)	11 (5,0-27,0)	60	80	1,0
Choontanom 2007 ⁽⁴⁶⁾	5	5x/sem 6 sem	10,8 (4,2)	9 (8,0-18,0)	40	80	3,0
Leppälä 2007 ⁽⁹⁶⁾	4	5x/sem 6 sem	8,5 (4,6)	7,5 (4,0-15,0)	25	100	0,5
Blasi 2005 ⁽⁶⁵⁾	2	3x/sem 8-12 sem	-	-	-	100	1,0

DP – desvio padrão
mín. – mínimo
máx. – máximo

No presente estudo, 57,9% (11/19) pacientes apresentavam lesões maiores que 10 mm. Se agruparmos as lesões em dois grupos, maiores e menores que 10 mm, observamos que a taxa de cura em três anos foi de 81,8% (9/11) para lesões maiores que 10 mm, e de 100% (8/8) para lesões menores que 10 mm. Assim, para lesões menores que 10 mm, temos taxas de cura semelhantes à excisão cirúrgica (98,9%)⁽⁹³⁾. De uma forma geral, o

tratamento oftalmológico se mostrou superior ao dermatológico, pois foi capaz de curar todas as lesões menores que 10 mm e ainda obteve uma boa eficácia sobre lesões maiores que 10 mm, além de efeito neoadjuvante sobre as mesmas.

O uso da terapia adjuvante antes da cirurgia de exérese da lesão, terapia neoadjuvante, tem sido empregado para uma grande variedade de neoplasias malignas, principalmente em carcinomas do trato gastrintestinal⁽¹⁰⁵⁾. A hipótese de efeito neoadjuvante de imiquimode já foi proposta no tratamento do CBC, porém ainda sem comprovação para lesões em outras partes do corpo⁽¹⁰⁶⁾.

No presente estudo, apenas dois pacientes não apresentaram cura total da lesão. Eram lesões maiores que 10 mm, que demonstraram o efeito neoadjuvante da medicação, ou seja, houve uma grande redução do tamanho da lesão, tornando a cirurgia mais simples.

A lesão 1, em margem palpebral inferior, apresentava um diâmetro inicial de 13,5 mm. Se somarmos 2 mm de margem de segurança de cada lado, temos uma medida de 17,5 mm, ou seja, mais da metade da pálpebra para reconstruir. Ao final do tratamento, seu novo diâmetro foi de 4,2 mm, e ao somarmos novamente a mesma margem de segurança, temos 8,2 mm, ou seja, menos de 1/3 da pálpebra para reconstruir. Como realmente as margens de segurança estavam livres na cirurgia, a lesão foi tratada com exérese em pentágono, cantólise e aproximação (Figura 18).

A lesão 8, em canto medial após tratamento com imiquimode, foi reduzida de 27,2 mm para 7,6 mm. Assim, de uma complexa cirurgia com rotação e avanço de retalho glabellar, passou-se à simples exérese e aproximação com margens cirúrgicas livres (Figura 19).

Quanto menor a quantidade de tecido saudável removido, menor a chance de comprometimento funcional e estético da pálpebra. As principais complicações cirúrgicas da excisão de grande quantidade de tecido periocular são as cicatrizes, retração palpebral, triquíase, ptose, epífora crônica (lacrimejamento), entrópion, ectrópion, ceratite, úlcera de córnea por exposição, e até mesmo perfuração ⁽¹⁰⁷⁾.

No presente estudo, 12,5%, (3/24) dos pacientes não toleraram o uso da medicação, confirmando uma menor tolerabilidade em relação ao tratamento dermatológico (4%) ⁽⁸⁰⁾. Estudo retrospectivo havia relatado uma taxa de intolerância à medicação em torno de 20%, e um predomínio da conjuntivite moderada a severa, porém o uso de colírio e gel lubrificantes não havia sido prescrito como profilaxia dos sintomas oculares ⁽⁹⁷⁾. Já no presente estudo, com o uso da profilaxia, observamos um predomínio da conjuntivite leve a moderada e uma maior tolerabilidade (Gráfico 9). A soma dos efeitos colaterais locais e sistêmicos aos oculares foi a principal responsável pela diminuição da tolerabilidade à medicação.

A paciente da lesão 12 só continuou o tratamento após duas semanas de interrupção da medicação. Além de inflamação local intensa simulando uma celulite pré-septal apresentou sintomas sistêmicos, principalmente diarreia. A interrupção do tratamento provavelmente influenciou a sua evolução, já que foi a única paciente que apresentou recorrência da lesão (Figura 15).

Apesar de todos os estudos envolvendo a região periocular não relatarem recorrência do CBC nodular, eles ainda carecem de comprovação histológica, já que foi feito unicamente o acompanhamento clínico da lesão ^(46,49,65,94-96). O CBC nodular, por ser mais complexo e profundo na derme

que o superficial, pode envolver recidivas mais tardias e sem sinais clínicos, como o caso da lesão 12 (Figura 15-C).

Conforme foi descrito, a inflamação máxima em 68,4% dos casos (13/19), a ulceração máxima em 89,5% (17/19), e o ectrópio máximo em 85% (6/7) foram mais frequentes nas oito primeiras semanas de tratamento (Gráficos 3 a 6). De uma forma geral, tanto os sintomas de pele como os oculares seguiram esse padrão, sendo reduzidos de uma forma gradativa até o final do tratamento. Assim, ao aumentarmos a posologia de 5x/semana por um período mais longo de tratamento, ou seja, de seis semanas para uma média de 12 semanas, é possível notar que aumentamos a eficácia da medicação sobre as lesões maiores que 10 mm, sem, entretanto, aumentar a frequência de sintomas locais (Gráficos 8, 13 e 14).

Os sintomas sistêmicos, apesar da baixa frequência, ocorreram principalmente após a oitava semana, indicando uma desvantagem de se aumentar o tempo de tratamento, pois elevamos a possibilidade de sua ocorrência. Cefaleia e mialgia foram sintomas superestimados pelos pacientes na ficha controle, já que observamos uma queda desses sintomas durante o tratamento (Gráfico 16).

Ao observarmos a frequência dos sintomas oculares, percebemos uma relação direta entre ceratite, sensação de CEO, BAV e lacrimejamento (Gráfico 8). A ceratite já foi relatada como causa de BAV durante o tratamento de um único paciente com imiquimode e, logicamente, os demais sintomas mantêm relação com a mesma ⁽⁹⁸⁾. A ceratite mais frequente durante o tratamento com imiquimode foi a grau I (até 1/3 da córnea); entretanto, ao final do tratamento, houve um pequeno número de pacientes com piora da ceratite, com pequenos picos de ceratites grau II (até 2/3 da

córnea) e grau III (total), indicando a necessidade de um maior cuidado com esses pacientes (Gráfico 10).

Os sintomas oculares mais frequentes foram a conjuntivite, seguida por ceratite e sensação de CEO. Cannon et al., em estudo retrospectivo, apontavam a conjuntivite e a sensação de queimação ocular como sintomas mais comuns no tratamento de lesões perioculares, apesar de apenas três dos 47 pacientes possuírem CBC periocular e o esquema terapêutico ter sido de 3x/semana por quatro a seis semanas ⁽⁹⁷⁾.

Lesões acometendo margem palpebral são de difícil manuseio e tratamento pela proximidade com o olho ^(94,95). Das lesões tratadas, 68,4% (13/19) apresentavam uma distância margem de até 5 mm. O uso de medicação em lesões com uma distância menor que 5 mm do olho ainda é controverso, pois o possível contato da medicação com a mucosa ocular pode resultar em conjuntivite ⁽¹⁰⁷⁾ (Figura 17).

Pelo fato de o CBC acometer a região periocular, logicamente, quanto maior a lesão, menor foi sua distância da margem palpebral ($p = 0,040$). Assim como quanto maior a lesão, maior sua ulceração ($p < 0,001$) (Tabela 10). Entretanto, quanto menor a distância da lesão à margem palpebral antes do tratamento, maior foi chance do paciente desenvolver ectrópio no tratamento ($p = 0,045$) (Tabela 11).

Durante o tratamento, quanto maior foi a área inflamação máxima, maior foi a área de ulceração máxima, demonstrando que a ulceração acompanha a inflamação durante o tratamento ($p = 0,015$) (Tabela 10). Assim como quanto maior foi a área de inflamação máxima, maior foi a chance de desenvolver ectrópio, dor e edema durante o tratamento ($p = 0,017$, $p = 0,016$ e $p = 0,044$, respectivamente) (Tabela 12).

O ectrópio esteve presente em sete pacientes durante o tratamento, sendo que dois já os apresentavam anteriormente. O paciente da lesão 1 apresentava leve ectrópio mecânico, e o da lesão 18, um intenso ectrópio cicatricial, sendo o único que demonstrou uma piora no fim do tratamento, pois todos os demais demonstraram resolução espontânea durante o tratamento (Tabela 13).

A possibilidade de desenvolvimento de ectrópio cicatricial após o tratamento com imiquimode já foi relatada ⁽⁹⁷⁾. Entretanto, observamos uma maior frequência de ectrópio mecânico, de caráter transitório, mais intenso e frequente nas seis primeiras semanas do tratamento (Tabela 13, Gráficos 3 e 6) Como vimos seu aparecimento esteve associado a lesões próximas a margem palpebral, durante a sua fase de inflamação máxima e sua provável causa é o edema palpebral inflamatório (Figura 20).

Todos os sintomas decorrentes do uso da medicação foram transitórios, regredindo ao final do tratamento e à suspensão da medicação. Embora a cirurgia excisional do CBC nodular continue sendo o padrão-ouro, com as maiores taxas de cura, o imiquimode, neste estudo, mostrou-se eficaz e seguro para tratamento alternativo da região periocular.

7 CONCLUSÕES

Imiquimode creme 5% mostrou-se eficaz para o tratamento alternativo do carcinoma basocelular nodular periocular, principalmente em lesões menores que 10 mm. Em adição, demonstrou um interessante efeito neoadjuvante sobre as lesões maiores que 10 mm que não foram curadas. Mostrou-se um tratamento seguro; entretanto, um cuidado maior deve ser dado às lesões próximas à margem palpebral, devido ao maior risco de complicações e desenvolvimento de ectrópio.

8 ANEXOS

Anexo 1: **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 05/12/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0559/07**, intitulado: **"NOVA MODALIDADE NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR PERIOcular: IMIQUIMODE"** apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. SUZANA MATAYOSHI**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. RACHEL CAMARGO CARNEIRO E Dr. ERICK MARCET SANTIAGO DE MACEDO**

CAPPesq, 12 de Dezembro de 2007

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

Anexo 2:

Plástica Ocular Protocolo- Imiquimode
---	---	---

FICHA DE CONTROLE

Nº do controle: _____

DATA: ____ / ____ / ____

Identificação

Etiqueta

Telefone : _____

Profissão: _____

() Outros: _____

Frequência: _____

H.P.P.:

Patologia ocular associada:

() Glaucoma

() Catarata

() Olho seco

() Outras: _____

Patologia Sistêmica:

() Inflamatória _____

() Auto-imune _____

() HAS / DM _____ Tempo: _____

Medicação em uso:

() Tópica _____

() Sistêmica _____

Grau de risco cirurgico:

() I () II () III () IV

H.E.:

() câncer

Qual? _____

Grau de parentesco: _____

Anamnese

Q.P.: _____

Tempo de início: _____

A.D.

Exposição U.V.: _____

() s/ proteção () c/ proteção

Qual? _____

Sintomas Atuais:

1. Locais

() Dor	() Epífora
() Hiperemia	() B.A.V.
() Sangramento	() Prurido
() Sensação de corpo estranho	() Edema
() Descamação	() Ardor
() Dormência ou formigamento	
() Outros _____	

2. Sistêmicos:

() Cefaléia	() Diarréia
() Mialgia	() S. Gripais

Exame Físico

Tipo de pele (Fitzpatrick) – tabela 1:

() I () II () III () IV () V () VI

Anexo 3:

Plástica Ocular

Protocolo-Imiquimode

DATA: ____ / ____ / ____

FICHA DE ACOMPANHAMENTO

Nº: _____

Etiqueta:

Sintomas locais

() Dor

() Sangramento

() Hiperemia

() Edema

() Descamação

() Dormência

() Prurido

() Ardor

() Sensação de corpo estranho

() Epífora

() BAV

Sintomas Sistêmicos

() Cefaléia:

() Mialgia

() S. gripais

() Diarréia

() Outras: _____

Acuidade Visual:

OD: _____ OE: _____

Biomicroscopia

Hiperemia					
OD	0	1	2	3	4
OE	0	1	2	3	4

Ceratite

Terço superior	OD	OE
Terço médio	OD	OE
Terço inferior	OD	OE

Pontos lacrimais:

OD Sup. Grau _____ Inf. Grau _____

OE Sup. Grau _____ Inf. Grau _____

Teste de schirmer:

OD _____ mm

OE _____ mm

Tempo de rotura do filme lacrimal (BUT):

OD _____ seg.

Tempo de rotura do filme lacrimal (BUT):

OE _____ seg.

Interrupção do tratamento: S () N ()

Observações:

Anexo 4:

Classificação de Fitzpatrick⁽¹⁰¹⁾

Tipo	Características da pele	Queimadura e bronzeamento da pele
I	Branca; muito clara; cabelo ruivo ou loiro; olhos azuis; sardas	Sempre queima, nunca bronzeia
II	Branca; clara; cabelo ruivo ou loiro; olhos azuis, verdes ou castanhos claros	Geralmente queima, bronzeia com dificuldade
III	Morena; clara com qualquer cor de olho ou cabelo	Algumas vezes queima levemente, bronzeia gradualmente
IV	Morena com tonalidade marrom; pele tipo caucasianos do mediterrâneo	Raramente queima, bronzeia facilmente
V	Marrom escura; pele tipo hispânica	Muito raramente queima, bronzeia muito facilmente
VI	Negra	Nunca queima, bronzeia muito facilmente

Anexo 5:

Classificação de Efron para hiperemia ocular⁽¹⁰³⁾

Anexo 6:

Área da lesão antes

Sintoma	Presença do sintoma													p
	Não						Sim							
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N		
Ceratite	46,22	22,75	53,34	20,76	64,56	3	74,30	57,19	52,97	4,37	189,14	16	0,712	
Conjuntivite	53,34	.	53,34	53,34	53,34	1	70,78	55,19	52,97	4,37	189,14	18	>0,999	
Ectropio	56,58	49,85	36,08	4,37	165,38	12	92,63	56,26	64,56	35,53	189,14	7	0,083	
Lacrimejamento	58,07	61,55	32,32	18,53	165,38	5	74,08	52,61	62,59	4,37	189,14	14	0,444	
Sensação de CEO	56,30	45,45	42,83	18,53	121,01	4	73,48	56,66	60,63	4,37	189,14	15	0,596	
Dor	51,62	59,16	32,25	4,37	189,14	8	83,13	47,93	64,56	20,76	165,38	11	0,091	
Eritema	53,34	.	53,34	53,34	53,34	1	70,78	55,19	52,97	4,37	189,14	18	1,000	
Sangramento	43,38	20,78	42,83	20,76	67,09	4	76,93	58,08	60,63	4,37	189,14	15	0,530	
Descamação	53,34	.	53,34	53,34	53,34	1	70,78	55,19	52,97	4,37	189,14	18	1,000	
Dormência	63,39	48,12	45,32	4,37	165,38	17	124,89	90,88	124,89	60,63	189,14	2	0,234	
Prurido	121,01	.	121,01	121,01	121,01	1	67,02	53,86	49,33	4,37	189,14	18	0,526	
Edema	67,33	57,91	53,34	18,53	165,38	5	70,77	54,50	52,97	4,37	189,14	14	1,000	
Ardor	42,83	14,87	42,83	32,32	53,34	2	73,04	56,03	60,63	4,37	189,14	17	0,655	
Erosão da pele	62,09	41,06	53,34	32,18	131,97	5	72,64	58,79	54,94	4,37	189,14	14	0,964	
Bolhas	64,60	54,50	45,32	4,37	189,14	17	114,59	9,07	114,59	108,18	121,01	2	0,292	
Crostas							69,86	53,79	53,34	4,37	189,14	19		
Cefaléia	70,89	49,36	58,95	15,99	165,38	14	67,00	71,31	45,32	4,37	189,14	5	0,823	
Mialgia	53,94	45,16	37,68	15,99	165,38	12	97,16	59,70	108,18	4,37	189,14	7	0,100	
Febre	75,05	54,51	60,63	4,37	189,14	17	25,76	13,82	25,76	15,99	35,53	2	0,187	
Diarréia	65,93	56,90	45,32	4,37	189,14	15	84,61	43,41	90,82	35,53	121,27	4	0,411	

Anexo 7:

Área de ulceração antes

Sintoma	Presença do sintoma												p
	Não						Sim						
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	
Ceratite	10,97	12,52	4,22	3,27	25,42	3	14,99	25,89	5,39	0,00	97,21	16	0,712
Conjuntivite	4,22	.	4,22	4,22	4,22	1	14,92	24,62	5,39	0,00	97,21	18	>0,999
Ectropio	7,40	13,62	3,00	0,00	47,77	12	26,28	33,65	10,42	0,00	97,21	7	0,068
Lacrimejamento	4,03	5,20	3,27	0,00	12,69	5	18,04	27,14	7,33	0,00	97,21	14	0,343
Sensação de CEO	4,63	6,75	2,11	0,00	14,31	4	16,95	26,45	6,96	0,00	97,21	15	0,469
Dor	13,50	33,87	1,37	0,00	97,21	8	14,98	15,38	10,42	0,00	47,77	11	0,091
Eritema	4,22	.	4,22	4,22	4,22	1	14,92	24,62	5,39	0,00	97,21	18	1,000
Sangramento	2,83	1,93	3,55	0,00	4,22	4	17,43	26,36	7,70	0,00	97,21	15	0,357
Descamação	4,22	.	4,22	4,22	4,22	1	14,92	24,62	5,39	0,00	97,21	18	1,000
Dormência	9,87	14,05	3,83	0,00	47,77	17	52,46	63,29	52,46	7,70	97,21	2	0,187
Prurido	14,31	.	14,31	14,31	14,31	1	14,36	24,75	4,02	0,00	97,21	18	0,526
Edema	4,15	5,18	3,83	0,00	12,69	5	18,00	27,17	7,33	0,00	97,21	14	0,391
Ardor	2,11	2,98	2,11	0,00	4,22	2	15,80	25,08	6,96	0,00	97,21	17	0,421
Erosão da pele	10,18	14,84	4,22	0,00	36,26	5	15,85	26,90	5,39	0,00	97,21	14	0,964
Bolhas	12,39	24,01	3,83	0,00	97,21	17	31,04	23,66	31,04	14,31	47,77	2	0,105
Crostas							14,36	24,05	4,22	0,00	97,21	19	
Cefaléia	11,25	15,03	4,02	0,00	47,77	14	23,07	41,71	7,70	0,00	97,21	5	0,964
Mialgia	4,29	5,26	3,00	0,00	14,31	12	31,62	33,67	25,42	0,00	97,21	7	0,022
Febre	16,05	24,94	6,96	0,00	97,21	17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2	0,105
Diarréia	16,25	26,79	3,83	0,00	97,21	15	7,24	5,85	7,33	0,00	14,31	4	0,885

Anexo 8:

Máxima ulceração no tratamento

Sintoma	Presença do sintoma													p
	Não						Sim							
	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N		
Ceratite	81,46	47,91	63,14	45,42	135,82	3	206,46	328,37	66,90	10,93	1043,34	16	0,792	
Conjuntivite	63,139	.	63,139	63,139	63,139	1	193,59	311,102	66,898	10,928	1043,34	18	>0,999	
Ectropio	66,60	44,27	61,41	10,93	135,82	12	392,65	441,57	97,21	16,77	1043,34	7	0,340	
Lacrimejamento	74,68	57,21	63,14	12,69	135,82	5	226,74	346,76	66,90	10,93	1043,34	14	0,893	
Sensação de CEO	71,14	43,54	61,41	29,38	132,36	4	217,55	336,80	74,11	10,93	1043,34	15	0,961	
Dor	66,64	42,65	68,63	10,93	132,36	8	274,06	380,72	59,68	12,69	1043,34	11	0,492	
Eritema	63,14	.	63,14	63,14	63,14	1	193,59	311,10	66,90	10,93	1043,34	18	1,000	
Sangramento	59,82	55,09	46,26	10,93	135,82	4	220,57	334,96	74,11	12,69	1043,34	15	0,469	
Descamação	63,14	.	63,14	63,14	63,14	1	193,59	311,10	66,90	10,93	1043,34	18	1,000	
Dormência	154,83	278,06	59,68	10,93	1043,34	17	457,82	509,98	457,82	97,21	818,43	2	0,234	
Prurido	59,68	.	59,68	59,68	59,68	1	193,78	311,02	68,63	10,93	1043,34	18	0,947	
Edema	49,70	50,74	29,38	10,93	132,36	5	235,66	342,36	85,66	16,77	1043,34	14	0,130	
Ardor	46,26	23,87	46,26	29,38	63,14	2	203,25	317,88	74,11	10,93	1043,34	17	0,573	
Erosão da pele	194,43	349,14	36,26	24,95	818,43	5	183,97	300,44	85,66	10,93	1043,34	14	0,559	
Bolhas	202,37	318,38	74,11	10,93	1043,34	17	53,73	8,42	53,73	47,77	59,68	2	0,749	
Crostas							186,72	303,81	63,14	10,93	1043,34	19		
Cefaléia	106,99	173,21	53,73	10,93	691,11	14	409,97	483,02	97,21	16,77	1043,34	5	0,257	
Mialgia	144,79	286,72	61,41	10,93	1043,34	12	258,62	341,54	74,11	36,26	818,43	7	0,482	
Febre	201,76	318,33	63,14	10,93	1043,34	17	58,90	59,58	58,90	16,77	101,03	2	0,655	
Diarréia	130,78	255,80	63,14	10,93	1043,34	15	396,50	417,32	375,39	16,77	818,43	4	0,530	

9 REFERÊNCIAS

1. Miller SJ. Etiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 1995;13(6):527-36.
2. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*. 2006;19 (Supl 2):127-47.
3. Allali J, D'Hermies F, Renard G. Basal cell carcinomas of the eyelids. *Ophthalmologica*. 2005;219(2):57-71.
4. Collins GL, Nickoonahand N, Morgan MB. Changing demographics and pathology of nonmelanoma skin cancer in the last 30 years. *Semin Cutan Med Surg*. 2004;23(1):80-3.
5. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(2):121-33.
6. Bernardini FP. Management of malignant and benign eyelid lesions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(5):480-4.
7. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(3):256-62.
8. Mannor GE, Chern PL, Barnette D. Eyelid and periorbital skin basal cell carcinoma: oculoplastic management and surgery. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):1-16.

9. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Tzellos TG, Xirou P, Kitikidou K, Antoniadis K, et al. Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. *Eur J Dermatol*. 2010;20(3):276-82.
10. Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol*. 1977;96(2):127-32.
11. Maloney ME. Histology of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 1995;13(6):545-9.
12. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):401-7.
13. Bonner PK, Bregman DK, McLean IW, LaPiana FG. Mixed type basal cell carcinoma of the eyelids. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998;14(3):216-21.
14. Lindgren G, Lindblom B, Bratel AT, Molne L, Larko O. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal area. I. Characteristics of the tumours and details of the procedure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(4):425-9.
15. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepietowski JC. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatol Surg*. 2004;30(2 Pt 2):257-63.
16. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5 Suppl 2):129-32.

17. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol*. 1998;110(6):880-4.
18. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol*. 1997;133(5):593-6.
19. Auw-Haedrich C, Frick S, Boehringer D, Mittelviefhaus H. Histologic safety margin in basal cell carcinoma of the eyelid: correlation with recurrence rate. *Ophthalmology*. 2009;116(4):802-6.
20. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(4):247-59.
21. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):330-4.
22. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*. 2004;111(4):624-30.
23. Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(6):901-9.
24. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(3):315-28.

25. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(4):424-31.
26. Moul DK, Chern PL, Shumaker PR, Zelac DE, Greenway HT. Mohs micrographic surgery for eyelid and periorbital skin cancer. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(4):111-27.
27. Frank HJ. Frozen section control of excision of eyelid basal cell carcinomas: 8 1/2 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(5):328-32.
28. Glatt HJ, Olson JJ, Putterman AM. Conventional frozen sections in periocular basal-cell carcinoma: a review of 236 cases. *Ophthalmic Surg*. 1992;23(1):6-8; discussion 9.
29. Older JJ, Quickert MH, Beard C. Surgical removal of basal cell carcinoma of the eyelids utilizing frozen section control. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1975;79(5):658-63.
30. Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ. Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18(6):430-5.
31. Berlin J, Katz KH, Helm KF, Maloney ME. The significance of tumor persistence after incomplete excision of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):549-53.
32. Rios-Buceta L. [Management of basal cell carcinomas with positive margins]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(10):679-87.

33. Alcalay J, Alkalay R, Hazaz B. Residual skin cancer after preoperative biopsy: evaluation by Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol*. 2004;43(6):456-8.
34. Holmkvist KA, Rogers GS, Dahl PR. Incidence of residual basal cell carcinoma in patients who appear tumor free after biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):600-5.
35. Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P, Wong P, Egbert BM. Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. *J Cutan Pathol*. 2003;30(2):139-46.
36. Hunt MJ, Halliday GM, Weedon D, Cooke BE, Barnetson RS. Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. *Br J Dermatol*. 1994;130(1):1-8.
37. Dellon AL. Host-tumor relationships in basal cell and squamous cell cancer of the skin. *Plast Reconstr Surg*. 1978;62(1):37-48.
38. Dellon AL. Histologic study of recurrent basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg*. 1985;75(6):853-9.
39. Dellon AL, Potvin C, Chretien PB, Rogentine CN. The immunobiology of skin cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55(3):341-54.
40. Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol*. 1986;122(11):1288-93.

41. Hoxtell EO, Mandel JS, Murray SS, Schuman LM, Goltz RW. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. *Arch Dermatol.* 1977;113(4):436-8.
42. Sitz KV, Keppen M, Johnson DF. Metastatic basal cell carcinoma in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Jama.* 1987;257(3):340-3.
43. Chadha V, Wright M. Small margin excision of periocular basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(6):803-6.
44. David DB, Gimblett ML, Potts MJ, Harrad RA. Small margin (2 mm) excision of peri-ocular basal cell carcinoma with delayed repair. *Orbit.* 1999;18(1):11-5.
45. Hsuan JD, Harrad RA, Potts MJ, Collins C. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(3):358-60.
46. Choontanom R, Thanos S, Busse H, Stupp T. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelids with 5% topical imiquimod: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(8):1217-20.
47. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):722-33.
48. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrandiz C, Garcia Diez A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):939-47.

-
49. Garcia-Martin E, Idoipe M, Gil LM, Pueyo V, Alfaro J, Pablo LE, et al. Efficacy and tolerability of imiquimod 5% cream to treat periocular basal cell carcinomas. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010;26(4):373-9.
 50. Berman B, Ricotti CA, Jr., Cazzaniga A, Davis SC. Determination of the area of skin capable of being covered by the application of 250 mg of 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2004;30(5):784-6.
 51. Schon MP, Schon M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis.* 2004;9(3):291-8.
 52. Mooney EE, Ruis Peris JM, O'Neill A, Sweeney EC. Apoptotic and mitotic indices in malignant melanoma and basal cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 1995;48(3):242-4.
 53. Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, Chetty R. bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2000;27(6):283-91.
 54. Tilli CM, Stavast-Koey AJ, Ramaekers FC, Neumann HA. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2002;29(2):79-87.
 55. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1347-50.
 56. Hari A, Flach TL, Shi Y, Mydlarski PR. Toll-like receptors: role in dermatological disease. *Mediators Inflamm.* 2010:437246.

-
57. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):1-8.
58. Miller LS, Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol.* 2007;29(1):15-26.
59. Stary G, Bangert C, Tauber M, Strohal R, Kopp T, Stingl G. Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. *J Exp Med.* 2007 11;204(6):1441-51.
60. Barnetson RS, Satchell A, Zhuang L, Slade HB, Halliday GM. Imiquimod induced regression of clinically diagnosed superficial basal cell carcinoma is associated with early infiltration by CD4 T cells and dendritic cells. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(6):639-43.
61. Urošević M, Maier T, Benninghoff B, Slade H, Burg G, Dummer R. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1325-32.
62. Crowson AN, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27(4):355-9.
63. Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, Berman B. Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg.* 2003;29(12):1181-6.

-
64. Cousin F, Baldassini S, Bouchany D, Claudy A, Kanitakis J. Expression of the pro-apoptotic caspase 3/CPP32 in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *J Cutan Pathol*. 2000;27(5):235-41.
65. Blasi MA, Giammaria D, Balestrazzi E. Immunotherapy with imiquimod 5% cream for eyelid nodular basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1136-9.
66. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(6):554-60.
67. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(6):1002-7.
68. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1227-36.
69. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(3):390-8.
70. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):807-13.

-
71. Marks R, Owens M, Walters SA. Efficacy and safety of 5% imiquimod cream in treating patients with multiple superficial basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1284-5.
 72. Dauden E. Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(11):1304-10.
 73. Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis*. 2010;85(6):318-24.
 74. Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Burkhardt-Perez P. Superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% topical cream for a 4-week period: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7):828-31.
 75. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2008;18(6):677-82.
 76. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2005;15(5):374-81.
 77. Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P. Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks. *Australas J Dermatol*. 2006;47(4):258-65.

-
78. Peris K, Campione E, Micantonio T, Marulli GC, Fagnoli MC, Chimenti S. Imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):318-23.
 79. Shumack S, Gebauer K, Quirk C, Macdonald K, Walters SA, Owens M. 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2004;140(10):1286-7.
 80. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol.* 2002;138(9):1165-71.
 81. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Mohrle M, et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):616-21.
 82. Schiessl C, Wolber C, Tauber M, Offner F, Strohal R. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with 5% imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(5):507-13.
 83. Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imiquimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2006;47(1):46-8.
 84. Huber A, Huber JD, Skinner RB, Jr., Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg.* 2004;30(3):429-30.

-
85. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, De Pasquale R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of basal cell carcinoma as observed in Gorlin's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28 (Supl 1):19-23.
 86. Roseeuw D. The treatment of basal skin carcinomas in two sisters with xeroderma pigmentosum. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(Supl 1):30-2.
 87. Weisberg NK, Varghese M. Therapeutic response of a brother and sister with xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg*. 2002;28(6):518-23.
 88. Barker DE. Skin thickness in the human. *Plast Reconstr Surg*. 1951;7(2):115-6.
 89. Hwang K, Kim DJ, Hwang SH. Thickness of Korean upper eyelid skin at different levels. *J Craniofac Surg*. 2006;17(1):54-6.
 90. Kroll DM. Management and reconstruction of periocular malignancies. *Facial Plast Surg*. 2007;23(3):181-9.
 91. Mathijssen IM, van der Meulen JC. Guidelines for reconstruction of the eyelids and canthal regions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(9):1420-33.
 92. Whitaker DC, Goldstein GD, Birkby CS, Nerad JA. Postoperative techniques for corneal protection in Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1988;14(9):951-5.
 93. Levin F, Khalil M, McCormick SA, Della Rocca D, Maher E, Della Rocca RC. Excision of periocular basal cell carcinoma with stereoscopic microdissection of surgical margins for frozen-section control: report of 200 cases. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):1011-5.

-
94. Prokosch V, Thanos S, Spaniol K, Stupp T. Long-term outcome after treatment with 5% topical imiquimod cream in patients with basal cell carcinoma of the eyelids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(1):121-5.
 95. Carneiro RC, de Macedo EM, Matayoshi S. Imiquimod 5% cream for the treatment of periocular Basal cell carcinoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2010;26(2):100-2.
 96. Leppala J, Kaarniranta K, Uusitalo H, Kontkanen M. Imiquimod in the treatment of eyelid basal cell carcinoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(5):566-8.
 97. Cannon PS, O'Donnell B, Huilgol SC, Selva D. The ophthalmic side-effects of imiquimod therapy in the management of periocular skin lesions. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1682-5.
 98. Murchison AP, Washington CV, Soloman AR, Bernardino CR. Ocular effects of imiquimod with treatment of eyelid melanoma in situ. *Dermatol Surg*. 2007;33(9):1136-8.
 99. Piskiniene R. Eyelid malposition: lower lid entropion and ectropion. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(11):881-4.
 100. Vallabhanath P, Carter SR. Ectropion and entropion. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000;11(5):345-51.
 101. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.

102. ImageJ Image Processing and Analysis in Java. *Version 1.42*. 2009; Available from: <http://rsbweb.nih.gov/ij/>.
103. Efron N, Morgan PB, Katsara SS. Validation of grading scales for contact lens complications. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2001;21(1):17-29.
104. Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
105. Ortholan C, Gerard JP, Benezery K, Francois E. State of the art and recent advance in the treatment of resectable nonmetastatic rectal cancer. *Surg Oncol*. 2007;16 (Suppl 1):125-8.
106. Butler DF, Parekh PK, Lenis A. Imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular nasal basal cell carcinomas before Mohs micrographic surgery: a randomized, double blind, vehicle-controlled study. *Dermatol Surg*. 2009;35(1):24-9.
107. Garcia Martin E, Fernandez Tirado FJ. [Periocular basal cell carcinoma treatment tendencies]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85(8):261-2.