

**MONISA MARTINS NÓBREGA**

**Comparação do imiquimode a outros tratamentos ativos no  
carcinoma basocelular superficial:  
Revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Jade Cury Martins Asfora  
Lins

**São Paulo**

**2021**

**MONISA MARTINS NÓBREGA**

**Comparação do imiquimode a outros tratamentos ativos no  
carcinoma basocelular superficial:  
revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Jade Cury Martins Asfora  
Lins

**São Paulo**

**2021**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nóbrega, Monisa Martins

Comparação do imiquimode a outros tratamentos  
ativos no carcinoma basocelular superficial :  
revisão sistemática / Monisa Martins Nóbrega. -- São  
Paulo, 2020.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Dermatologia.

Orientadora: Jade Cury Martins Asfora Lins.

Descritores: 1.Imiquimode 2.Carcinoma  
basocelular 3.Revisão sistemática 4.Neoplasias  
cutâneas 5.Câncer de pele não melanoma

USP/FM/DBD-278/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## AGRADECIMENTOS

À minha querida família que mesmo distante, estive presente com todo coração, me proporcionando sempre incentivo e força. Vocês são meu principal combustível e meus maiores exemplos a serem seguidos. Cada conquista da minha vida, tanto profissional quanto pessoal, dedico especialmente a vocês.

Ao meu marido Daniel Calderari que me acompanhou de perto durante madrugadas de estudos, ouviu atentamente cada detalhe de todas as minhas apresentações e me apoiou em todas as minhas decisões.

À Dra. Jade Cury Martins Asfora Lins que aceitou o meu convite e me deu a oportunidade de ser a sua primeira orientanda. Sua sensibilidade e ensinamentos em cada etapa foram muito importantes para o meu crescimento.

À toda equipe de doutores, mestres e funcionários da FMUSP que me abraçaram e acreditaram e me deram a oportunidade de fazer parte do seletivo grupo de pós-graduandos.

"Sorrir é a satisfação de viver"

Mário Nóbrega

Esta dissertação ou 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 in Index Medicus.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	III
LISTA DE QUADROS .....	IV
LISTA DE SIGLAS .....	V
RESUMO .....	VI
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Objetivos .....	2
1.1.1 Objetivo primário .....	2
1.1.2 Objetivos secundários .....	2
1.2 Hipótese .....	2
2 REVISÃO DA LITURATURA .....	3
2.1 Introdução .....	3
2.2 Epidemiologia .....	3
2.3 Patogênese .....	4
2.4 Fatores de Risco .....	5
2.5 Manifestações Clínicas e Histopatológicas .....	6
2.6 Diagnóstico .....	10
2.7 Estadiamento do CBC .....	11
2.7 Tratamento .....	12
2.7.1 Eletrodissecção e curetagem .....	12
2.7.2 Excisão cirúrgica .....	13
2.7.3 Imiquimode .....	14
2.7.4 5-Fluorouracil.....	15
2.7.5 Terapia fotodinâmica.....	16
2.7.6 Radioterapia .....	16
2.7.7 Terapia Sistêmica.....	17
2.7.8 Laser .....	17
2.8 Prevenção .....	18
3 MÉTODOS .....	20
3.1 Local .....	20
3.2 Desenho do estudo.....	20
3.3 Critérios de inclusão dos estudos nesta revisão.....	20
3.4 Desfechos .....	20

3.5 Métodos de busca .....	21
4 SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	22
4.1 Avaliação da qualidade dos estudos .....	22
5 COLETA DE DADOS .....	23
6 RESULTADOS.....	24
6.1 Estudos incluídos .....	25
6.2 Estudos excluídos.....	27
6.3 Efeitos da intervenção .....	28
6.4 Risco de viés dos estudos incluídos .....	31
7 DISCUSSÃO .....	34
8 CONCLUSÃO .....	38
ANEXOS .....	39
Anexo 1 Estratégias de busca .....	39
Anexo 2 Formulário de extração de dados.....	41
Anexo 3 Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação de qualidade metodológica .....	44
Anexo 4 Riscos de viés dos estudos incluídos .....	50 52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Via de sinalização Sonic hedgehog.....	7
<b>Figura 2:</b> CBC Nodular .....	8
<b>Figura 3:</b> CBC Superficial .....	8
<b>Figura 4:</b> CBC Esclerodermiforme .....	9
<b>Figura 5:</b> CBC Fibroepitelial .....	9
<b>Figura 6:</b> CBC Micronodular .....	10
<b>Figura 7:</b> CBC Basoescamoso .....	14
<b>Figura 8:</b> Mecanismo de ação do imiquimode .....	15
<b>Figura 9:</b> Mecanismo de ação do 5-Fluorouracil .....	23
<b>Figura 10:</b> Fluxograma de estudo .....	24
<b>Figura 11.</b> Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés, representado como porcentagem em relação a todos os estudos. ....	31
<b>Figura 12:</b> Resumo dos riscos de viés: julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés para cada estudo incluído .....	32

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Detalhes dos estudos incluídos .....	24
<b>Quadro 2.</b> Estudos excluídos e motivos para a exclusão .....	26

## LISTA DE SIGLAS

ALA	Ácido 5-aminolevulínico
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
CE	Curetagem e eletrodissecação
CMM	Cirurgia micrográfica de Mohs
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
HH	Hedge-Hog
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confiança
MAL	Metil éster do ácido 5-aminolevulínico
PTD	Terapia fotodinâmica
PTCH1	Protein patched homolog 1
RR	Risco relativo
SMO	Smoothened
sCBC	Carcinoma basocelular superficial
UV	Ultravioleta
5-FU	5-fluorouracil

# COMPARAÇÃO DO IMIQUIMODE A OUTROS TRATAMENTOS ATIVOS NO CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo de câncer de pele mais comum e sua incidência está aumentando em todo o mundo. Um dos subtipos histológicos é o carcinoma basocelular superficial (sCBC). Uma variedade de tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos estão disponíveis, incluindo o creme de imiquimod a 5%. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do imiquimode 5% tópico no tratamento do sCBC comparado a outras modalidades terapêuticas. **Métodos:** Revisão sistemática realizada segundo a metodologia do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados: *the Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e LILACS*. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados de participantes com sCBC que usaram como tratamento imiquimode creme em qualquer dose, duração e tempo de seguimento comparado a outros tratamentos ativos. Desfechos primários incluíram avaliação da eficácia do tratamento, levando em consideração o tempo livre de tumor. Desfecho secundário foi a avaliação de eventos adversos. **Resultados:** Foram identificados 277 registros. 259 registros foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos. Os 14 registros restantes foram obtidos e lidos na íntegra. No final, 9 artigos foram excluídos e 5 artigos, reportando os resultados de 2 estudos, preencheram os critérios e foram incluídos nesta revisão, avaliando um total de 820 participantes. Todos os estudos incluídos foram randomizados, comparativos e de grupos paralelos. Um dos estudos comparou imiquimode 5% creme com cirurgia, onde foi observada diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo da cirurgia em todos os períodos estudados: No primeiro ano, diferença de 9.9%, 98%IC: 2.9-17.0; No quinto ano, diferença de 13.0%, 98%IC: 3.9-22.2. No outro estudo onde se comparou imiquimode creme com terapia fotodinâmica e com 5-fluorouracil creme, foi observada diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo do imiquimode comparado a terapia fotodinâmica: Com 12 meses, a diferença na proporção de pacientes livres de tumor foi de 10,6% (IC95%: 1,5 a 19,5. P=0,021); Com 3 anos, *Hazard Ratio* para falha de tratamento foi de 0,50 (IC95%: 0,33 a 0,76. P=0,001). Porém não houve diferença estatística na comparação do imiquimode com o 5-FU no estudo de seguimento de 12 meses e de 3 anos. Em 5 anos, o imiquimode foi superior ao PDT e 5-fluorouracil (HR para falha do tratamento de 0,48, IC95%: 0,32-0,71; P <0,001 e HR 0,65, IC95%: 0,43-0,98; P <0,04, respectivamente). **Conclusões:** Não foi possível a elaboração da metanálise dos estudos em virtude das comparações terapêuticas serem distintas. Levando em consideração que os diferentes subtipos de carcinoma basocelular apresentam comportamentos e evoluções bem distintos, conclui-se que se faz necessários estudos individuais em relação ao melhor tratamento para cada subtipo.

Descritores: Imiquimode; Carcinoma basocelular; Revisão sistemática; Câncer de pele; Câncer de pele não melanoma; Carcinoma Basocelular superficial.

# COMPARISON OF IMIQUIMODE TO OTHER ACTIVE TREATMENTS IN SUPERFICIAL BASOCELLULAR CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

## SUMMARY

**Introduction:** Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer with its incidence increasing worldwide. One of the histological subtypes is the superficial BCC. A variety of surgical and non-surgical treatments are available, including 5% imiquimod cream.

**Objective:** To evaluate the efficacy of topical 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma compared to other therapeutic modalities.

**Methods:** Systematic review carried out according to the methodology of the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions. An electronic search was performed in the following databases: the Cochrane Skin Group Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE and LILACS. Randomized clinical trials of participants with BCC who used imiquimod cream treatment at any dose, duration and follow-up period compared to other active treatments were included. Primary outcomes included efficacy based on clearance rates and duration. Secondary outcome was the assessment of adverse events. **Results:** 273 records were identified. 259 records were excluded after reading the titles and abstracts. The remaining 14 records were obtained and read as full text. Nine articles were excluded and 5 articles, reporting the results of 2 studies, fulfilled the criteria and were included in this review, evaluating a total of 820 participants. All included studies were randomized, comparative and from parallel groups. One of the studies compared imiquimod cream to surgery, with a statistically significant difference favoring the surgery group in all studied periods: at one year, difference of 9.9%, 98%CI: 2.9-17.0); at five years, difference of 13.0%, 98%CI: 3.9-22.2. In another study comparing imiquimod cream with photodynamic therapy and 5-fluorouracil cream, a statistically significant difference was observed favoring the imiquimod group compared to photodynamic therapy: At 12 months, the difference in the proportion of tumor-free patients was 10.6% (95% CI: 1.5 to 19.5. P = 0.021); At 3 years, the Hazard Ratio for treatment failure was 0.50 (95% CI: 0.33 to 0.76. P = 0.001). However, there was no statistical difference in the comparison of imiquimod with 5-FU in the 12-month and 3-year follow-up study. In 5 years, imiquimod was superior to PDT and 5-fluorouracil (HR for treatment failure 0.48, 95% CI: 0.32-0.71; P <0.001 and HR 0.65, 95% CI: 0.43-0.98; P <0.04, respectively).

**Conclusions:** It was not possible to elaborate a meta-analysis because the therapeutic comparisons were different. Since the different subtypes of basal cell carcinoma have distinct behaviors and responses, individual studies for each subtype are necessary to better define the best therapeutic modality.

Descriptors: Imiquimod; Basal cell carcinoma; Systematic review; Skin cancer; Non-melanoma skin cancer; Superficial Basal cell carcinoma.

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais comum com sua incidência aumentando em todo o mundo. (1) Embora tenha um crescimento insidioso e a taxa de mortalidade seja baixa, dependendo do subtipo, pode existir uma considerável morbidade quando se leva em conta a agressividade local e recorrências (2).

Um dos subtipos histológicos é o CBC superficial, que é caracterizado por células tumorais basalóides confinadas à epiderme ou derme superficial, com crescimento lento e horizontal.

O objetivo do tratamento do CBC é remover completamente o tumor e preservar ao máximo a funcionalidade do local tratado. Uma avaliação criteriosa em relação ao risco de recorrência de uma lesão e a seleção do manejo adequado são importantes para evitar o tratamento excessivo de lesões de baixo risco, como no caso do CBC superficial e o subtratamento de lesões de alto risco, como o CBC esclerodermiforme.

Uma variedade de tratamentos cirúrgicos ou não cirúrgicos são utilizados. Dentre os tratamentos tópicos, tem-se estudado e utilizado o imiquimode a 5%.

A fim de verificar a eficácia e segurança do uso do imiquimode para essa indicação, foi realizado uma revisão sistemática da literatura comparando com as demais opções terapêuticas.

O imiquimode tópico é uma alternativa não invasiva e não cirúrgica e a evidência de sua eficácia daria ainda mais suporte ao seu uso no tratamento dessa neoplasia.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo primário

Avaliar a eficácia do imiquimode 5% tópico no tratamento do carcinoma basocelular superficial comparado a outras modalidades terapêuticas

### 1.1.2 Objetivos secundários

- Avaliar a segurança do imiquimode 5%, descrevendo a ocorrência e gravidade dos efeitos adversos
- Avaliar a recorrência do CBC após o tratamento

## 1.2 Hipótese

O imiquimode é uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento do carcinoma basocelular superficial

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) corresponde a 80% de todos os cânceres de pele e é a doença maligna mais comum na população branca. (1) Apresenta altos percentuais de cura, se for detectado e tratado precocemente.

Embora tenha baixa taxa de mortalidade e metástase, alguns subtipos de CBC podem ser localmente destrutivos, apresentando recidivas e, dessa forma, causando morbidade significativa. (2)

Mais comum em pessoas com mais de 40 anos, o câncer de pele é raro em crianças e negros, com exceção daqueles já portadores de doenças cutâneas. Porém, com a constante exposição de jovens aos raios solares, a média de idade dos pacientes vem diminuindo. (2)

### 2.2 Epidemiologia

O CBC, é considerado um tumor de crescimento lento, apresentando o seu desenvolvimento ao longo dos anos, com uma idade média de 60 anos, embora tenha aumentado a incidência em indivíduos mais jovens (<40 anos) (3). Os homens com tipos de pele clara (Fitzpatrick tipo I-II) são mais frequentemente afetados e as regiões mais acometidas são a cabeça / pescoço (cerca de 50% dos casos), bem como o tronco e as extremidades (também aproximadamente 50%). O surgimento de metástase é raro, ocorrendo em 0,0028–0,55% dos casos, mas desfechos fatais são possíveis devido ao crescimento localmente destrutivo de estruturas vitais (3).

O risco de desenvolver um CBC subsequente após um diagnóstico inicial do câncer de pele não melanoma é considerável. (2) Alguns estudos mostraram que o risco cumulativo de 5 anos de um novo CBC entre os pacientes com pelo menos um CBC prévio é de 41 a 45%, comparado com um risco de apenas 5% na população geral (4).

Na Europa, as taxas de incidência padronizadas por idade aumentaram nos últimos 30 anos (no período de 1978 a 2007, de 27,1 para 96,6 casos por 100.000 / ano em mulheres e de 34,2 para 91,2 casos por 100.000 / ano em homens) (5).



Um grande estudo de coorte estratificado por sexo nos EUA (1986-2006) mostrou que a taxa de incidência de CBC ajustada por idade aumentou de 519 para 1.019 casos por 100.000 pessoas-ano em mulheres e de 606 para 1488 casos por 100.000 pessoas-ano em homens. (6) Aumento semelhante em taxas de incidência foram encontradas na Europa, Canadá, Ásia e Austrália. Estima-se que 2 milhões de americanos são acometidos por CBC anualmente. (6)

No Brasil as estimativas, segundo Instituto Nacional do câncer de 2020, são de 176.930 novos casos, sendo 83.770 homens e 93.160 mulheres. O número de mortes no Brasil por câncer de pele não melanoma corresponde a 2.329, sendo 1.358 homens e 971 mulheres (7)

Prevê-se que as taxas de incidência continuem a aumentar até pelo menos 2040 por causa do envelhecimento da população com exposição histórica aos raios ultravioleta. (8)

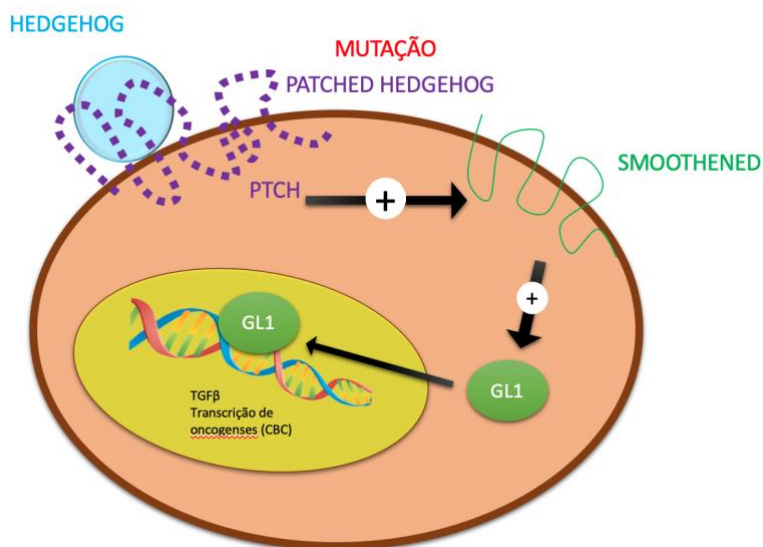
A taxa de mortalidade por CBC é baixa e diminuiu ainda mais ao longo de um período de 20 anos, tanto nos EUA como na Europa. No período de 1988 a 2000, foi de 0,05 / 100.000 / ano nos EUA. (9)

### 2.3 Patogênese

A radiação UV desempenha um papel importante na patogênese do CBC, sendo responsável pela alta taxa de mutações somáticas. Além disso tem-se observado mutações no gene *ptch 1* (*PTCH1* - Protein patched homolog 1) no cromossomo 9q22 com um papel fundamental no surgimento do CBC esporádico. (10). A perda da heterozigosidade da *PTCH1* é a alteração genética mais frequente no CBC, ocorrendo em 53% a 69% dos CBC. (3)

A *PTCH* codifica uma proteína que funciona como o receptor de ligantes Hedge-Hog (HH) que, quando mutados, levam ao crescimento celular descontrolado e à carcinogênese do CBC. (3) Estudos em animais mostraram que camundongos superexpressando HH no contexto do *PTCH* normal desenvolvem múltiplos CBCs (11) A ligação da via HH ao *PTCH* leva a uma perda da inibição dessa via, levando à ativação da proteína transmembrana *smoothed* (*SMO*), a jusante de *PTCH*. A *SMO* então interage com várias proteínas levando à expressão da família GLI de fatores de transcrição que

promovem a proliferação, sobrevivência e diferenciação das células envolvidas na carcinogênese do CBC (3). **(Figura 1)**



**Figura 1:** Via de sinalização Sonic hedgehog. Autor: Monisa M. Nóbrega

Mutações pontuais no gene TP53 são a segunda alteração genética mais comum nos CBCs, ocorrendo em pelo menos 50% dos casos (2). A P53 desempenha um papel crítico no reparo do DNA e na regulação do ciclo celular e tem uma expressão alterada em uma variedade de tipos de tumores. (1) Mutações no locus CDKN2A e em membros da família do gene ras (H-ras, K-ras e N-ras) também foram identificadas em um número menor de CBCs esporádicos. (2)

#### 2.4 Fatores de risco

O aumento da incidência de CBC pode ser indicativo de mudanças ambientais e de estilo de vida. Devido ao predomínio de mutações desencadeadas pela radiação UV na carcinogênese do CBC, estudos tem destacado a radiação UV como um dos principais fatores de risco.

A exposição à luz UV, particularmente UVB, induz a mutações em genes supressores de tumor e desempenha um papel fundamental na patogênese do CBC (3). Curtos períodos de exposição intensa durante a juventude podem ser mais importantes do que doses cumulativas durante a vida. (12) A luz UV de outras fontes, como camas de bronzamento artificial e fotoquimioterapia (com psoralenos e UVA, ou PUVA) também danificam as células. (12)

O aumento da idade, sexo masculino e raça branca também estão correlacionados com maiores taxas de CBC. (13) O maior risco com a idade pode ser devido, em parte, à redução da capacidade de reparar danos no DNA da radiação UV, levando ao acúmulo de fotoprodutos carcinogênicos (3).

Outros fatores de risco importantes incluem história familiar de câncer de pele, pele clara, cor dos olhos e cabelos claros, imunossupressão, trauma, exposição a substâncias químicas carcinogênicas, especialmente arsênico, exposição a radiação ionizante. Além disso algumas genodermatoses, como a síndrome de Gorlin-Goltz ou o xeroderma pigmentoso podem desencadear múltiplos CBCs até mesmo na infância. (5)

Os CBCs considerados de baixo risco são principalmente os primários superficiais e nodulares localizados nas extremidades e no tronco.

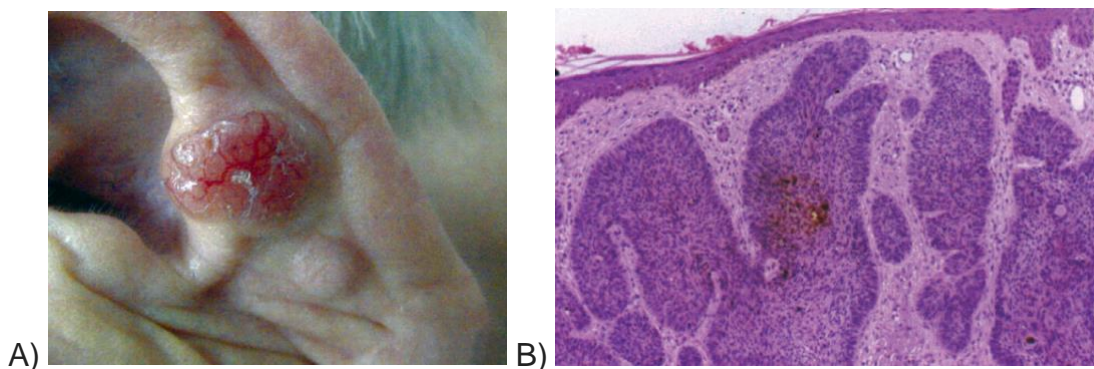
Os considerados de alto risco de recorrência são aqueles que estão nos locais conhecidos como zona H da face, que incluem região central do rosto, pálpebras, sobrancelhas, área periorbitária, nariz, lábios, queixo, mandíbula, pele pré-auricular e pós-auricular, região temporal e orelhas), tumores com bordas clinicamente mal definidas ou com padrões histológicos de crescimento agressivo (esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular, basoescamoso) e lesões recorrentes. (14,15)

## 2.5 Manifestações clínicas e histopatológicas

Os subtipos mais comuns de CBCs são nodular, superficial e o esclerodermiforme, podendo ocorrer, numa mesma lesão, mais de um subtipo, assim como apresentar melanina, dando a característica clínica de pigmentação tumoral. Outros subtipos são micronodular, infiltrativo, fibroepitelial (tumor de Pinkus), CBC com diferenciação anexial, basoescamoso e queratótico. (8).

O CBC é histologicamente caracterizado por células semelhantes às embrionárias foliculares. As células basaloides têm um núcleo ovalado basofílico com um nucléolo inexpressivo e citoplasma escasso. As células tumorais são envolvidas por um estroma mucinoso. Células periféricas em paliçada são uma característica típica do tumor, e estão em contato com o epitélio superficial. Imunohistoquimicamente, os CBCs são positivos para marcadores de pancitoqueratina, como MNF116, citoqueratina 5/6 e citoqueratina 17. (5)

O CBC nodular (**Figura 2**) é o subtipo clínico mais comum, representando 50 a 80% de todos os CBCs (16). As lesões consistem em pápulas ou nódulos com um aspecto perolado brilhante e pequenas telangiectasias arboriformes. Pode ocorrer ulceração e sangramentos aos pequenos traumas. Os CBCs nodulares predominam na região da cabeça e pescoço. (2) Apresentam crescimento lento e quando tornam-se grandes e ulcerados, podem causar distorções das estruturas adjacentes. (18) Histopatologicamente, apresentam grandes nódulos dérmicos de queratinócitos basaloides, paliçadas periféricas e fendas secundárias entre o epitélio tumoral e o estroma. (18).

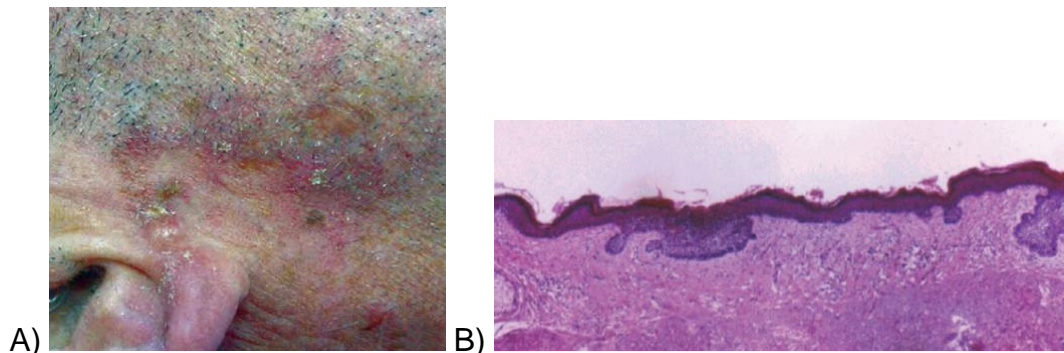


**Figura 2:** CBC Nodular (A) Fotografia da Lesão Clínica. B) Imagem da Histopatologia

Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

O CBC superficial (**Figura 3**) é o segundo subtipo clínico mais comum, contabilizando aproximadamente 10 a 30% dos tumores (2, 16, 18). A lesão geralmente aparece como uma mácula, pápula ou placa fina bem circunscrita, escamosa, de cor rosa a vermelho. Áreas de regressão espontânea podem ocorrer, deixando áreas atróficas e hipopigmentadas. Os CBCs superficiais se localizam mais frequentemente no tronco e nas extremidades, em contraste com os outros subtipos que favorecem a cabeça e o pescoço.(16) Aparece, geralmente em pacientes mais jovens do que os outros subtipos, com uma idade média no diagnóstico de 57 anos.(19) O diagnóstico diferencial inclui dermatoses inflamatórias, como psoríase e dermatite numular, ceratose liquenoide, ceratose actínica e doença de Bowen (CEC in situ).

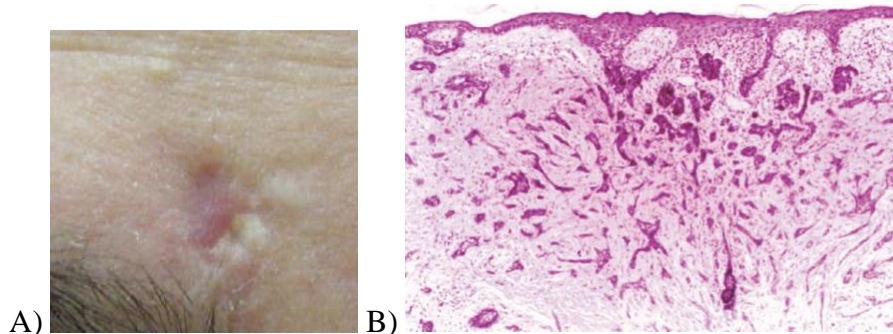
Na histopatologia, os CBCs superficiais demonstram múltiplos focos lobulares de tumores de queratinócitos basalóides em paliçada na periferia com estroma mixóide e, algumas vezes, infiltrado liquenóide em faixa. (18)



**Figura 3:** CBC Superficial. A) Fotografia Da Lesão Clínica. B) Imagem Da Histopatologia

Fonte: Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

O CBC Esclerodermiforme (**Figura 4**) é responsável por uma baixa proporção de casos, estimada em 5 a 10% (2). Chama-se esclerosante devido à sua semelhança clínica com uma placa endurecida de morféia ou esclerodermia localizada. As lesões apresentam-se como placas ou depressões cor de rosa-marfim-branco, brilhantes, lisas, endurecidas e com bordas mal definidas. Frequentemente, há atrofia associada. A histopatologia apresenta-se com um padrão típico de crescimento arquitetônico com filamentos de células basalóides (de uma a cinco células de espessura) que se estendem entre densos feixes de colágeno. O tumor é pouco demarcado e pode apresentar invasão disseminada da derme reticular e até mesmo penetração na gordura subcutânea. O artefato de retração é incomum e a paliçada periférica está ausente. (2)

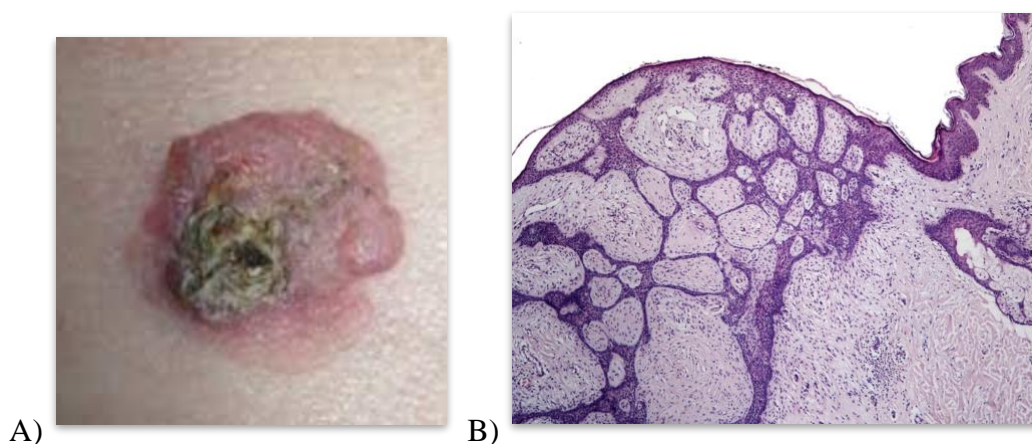


**Figura 4:** CBC Esclerodermiforme. A) Fotografia Da Lesão Clínica. B) Imagem Da Histopatologia

Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de

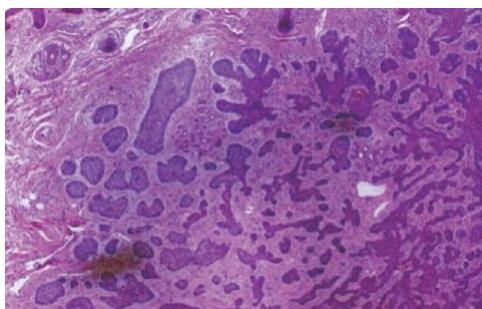
novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

O CBC fibroepitelial (**Figura 5**) é incomum, subtipo indolente com predileção pelo tronco. São comumente confundidos com um pólipio fibroepitelial ou queratose seborreica não pigmentada. (20) Essas lesões apresentam-se como um nódulo ou placa eritematosa ou uma pápula pedunculada. Na histopatologia, exibem múltiplas coleções de delicados filamentos de queratinócitos basalóides epidérmicos dispostos em um padrão reticular dentro de um estroma de células fusiformes. (18)



**Figura 5:** CBC Fibroepitelial. A) Fotografia Da Lesão Clínica. B) Imagem Da Histopatologia  
Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

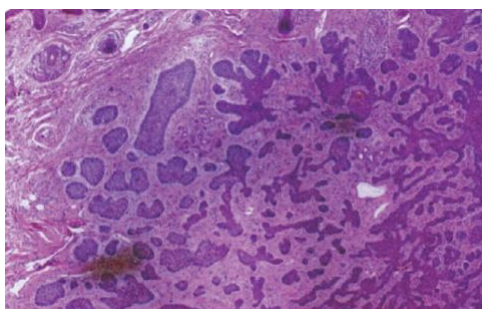
O CBC Micronodular (**Figura 6**) é um termo predominantemente histopatológico de lesões com múltiplos agregados pequenos de células basaloides dentro da derme, sem ligação apreciável à epiderme sobrejacente. Células periféricas em paliçada e artefactos de retração são sutis em comparação com lesões de CBC nodulares. Apresentam natureza multifocal com lesões que apresentam extensão subclínica e maiores taxas de recorrência. Clinicamente podem apresentar-se como máculas, pápulas, placas finas eritematosas. (18)



**Figura 6:** CBC Micronodular. Imagem Da Histopatologia

Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

O CBC metatípico (ou basoescomoso) (**Figura 7**) refere-se a um tumor com características histológicas do CBC e carcinoma espinocelular. (18) É um subtipo agressivo com taxas de recorrência elevadas e uma taxa significativa de metástase (estimada em mais de 5%). Na histopatologia apresenta cordões irregulares infiltrados de células tumorais, alguns com uma discreta paliçada periférica e morfologia basalóide bem definida, bem como áreas com formação de ponte intercelular e queratinização citoplasmática. (2)



**Figura 7:** CBC Basoescomoso. Imagem Da Histopatologia

Fonte: SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.

## 2.6 Diagnóstico

Os principais métodos diagnósticos são análise clínica, dermatoscópica, sendo o padrão ouro a histopatologia.

A fim de refinamento e em busca de diagnósticos diferenciais para o CBC, a dermatoscopia se faz um método complementar bastante importante. (2)

A dermatoscopia emite luz polarizada e amplia a imagem da lesão, podendo, assim, detectar parâmetros diagnósticos confiáveis, incluindo telangiectasias arboriformes, áreas de abaulamento, focos de microulcerações,

múltiplos glóbulos azuis e cinzentos e grandes ninhos ovóides azuis e cinzentos. (21). Os CBCs pigmentados podem ser um desafio diagnóstico, pois podem demonstrar características dermatoscópicas sugestivas de lesões melanocíticas, como múltiplos pontos e glóbulos de cor marrom a preto, estruturas semelhantes a véus azuis e brancos. (21)

A biópsia com estudo histopatológico é a única maneira de diagnosticar definitivamente o CBC e decidir sobre o tratamento adequado. (2)

Diretrizes internacionais sobre o diagnóstico e tratamento do carcinoma basocelular (CBC) recomendam a realização da biópsia na maioria dos casos suspeitos, antes do tratamento. As principais desvantagens são o desconforto para o paciente e os custos para a assistência à saúde. (22)

Várias técnicas de biópsia podem ser usadas, incluindo biópsias excisional e incisional. As biópsias por punch e shaving demonstraram ter precisão diagnóstica semelhante (2).

Em pacientes com o diagnóstico clínico de CBC, apresentando lesão típica, uma biópsia excisional envolvendo remoção total da lesão pode ser feita para diagnóstico histológico e terapia definitiva.

## 2.7. Estadiamento do CBC

O CBC metastático é raro, com uma incidência estimada de 0,0028% a 0,55%, estando associado a um prognóstico ruim. A metástase linfática para a cadeia de linfonodos regionais é a mais comum, seguida de disseminação hematogênica para pulmão e ossos. (23)

O estadiamento do CBC depende de três parâmetros: tamanho (diâmetro), profundidade de invasão e disseminação metastática. (**Tabela 1**)

ESTADIO	Invasão tumoral
ESTADIO I	< 2cm, limitados à pele
ESTADIO II	≥ 2cm, limitados à pele e tecido subcutâneo



ESTADIO III	Invasão de músculo, cartilagem, osso, sistema linfático e tecido nervoso perineural
ESTADIO IV	Metástase à distância

**Tabela 1:** Estadiamento do CBC (23)

## 2.7 Tratamento

O tratamento do CBC tem como principal objetivo a remoção completa do tumor e a preservação da funcionalidade do local tratado. Uma avaliação criteriosa em relação ao risco de recorrência de uma lesão e a seleção do manejo adequado são importantes para evitar o tratamento excessivo de lesões de baixo risco, como no caso do CBC superficial, e o subtratamento de lesões de alto risco, como o CBC esclerodermiforme.

Diversas opções terapêuticas cirúrgicas ou não cirúrgicas são utilizadas. A seguir, serão discutidas.

### 2.7.1 Eletrodissecção e curetagem

Curetagem e eletrodissecação (CE) são frequentemente utilizadas para tratar cânceres de pele não melanoma superficiais. Este método usa uma cureta para retirar o tecido do tumor friável até que a derme firme e normal esteja presente. A área é primeiramente eletrodissecada causando necrose das células. Posteriormente esse tecido necrótico é então curetado. O ciclo é repetido até mais duas vezes, se indicado.(24)

Um efeito colateral da CE é o desenvolvimento de uma cicatriz hipopigmentada no local do tratamento.

A localização e tamanho são importantes determinantes nas taxas de recorrência em 5 anos. Um estudo prospectivo de coorte envolvendo 361 CBCs e carcinomas espinocelulares mostrou que em pacientes apropriadamente selecionados, o tratamento com CE tem uma taxa de cura de 95% com um acompanhamento médio de 7 anos (25).

Embora o tratamento de CBCs primários de baixo risco com CE seja efetivo, esse tratamento não é indicado para lesões com características

agressivas na histologia. É importante destacar que os CBCs recidivantes inicialmente tratados com CE crescem dentro do tecido cicatricial e podem ter um comportamento biológico mais agressivo, potencialmente causando destruição significativa. (2)

### 2.7.2 Excisão cirúrgica

A excisão cirúrgica é a terapia mais comum para o tratamento do CBC e é útil no tratamento de tumores de baixo risco, pois é custo-efetiva e fornece taxas de cura em torno de 97.2–98.0. (26)

A excisão cirúrgica é um procedimento realizado com anestesia local e posterior remoção cirúrgica elíptica do CBC. O defeito cirúrgico é geralmente reparado imediatamente através de fechamento primário, enxertos, retalhos ou fechamento por segunda intenção. O material retirado é fixado em formol e enviado para o laboratório de patologia, onde é incorporado em parafina, processado e corado para avaliação das margens do tecido. A margem excisional mais comumente utilizada é de 4 mm. (2,24)

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é um tipo de procedimento cirúrgico especializado que associa a ressecção sob anestesia local com avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas epidérmicas e profundas completas. Essa técnica apresenta taxas de recorrência tumoral mais baixas (94 a 98%) com máxima preservação do tecido. (27)

Os CBCs com subtipo histológico de crescimento agressivo (micronodular e metatípico, por exemplo) demonstram propagação subclínica extensa e, portanto, são particularmente apropriados para o tratamento com CMM (28). O controle das margens com a CMM também demonstra ser benéfico no contexto de CBCs com envolvimento perineural. (2)

De uma maneira geral, a CMM é o tratamento preferido para os CBCs com alto risco de recorrência. (14) Um estudo holandês comparou excisões usando margens cirúrgicas estreitas (aproximadamente 3 mm) com a cirurgia micrográfica. O estudo incluiu CBCs primários (203 por grupo) e CBCs recorrentes (102 por grupo) na região facial. Nos CBCs recorrentes, o seguimento a longo prazo após dez anos mostrou uma vantagem significativa da cirurgia micrográfica (3,9% vs. 13,5% de recidivas,  $p = 0,023$ ). A diferença não

foi significativa nos CBCs primários (4,4% vs. 12,2% de recorrências,  $p = 0,10$ ). (29)

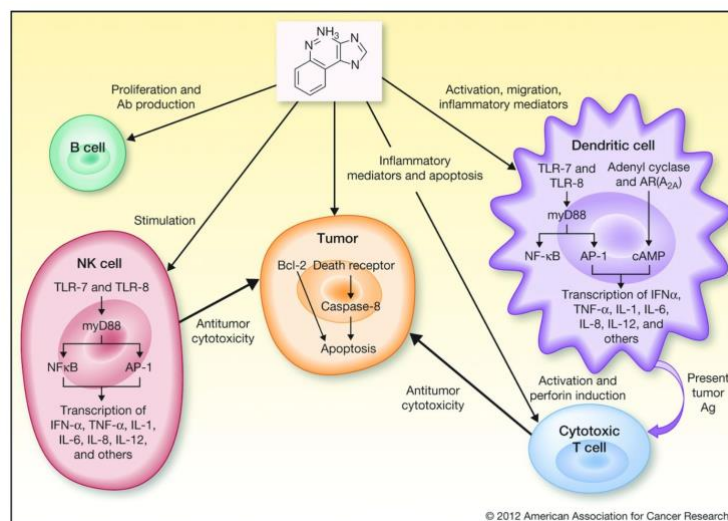
As desvantagens do tratamento cirúrgico incluem os riscos usuais (especialmente sangramento, infecção e cicatrização tardia) e também cicatrizes esteticamente ou funcionalmente indesejadas e alterações pigmentares. Além disso, a anestesia local, dependendo da localização é potencialmente dolorosa (5).

### 2.7.3 Imiquimode

O imiquimode (1-(2 metilpropil) -1H-imidazo (4, 5c) quinolin-4 amina) é um imunomodulador que estimula a resposta imune inata resultando na liberação de citocinas, como IFN-alfa, IL-6 e TNF-alfa, bem como aumentando a atividade das células natural killer e a secreção de óxido nítrico a partir de macrófagos. (30)

O imiquimode também regula positivamente a resposta imune mediada por células através da estimulação indireta Th1 por meio de citocinas IFN-gama e ativação das células de Langerhans, promovendo a apresentação de antígenos. (31)

In vitro, o imiquimode induz a produção de citocinas via ativação do receptor Toll-like 7 (TLR7), que por sua vez ativa o fator nuclear kappa B para estimular a produção de IFN-alfa e as citocinas IL-12 e IL-18. Essas citocinas, então, induzem a produção de IFN-gama, resultando em uma resposta imune do tipo Th1. Assim, tanto o IFN-alfa quanto o IFN-gama transmitem atividade antiviral e antitumoral ao imiquimode. Além disso, estimulando os linfócitos T citotóxicos, o IFN-gama fornece memória imunológica a longo prazo. Em essência, o imiquimode estimula os braços inatos e mediados por células do sistema imunológico. (30, 32, 33)



**Figura 8:** Mecanismo de ação do imiquimode.

Fonte: Kohrt, H. (2012). Breast Cancer Treatment with Imiquimod: Applying an Old Lotion to a New Disease. *Clinical Cancer Research*.2012; 18(24): 6571–6573.

Resultados combinados de dois ensaios randomizados multicêntricos idênticos de fase III comprovaram a eficácia do imiquimode no tratamento do CBC superficial. O tratamento com imiquimode 5% creme tópico uma vez ao dia, cinco vezes por semana durante 6 semanas, resultou em uma taxa histológica de 82% sem lesões de CBC ,12 semanas após o tratamento. (34)

O Imiquimode foi aprovado nos Estados Unidos pelo FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento de CBC superficiais em adultos imunocompetentes com tumores > 0,5 cm<sup>2</sup> de área e <2 cm de diâmetro localizados no tronco e nas extremidades. (35) O esquema de aplicação varia de 5 dias a 7 dias por semana por 6 a 12 semanas. (32)

#### 2.7.4 5-Fluorouracil

O 5-fluorouracil (5-FU) é um análogo de pirimidina tópica que funciona como um antimetabólito, interferindo com a síntese de DNA. Os metabólitos do 5-FU são incorporados ao DNA e RNA inibindo assim a enzima timidilato sintetase, levando, conseqüentemente, à inibição do crescimento celular e apoptose. (Figura 9)



**Figura 9:** Mecanismo de ação do 5-Fluorouracil. Fonte: Adaptada de Le e colaboradores  
 Fonte: Le T, Bhushan V, Tolles J. First Aid for the USMLE Step 1. New York: McGraw-Hill; 2011.

Esses mecanismos são particularmente eficazes em tecidos com alta taxa de proliferação como as células tumorais malignas. O 5-FU é aprovado pelo FDA para o tratamento de queratoses actínicas, doença de Bowen e CBCs superficiais (em formulação de creme a 5%). É aplicado duas vezes ao dia durante um período de 3 a 6 semanas. (3) O tratamento deve ser continuado até que ocorra uma erosão; seu uso pode ser estendido, se necessário. (5) Um estudo duplo-cego randomizado de 13 pacientes mostrou uma taxa de cura de 90% em lesões tratadas com 5-FU 5% duas vezes ao dia por duas semanas (35). Eritema, erosões e ulceração são os efeitos colaterais mais comuns com o uso de 5-FU. (3)

### 2.7.5 Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) usa agentes fotossensibilizantes - ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou MAL (metil éster do ácido 5-aminolevulínico) - para criar uma reação fotoquímica, produzindo espécies de oxigênio ativadas que destroem as células cancerosas quando expostas ao oxigênio e à luz.(37) Os agentes fotossensibilizadores, que podem ser administrados sistemicamente ou topicamente, atuam através da protoporfirina IX intracelular, que se acumula preferencialmente nos tecidos tumorais.

O padrão ouro de um fotossensibilizador é aquele com reduzida retenção no tecido, de modo que há uma diminuição do risco de fotossensibilidade sistêmica prolongada. A eficácia das respostas da PDT depende da localização dos fotossensibilizadores nos tecidos. Após a administração do fármaco, deve ser permitido tempo adequado para a distribuição adequada dos fotossensibilizadores aos tecidos alvo. Idealmente, a fotoativação deve ocorrer quando a concentração do fotossensibilizador no

tecido alvo excede a concentração no tecido normal, a fim de alcançar a máxima eficácia da PDT. (34)

Para o CBC superficial, as taxas de resposta completas variaram entre 73% e 92%, e alguns estudos sugerem maior eficácia com ciclos de PDT repetidos (3, 34).

A PDT representa uma modalidade de tratamento importante para aqueles que não são bons candidatos cirúrgicos e têm uma grande carga de doenças superficiais. (34)

### 2.7.6 Radioterapia

O tratamento radioterápico para o CBC pode ser dividido em três categorias principais: radioterapia externa convencional, radioterapia superficial e braquiterapia. É considerado para candidatos não cirúrgicos (devido à localização ou extensão do tumor ou a comorbidades) e que recusam tratamentos invasivos. Pode também ser considerado em casos de ressecção cirúrgica incompleta do tumor. (3)

Taxas de recidiva de CBC após radioterapia superficial foram relatadas como sendo de 2% em dois anos e 4,2% em cinco anos. (3)

Estudos tem mostrado que, dependendo do tamanho do tumor, ocorrem taxas de controle em 5 anos de até 88%. Com as técnicas modernas no tratamento radioterápico, as reações tardias locais, como a dermatite crônica de radiação, não são mais tão frequentes. (32)

A radioterapia está contra-indicada na síndrome do nevo basocelular e no xeroderma pigmentoso. (38)

### 2.7.7 Terapia sistêmica

Em casos raros, os pacientes podem apresentar CBCs com metástase ou localmente avançados. Nesses casos a terapia cirúrgica, tópica ou de radiação não são opções terapêuticas eficazes. Sendo assim, tratamento medicamentoso sistêmico pode ser considerado.

Levando em consideração a patogênese do CBC relacionada a ativação da via de sinalização do SHH, foram desenvolvidos agentes inibidores específicos do SHH e *smoothened* (SMO) que podem ser utilizados terapeuticamente. Ao

usar esses inibidores hedgehog, seu potencial de teratogenicidade assim como o risco de recidiva local e o desenvolvimento de outros CBCs em outros locais do corpo devem ser levados em consideração. (39)

Os eventos adversos que potencialmente ocorrem nos primeiros dias de tratamento incluem dores muscular, câibras, disgeusia ou até ageusia. Subsequentemente, podem ocorrer alterações gastrointestinais, como diarreia e perda de peso. Todos esses eventos são reversíveis e geralmente desaparecem dentro de algumas semanas após a descontinuação. Alopecia ocorre comumente nos primeiros meses de tratamento, podendo persistir após a descontinuação; em alguns pacientes, esta condição tem sido permanente. (5)

#### 2.7.8 Laser

O tratamento a laser como monoterapia ou em combinação, pode representar uma opção de tratamento em casos selecionados. Nos últimos anos, tem havido um aumento do conhecimento sobre as indicações e efeitos do tratamento a laser do carcinoma basocelular; entretanto, novos estudos com alto nível de evidência são necessários. (40)

A ablação a laser para o tratamento de CBCs do tipo superficial e nodular de baixo risco é uma alternativa menos invasiva que o tratamento cirúrgico. Considerado uma opção terapêutica precisa e rápida.

A sua limitação diz respeito a impossibilidade de confirmação histopatológica após o tratamento. Contudo, tem-se avançado nos estudos da microscopia confocal como alternativa diagnóstica através de imagem para comprovação de ausência tumoral no local onde foi realizado o tratamento a laser.

#### 2.8 Prevenção

A principal estratégia para reduzir o risco de CBC diz respeito a proteção contra a exposição ao UV, principalmente na infância e adolescência. É importante evitar queimaduras, bronzeamento artificial e exposição direta ao sol por períodos prolongados. Além disso, recomenda-se o uso filtro solares e de

roupas com proteção UV, como chapéus de abas largas e camisas de mangas compridas. (2)

No seguimento de pacientes com CBC primário, o risco de recorrência local e o desenvolvimento de outros CBCs em outros locais do corpo devem ser levados em consideração. Em média, o risco cumulativo de desenvolver outros CBCs em outros locais é de 44% (33% a 70%) nos primeiros três anos. Durante este período, exames semestrais de pele são recomendados inicialmente, seguidos de exames anuais. (5)



### 3. MÉTODOS

#### 3.1 Local

Estudo realizado no Programa de Pós-graduação em Dermatologia/ Faculdade Medicina da USP.

#### 3.2 Desenho do estudo

Revisão sistemática realizada segundo a metodologia do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* (42)

#### 3.3 Critérios de inclusão dos estudos nesta revisão:

Foram elegíveis para a inclusão ensaios clínicos controlados randomizados que preenchessem os seguintes critérios:

- Participantes:

Pacientes adultos com carcinoma basocelular superficial comprovado histologicamente que não apresentem síndromes genéticas ou tumores recidivantes.

- Intervenções:

Imiquimode 5% tópico com qualquer frequência de aplicação, duração de tratamento e tempo de seguimento comparado a outros tratamentos ativos para o carcinoma basocelular superficial. Foram excluídos os estudos que comparavam o imiquimode 5% ao placebo, uma vez que a sua eficácia em relação ao placebo já está bem estabelecida na literatura.

#### 3.4 Desfechos

- Desfechos primários:

- Avaliar a eficácia do tratamento, levando em consideração o tempo livre de tumor.

- Desfechos secundários:

- Avaliar os eventos adversos

### 3.5 Métodos de busca

Realizada busca sem restrição quanto à língua ou status de publicação (publicado, não publicado, em publicação ou em andamento).

- Busca eletrônica:

Foram pesquisados os seguintes bancos de dados até setembro de 2020:

- The Cochrane Skin Group Specialised Register usando os seguintes termos: (Carcinoma, Basal Cell) AND ( Imiquimod OR Imiquimode OR Zyclara OR Aldara)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2013, Issue 6, na *The Cochrane Library*;
- MEDLINE via OVID (desde 1946)
- EMBASE via OVID (desde 1974)
- LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database, desde 1982).

A descrição das estratégias de busca está detalhada no **Anexo 1**.

Foram pesquisados os seguintes registros de ensaios clínicos em curso:

- The metaRegister of Controlled Trials ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)).
- The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).
- The Australian New Zealand Clinical Trials Registry ([www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au)).
- The World Health Organization International Clinical Trials Registry platform ([www.who.int/trialsearch](http://www.who.int/trialsearch)).
- The EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).
- The Ongoing Skin Trials Register ([www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials](http://www.nottingham.ac.uk/ongoingskintrials)).

## 4. SELEÇÃO DE ESTUDOS

Resumos de cada citação localizada pelas bases de dados eletrônicas foram lidos e a versão integral dos estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para terem seus textos analisados na íntegra.

Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois revisores para determinar se ele preenchia ou não os critérios de inclusão. Discordâncias sobre a elegibilidade do estudo foram resolvidas por discussão. Os motivos para exclusão de qualquer estudo foram anotados.

#### 4.1 Avaliação da qualidade

Dois revisores independentes avaliaram a qualidade metodológica de cada estudo de acordo com os critérios adotados pelo manual da Cochrane que avalia os estudos a partir de cinco itens que estão descritos no anexo 3.

Avaliação da qualidade foi utilizada para análise de sensibilidade e não como um critério de exclusão.

## **5. COLETA DE DADOS**

Os dados foram coletados e verificados duas vezes de forma independente no sentido de evitar possíveis erros no procedimento. Usou-se um formulário específico (conforme **anexo 2**) para as informações relevantes, colhendo os seguintes dados fundamentais:

- MÉTODOS: questão de pesquisa; processo de randomização, ocultação de alocação, duração do tratamento e período de acompanhamento, avaliação cega dos desfechos primários, avaliação inicial dos resultados primários e confiáveis dos principais desfechos, proteção contra a contaminação. Ambiente (local de atendimento, status acadêmico, país), unidade de randomização, unidade de análise, cálculo da amostra.

- PARTICIPANTES: Os critérios de inclusão, critérios de exclusão, sexo, gravidade da doença. Proporção de pacientes elegíveis (ou unidades de alocação), número de pacientes incluídos no estudo, as razões para a retirada do estudo.

- INTERVENÇÕES: Dose, duração do tratamento e co-intervenções.

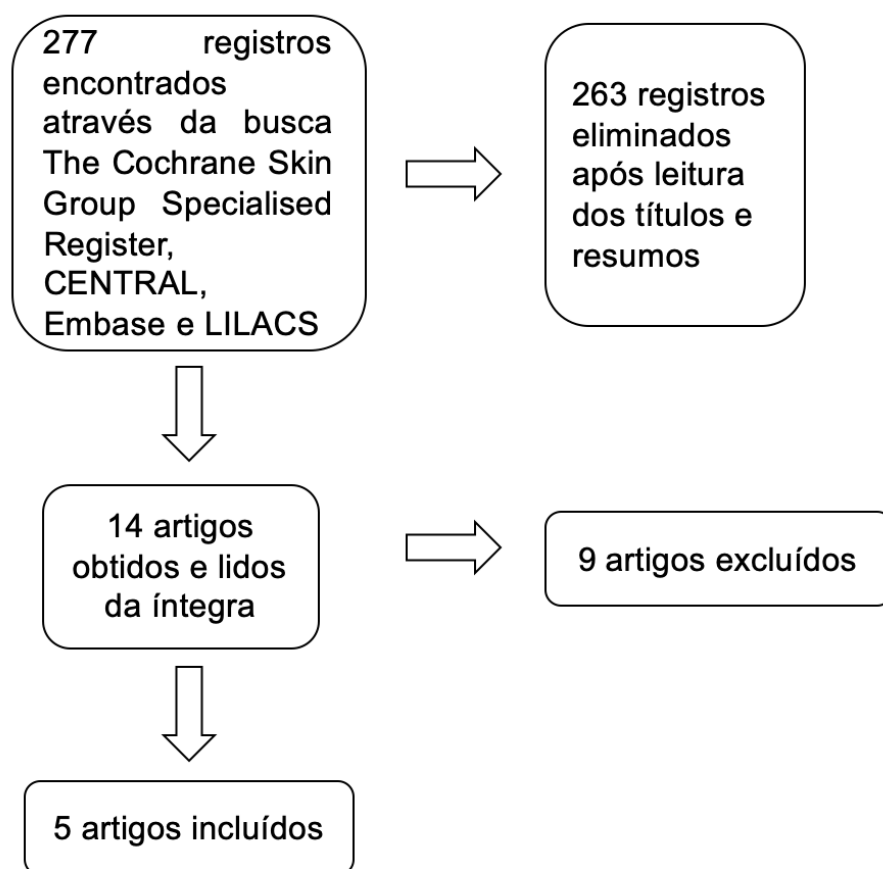
- RESULTADOS: Os desfechos primários e secundários, quaisquer outros resultados avaliados, outros eventos, a duração de follow-up, a qualidade do relato dos resultados.

Quaisquer discrepâncias foram resolvidas através de consenso após consulta à fonte de dados original para confirmar se as informações estavam corretas.

## **6. RESULTADOS**

Foram identificados 277 registros por meio de busca no Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE e LILACS. 259 registros foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos. Os 14 registros restantes foram obtidos e lidos na íntegra.

No final, 9 artigos foram excluídos e 5 artigos, reportando os resultados de 2 estudos, preencheram os critérios e foram incluídos nesta revisão (**Figura 10**).



**Figura 10** - Fluxograma de estudo

## 6.1 Estudos incluídos

Foram incluídos 5 artigos, reportando resultados de 2 estudos, avaliando um total de 820 participantes.

Os detalhes dos estudos incluídos encontram-se no **Quadro 1**.

**Quadro 1** - Detalhes dos estudos incluídos

Estudo	Participantes	Intervenções	Desfechos
ARITIS 2013 (44)	Participantes de qualquer idade apresentando tumor primário com confirmação histológica de carcinoma basocelular superficial. Sem tratamento prévio. (N= 601)	Imiquimode 5% creme nos locais com CBC superficial e mais 5 a 10mm além da lesão. 1x ao dia 5x na semana por 6 semanas X Terapia fotodinâmica (MAL-PDT): Uso no MAL com espátula na lesão e ao redor 5 a 10mm além da lesão. Coberto com curativo e papel alumínio por 3h, após exposição a luz com comprimento de onda de 630nm. 2 sessões com Intervalo de 1 semana entre os tratamentos. Cada sessão durou 7 min com energia (37J/cm <sup>2</sup> ) X 5-Fluorouracil: Creme aplicado na lesão incluindo 5 a 10mm além da lesão. Aplicado 2x ao dia por 4 semanas.	Primário: Eficácia do tratamento após 3 meses, doze meses, três anos e cinco anos Secundário: Desfecho estético pós tratamento; complicações e eventos adversos

BATH-HEXTALL 2014 (47)	Participantes elegíveis de qualquer idade com carcinoma basocelular superficial que haviam confirmado histologicamente, tumor primário, previamente não tratado. (N= 219)	Imiquimode 5% creme: Os pacientes com carcinoma basocelular superficial foram instruídos a aplicar o creme uma vez ao dia por um total de 6 semanas. X Cirurgia: Os pacientes operados foram submetidos a cirurgia excisional simples com margens de 4 mm	Primário: Eficácia do tratamento após três anos e cinco anos  Secundário: Desfecho estético pós tratamento; complicações e eventos adversos
---------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Todos os estudos incluídos foram randomizados, comparativos e de grupos paralelos. O diagnóstico de carcinoma basocelular superficial foi determinado por um médico e, confirmado histologicamente em todos os estudos.

Para os pacientes que apresentavam mais de um carcinoma basocelular, o tumor que se apresentava mais acessível para o tratamento e com maior tamanho foi o escolhido para a avaliação dos estudos.

Excluíram-se os pacientes que apresentavam síndromes genéticas relacionadas a câncer de pele, uso de drogas imunossupressoras, lactantes e gestantes.

A faixa etária dos pacientes dos estudos incluídos variou de 26 anos a 91 anos. A localização mais comum dos tumores tratados foi na região do tronco (541 pacientes).

O sucesso do tratamento nos estudos foi definido como nenhuma falha no tratamento inicial e ausência de sinais de recorrência local após avaliação em consulta com dermatologista.

Os eventos adversos, relacionados ao imiquimode, mais relatados nos dois estudos foram prurido, exsudação (vermelhidão, edema, vesículas), dor, formigamento e descamação. Além disso, foram identificados eventos adversos sistêmicos graves como sintomas de resfriado, problemas cardíacos e pneumonia. Apenas um estudo (MAL-PDT x imiquimide x 5-FLU) apresentou dados de avaliação da aparência cosmética após os tratamentos.

## 6.2 Estudos excluídos

Foram excluídos nove estudos após a análise dos textos na íntegra. Estudos que compararam o uso do imiquimode 5% creme a placebo não foram incluídos. Estudos que avaliaram apenas diferentes posologias do imiquimode e que não compararam com outros tratamentos ativos foram excluídos.

As razões para exclusão estão detalhadas abaixo, no **Quadro 2**.

**Quadro 2** - Estudos excluídos e motivos para a exclusão

<b>Estudo</b>	<b>Razão da exclusão</b>
AH Arits 2014 (49)	O estudo não avaliou os desfechos propostos na revisão.
Ezughah F 2008 (50)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos. Avaliou a diferença de dosagem de aplicação
Quirk C 2006 (51)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos.
Schulze H 2005 (52)	O estudo comparou a intervenção apenas a placebo; nenhuma comparação com tratamentos ativos foi feita.
Gollnick H 2005 (53)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos.
Peris K 2005 (54)	Estudo não randomizado. Avaliou o uso do imiquimode por 12 semanas.
Geisse J 2002 (55)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos. Apenas a frequência semanal de aplicação que foi comparada.
Marks R 2002 (56)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos. Apenas a frequência de aplicação que foi comparada.
Sterry W 2002 (57)	O estudo não realizou nenhuma comparação com tratamentos ativos. Apenas a maneira de aplicação foi comparada.



### **6.3 Efeitos da intervenção**

Os dois estudos incluídos apresentam comparações terapêuticas distintas, não sendo possível a realização de metanálise. São apresentados a seguir os resultados dos desfechos avaliados nesta revisão.

#### **6.3.1 Imiquimode versus cirurgia**

##### *Desfecho primário*

##### **- Avaliação da eficácia do tratamento**

Dois artigos (Bath-Hextall et al., 2014; Williams et al., 2017) representando o mesmo estudo (imiquimode x cirurgia) reportaram esse resultado em diferentes tempos de seguimento (1 ano, 2 anos, 3 anos e 5 anos).

A eficácia do tratamento foi definida de acordo com o sucesso do tratamento, de forma que não fosse detectada falha no tratamento inicial ou sinais de recorrência local durante o tempo de investigação.

Foi observada diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo da cirurgia em todos os períodos estudados.

Em 1 ano, 106 participantes dos 119 (89,1%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso comparado com 99 dos 100 (99%) participantes no grupo da cirurgia (diferença de 9.9%, 98%CI: 2.9-17.0).

Em 2 anos, 101 participantes dos 116 (87,1%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso comparado com 99 participantes dos 100 (99%) no grupo da cirurgia (diferença de 11.9%, 98%CI: 4.3-19.5).

Em 3 anos, 97 participantes dos 114 (85,1%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso comparado com 96 participantes dos 98 (98%) no grupo da cirurgia (diferença de 12.9%, 98%CI: 4.4-21.3).

Em 5 anos, 93 participantes dos 111 (83,8%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso comparado com 91 participantes dos 94 (96,8%) no grupo da cirurgia (diferença de 13.0%, 98%CI: 3.9-22.2).

##### *Desfecho secundário*

#### - Avaliação dos eventos adversos

O artigo Bath-Hextall et al., 2014 avaliou ocorrência de eventos adversos nas primeiras 6 semanas do início do tratamento, após 6 meses e após 3 anos.

120 (94%) dos 128 pacientes do grupo do imiquimode e 105 (92%) dos 114 do grupo da cirurgia apresentaram eventos adversos nos primeiros 6 meses após o início do tratamento.

Dados de dor durante o tratamento foram avaliados em 122 pacientes tratados com imiquimode e em 101 tratados com cirurgia. 33 (27%) pacientes no grupo do imiquimode e 22 (22%) no grupo da cirurgia tiveram dor moderada a intensa em algum momento durante o tratamento. 13 (11%) pacientes que usaram imiquimode tiveram dor moderada a grave em 16 semanas após o início do tratamento comparado com 24 (23%) pacientes que se submeteram ao procedimento cirúrgico.

Exsudação (64% no grupo do imiquimode e 35% no grupo da cirurgia) e prurido (85 % no grupo do imiquimode e 56% no grupo da cirurgia) foram os eventos adversos mais comuns.

Outros eventos adversos observados foram eritema e vermelhidão (22% com imiquimode e 4% com cirurgia), dor de cabeça (16% com imiquimode e 17% com cirurgia), sangramento no local do tumor (8% com imiquimode e 3% com cirurgia), sintomas gripais (3% com imiquimode), pneumonia (<1% com imiquimode e 2% com cirurgia).

### **6.3.2 Imiquimode versus terapia fotodinâmica versus 5-fluorouracil**

#### *Desfecho primário*

#### - Avaliação da eficácia do tratamento

Três artigos (Aritis et al., 2013; Roozeboom et al., 2016; Jansen et al., 2017) representando o mesmo estudo (imiquimode x MAL-PDT x 5-FU) reportaram esse resultado em diferentes tempos de seguimento (3 meses, 1 ano, 3 anos, 5 anos).

A eficácia do tratamento foi definida de acordo com o sucesso do tratamento, de forma que não fosse detectada falha no tratamento inicial ou sinais de recorrência local durante o tempo de investigação.

Em todos os períodos estudados, foi observada diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo do imiquimode comparado a terapia fotodinâmica. Porém não houve diferença estatística na comparação do imiquimode com o 5-FU no estudo de seguimento de 12 meses e de 3 anos.

Em 3 meses, 170 participantes dos 189 (90%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso, comparado com 165 dos 196 (84,2%) participantes no grupo do MAL-PDT, comparado com 174 dos 198 (87,9%) participantes do grupo do 5-FU.

Em 12 meses, 153 participantes dos 165 (92,7%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso, comparado com 135 dos 156 (86,5%) participantes no grupo do MAL-PDT, comparado com 154 dos 169 (91,1%) participantes do grupo do 5-FU.

Em 3 anos, 115 participantes dos 145 (79,7%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso, comparado com 73 dos 126 (58%) participantes no grupo do MAL-PDT, comparado com 99 dos 146 (68,2%) participantes do grupo do 5-FU.

Em 5 anos, 101 participantes dos 126 (80,5%) do grupo do imiquimode foram tratados com sucesso, comparado com 64 dos 102 (62,7%) participantes no grupo do MAL-PDT, comparado com 87 dos 124 (70,1%) participantes do grupo do 5-FU.

Nos dados fornecidos referentes a 12 meses temos na comparação imiquimode x MAL-PDT a diferença na proporção de pacientes livre de tumor 10,6% (IC95%: 1,5 a 19,5. P=0,021) e na comparação imiquimode x 5-FU -3,3% (IC95%: -11,6 a 5,0. P=0,435). Já nos dados fornecidos referentes a 3 anos temos o HR para falha de tratamento na comparação imiquimode x MAL-PDT 0,50 (IC95%: 0,33 a 0,76. P=0,001) e na comparação imiquimode x 5-FU HR= 0,68 (IC95%: 0,44 a 1,06 P=0,091). Em 5 anos temos o HR para falha de tratamento comparando imiquimode x MAL-PDT 0,48 (IC95%: 0,32 a 0,71. P<0,001) e na comparação imiquimode x 5-FU HR= 0,65 (IC95%: 0,43 a 0,98 P=0,04).

#### *Desfecho secundário*

- Avaliação dos eventos adversos

O artigo Aritis et al., 2013 avaliou ocorrência de eventos adversos nas primeiras 6 semanas do início do tratamento, após 6 meses e após 3 anos.

191 pacientes tratados com MAL-PST, 189 com imiquimode e 192 com 5-FU apresentaram algum tipo de evento adverso. Dor foi mais frequente nas últimas semanas de tratamento.

Na primeira semana de tratamento os sintomas leves mais comuns foram edema 97% no grupo MAL-PDT, descamação (99%) no grupo imiquimode e formigamento e descamação (98%) no grupo 5-FU. Já em relação aos sintomas moderados na primeira semana, a vermelhidão foi o mais frequente para os três grupos, sendo (37%) no grupo MAL-PDT, (36%) no grupo imiquimode e (31%) no grupo 5-FU.

Na quarta semana de tratamento, os sintomas leves mais comuns foram descamação para os dois grupos, sendo (95%) no grupo imiquimode (98%) no grupo 5-FU. Já em relação aos sintomas moderados na primeira semana, a vermelhidão foi o mais frequente para os dois grupos, sendo (56%) no grupo imiquimode e (59%) no grupo 5-FU.

Outros eventos adversos observados foram erisipela (1% com 5-FU), infecção no local do tumor (1% com imiquimode e 1% com 5-FU) e sintomas gripais (4% com imiquimode).

#### **6.4 Risco de viés dos estudos incluídos**

Quanto à geração da sequência de alocação, os dois estudos incluídos, descreveram um método adequado e foram classificados como de baixo risco.

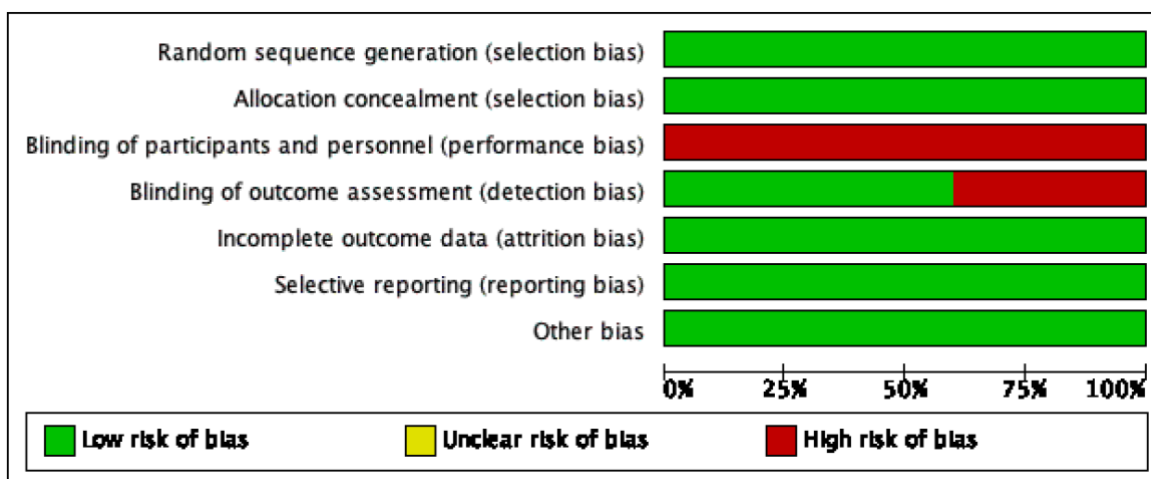
Em relação ao cegamento dos participantes os estudos foram classificados como tendo alto risco pois não foi possível ocultar o tipo de tratamento que seria realizado nos pacientes participantes visto que o tipo de posologia, veículos, técnicas de aplicação e procedimentos eram distintos para cada tipo de tratamento.

Em relação ao cegamento na avaliação dos desfechos, o estudo que comparou o imiquimode x cirurgia apresentou alto risco de viés pois apesar do follow-up e coleta de dados do desfecho clínico terem sido feitos por um médico que não participou das etapas anteriores; o mesmo, durante a avaliação, não

conseguiu ser totalmente cego porque a cicatriz do tratamento cirúrgico é diferente da cicatriz do tratamento tópico.

A avaliação detalhada do risco de viés de cada estudo incluído está apresentada no anexo 4.

O risco final de viés de cada estudo está apresentado de modo resumido na **Figura 11** e a qualidade metodológica está resumida na **Figura 12**. Ambas geradas no Review Manager (RevMan, v5.1).



**Figura 11:** Gráfico do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés, representado como porcentagem em relação a todos os estudos.

	WILLIAMS 2017	ROOZEBOOM 2016	JANSEN 2018	BATH-HEXTALL 2014	ARTIS 2013	
	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	+	+	-	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	+	Other bias

**Figura 12.** Resumo dos riscos de viés: julgamento dos autores sobre cada item do risco de viés para os estudos incluídos

## 7. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve por objetivo principal avaliar a eficácia do uso do imiquimode 5% creme para o carcinoma basocelular superficial comparado a outros tratamentos ativos disponíveis.

A comparação ao placebo não foi o foco do estudo, pois já está bem estabelecido na literatura que o imiquimode é superior ao placebo, com estudos demonstrando taxas de remissão completa em 77% e 6% dos sujeitos tratados com imiquimode e placebo, respectivamente. (53)

Nos CBCs, é sabido que existe um aumento da expressão de citocinas Th2, especialmente IL-4 e IL-10, levando a imunossupressão epidérmica pela diminuição da atividade antitumoral dos linfócitos T. Considerando que o imiquimode creme é uma imidazoquinolina amina com propriedade de modificar a resposta imune, cada vez mais tem-se estudado esse tratamento como alternativa não cirúrgica e menos invasiva para o carcinoma basocelular.

Uma revisão sistemática publicada em 2004 (58), avaliou os diferentes tratamentos para o carcinoma basocelular. Nesse estudo todos os subtipos de CBC foram incluídos. A mesma conclui que a cirurgia e radioterapia aparentemente se mostram como os tratamentos mais efetivos, sendo a cirurgia com a menor taxa de falha. Outra revisão sistemática em 2009 (63) avaliou o imiquimode tópico e o 5-FU no tratamento do carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. Foram incluídos estudos que comparavam os tratamentos ativos com placebo, obtendo como conclusão que o uso tanto do imiquimode quanto do 5-FU deve ser limitado aos pacientes com pequenos tumores e em locais de baixo risco.

Uma metanálise publicada em 2019 (59) avaliou a eficácia e segurança do imiquimode creme para o carcinoma basocelular (independente do subtipo) e comparando com placebo e outros tratamentos ativos. Um total de 13 estudos envolvendo 4256 pacientes foram incluídos nesta meta-análise. 5 estudos (sendo 4 deles comparando com placebo e apenas 1 comparando com radioterapia) reportaram as taxas de clareamento histológico, obtendo 77,26% no grupo de imiquimode e 4,54% no grupo dos outros tratamentos. Os resultados sugeriram que o imiquimode foi associado a altas taxas de clareamento

histológico e de resposta completa comparado a outros tratamentos ( RR= 9.28, IC 95%: 5.56 - 15.49; p<.001). Os pacientes tratados com imiquimode apresentaram maiores índices de eventos adversos. 8 estudos reportaram dados de eventos adversos, sendo 53,3% do grupo de imiquimode e 35,8% do grupo dos outros tratamentos. Os resultados demonstraram que o imiquimode foi associado a maiores índices de eventos adversos comparado a outros tratamentos (RR=2.00, 95%CI: 1.39 - 2.88; p < .001).

Levando em consideração que os diferentes subtipos de carcinoma basocelular apresentam comportamentos e evoluções distintos, o objetivo da presente revisão foi avaliar separadamente o subtipo superficial. O CBC superficial, por ter acometimento nas camadas mais superiores da pele, tem as terapias tópicas (como por exemplo o imiquimode) como indicação já estabelecida. A cirurgia também é técnica bem estabelecida, mas principalmente no subtipo superficial, discute-se a possibilidade de haver recidiva mesmo em casos de margens cirúrgicas livres, uma vez que podemos encontrar pequenos focos de doença intercalados por áreas de pele não envolvida. Permanece, portanto, a questão: no CBC superficial, qual a melhor conduta? Cirúrgica ou tópica?

Esperou-se encontrar mais ensaios clínicos randomizados comparando imiquimode com outros tratamentos ativos nesse subtipo específico. Contudo, após uma elaborada e sistemática pesquisa bibliográfica resultou-se na inclusão de apenas dois estudos (cinco artigos) com um total de 820 participantes para avaliação da eficácia, tempo livre de tumor e eventos adversos em estudos randomizados. As intervenções desses dois estudos, no entanto, foram diferentes (imiquimode x cirurgia e imiquimode x PDT x 5-FU). A maioria dos estudos excluídos comparava o uso do imiquimode ao placebo e não a outros tratamentos ativos, reafirmando a eficácia do imiquimode comparado ao placebo, mas mantendo-se a questão de qual o melhor tratamento ativo para o CBC superficial.

Williams HC, et al relataram o estudo de 5 anos da comparação do tratamento cirúrgico comparado com o imiquimode para CBC nodular e superficial. Seus resultados, referente ao CBC superficial sugeriram que as taxas de sucesso de 5 anos foram de 83,8% (93/111) para o imiquimode, em



comparação com 96,8% (91/94) para a cirurgia (RR = 13,0, IC 95%: 3,9-22,2; P <0,001). Esses dados indicam que embora a cirurgia continue a ser o melhor tratamento para o carcinoma basocelular de baixo risco, o creme imiquimode pode ser uma opção de tratamento útil para pequenos carcinomas basocelulares superficiais, dependentes de fatores como preferência do paciente, tamanho e local da lesão.

Arits AH, e colaboradores avaliaram o efeito da terapia fotodinâmica em comparação com imiquimode ou fluorouracil em pacientes com CBC superficial. Nesse estudo, 601 pacientes foram randomizados para receber MAL - PDT, creme de imiquimode (administrado uma vez ao dia, cinco vezes por semana por 6 semanas) ou creme de fluorouracil (duas vezes ao dia por 4 semanas). No final do seguimento as taxas de sucesso nesses grupos foram 72,8%, 83,4% e 80,1%, respectivamente. A diferença foi significativa (10,6%, P = 0,021) entre MAL-PDT e imiquimode, mas entre fluorouracil e imiquimode não foi significativo (-3,3%, P = 0,435). Esses dados indicaram que o imiquimode apresentou maior eficácia comparado ao MAL-PDT e não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado ao 5-FU no tratamento do CBC superficial. Sendo assim, o imiquimode pode ser considerado o tratamento de escolha, mas todos os aspectos que afetam a decisão do tratamento devem ser ponderados para selecionar o melhor tratamento para os pacientes.

Analisando os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos (eritema, formação de crostas, prurido, dor e aumento da sensibilidade), os resultados sugerem que o imiquimode induziu uma proporção semelhante comparado ao 5-FU e MAL-PDT (189/198, 192/201 e 191/202 respectivamente). Já no estudo que compara o imiquimode com cirurgia, o evento adverso mais comum foi prurido (211 pacientes no grupo do imiquimode versus 129 no grupo da cirurgia) e exsudação (160 versus 81).

Podemos encontrar na literatura vários estudos que divergem em relação ao modo de aplicação e a frequência do uso do imiquimode no CBC superficial. Kagi (60) utilizou o imiquimode uma vez ao dia com cura total. Sterry (61) utilizou a medicação três vezes por semana e duas vezes por semana com e sem oclusão, obtendo índices de cura de 87% e 76% (com oclusão) e 43% e 50% (sem oclusão). Marks (62) utilizou duas aplicações ao dia sete dias por

semana, uma aplicação ao dia sete dias por semana, duas aplicações ao dia três vezes por semana e uma aplicação ao dia três vezes por semana, com índices de remissão de 100%, 87,9%, 73,3% e 69,7%, respectivamente. O critério de cura utilizado na maioria dos trabalhos foi a realização de biópsia na área tratada com exame histológico seis semanas após considerada a cura clínica da lesão. Isso mostra a heterogeneidade dos estudos com relação ao modo de aplicação, o que dificulta ainda mais a comparação dos resultados.

## **8. CONCLUSÃO**

Não foi possível a elaboração da metanálise dos estudos em virtude das comparações terapêuticas serem distintas. Levando em consideração que os diferentes subtipos de carcinoma basocelulares apresentam comportamentos e evoluções bem distintos, conclui-se que se fazem necessários estudos individuais em relação ao melhor tratamento para cada subtipo. Além disso, a posologia para o uso da medicação foi muito variável nos diferentes estudos.

É de extrema importância a realização de mais ensaios clínicos randomizados comparando o imiquimode com outros tratamentos ativos no carcinoma basocelular superficial, para que assim, seja possível uma comparação e se tenha uma definição mais embasada da melhor abordagem a ser seguida.

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1. Estratégias de busca**

1. ESTRATEGIA DE BUSCA – 04 12 2018

P - Carcinoma basocelular superficial

I - Imiquimode (imiquimod)

C - qualquer outra terapia

COCHRANE LIBRARY 04/12/2018 21:46:11

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees 311

#2 Imiquimod 423

#3 Imiquimode 16

#4 Zyclara 5

#5 Aldara 28

#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5 424

#7 #1 AND #6 40

PUBMED

#1 "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR (Basal Cell Carcinoma\*) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer\*) OR (Ulcer\*, Rodent) OR (Epithelioma\*, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma\*) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)

#2 "Imiquimod"[Mesh] OR (Imiquimode) OR (Imiquimod) OR (Imiquimode MODIK) OR (1-Isobutyl-1H-imidazo(4,5-c)quinolin-4-amine) OR (S 26308) OR (S-26308) OR (R 837) OR (R-837) OR (R837) OR (Zyclara) OR (Aldara)

#3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw])) OR ( placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

#4 #1 AND #2 AND #3

## 2. EMBASE

### Estratégia

#1. 'basal cell carcinoma'/exp/mj

#2. 'imiquimod'/exp

#3. ('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random\*:ab,ti OR placebo\*:ab,ti OR allocat\*:ab,ti OR crossover\*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR trial:ti OR ((doubl\* NEXT/1 blind\*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'animal experiment'/de OR 'nonhuman'/de) NOT (('animal'/de OR 'animal experiment'/de OR 'nonhuman'/de) AND 'human'/de))

#4. #1 AND #2 AND #3

## **ANEXO 2.** Formulário de extração de dados

Primeiro autor	Ano

***Elegibilidade***

Ensaio Clínico Randomizado	Participantes relevantes	Intervenção relevante	Desfecho relevante
Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto	Sim/Não/Incerto

Não prosseguir se alguma resposta for não. Estudo excluído e citar abaixo o motivo de exclusão

--

**Participantes**

N da intervenção	N do controle
Idade(media, DP e faixa)	
Sexo (num e %)	

**Intervenção (droga vs droga)com dose**

**Intervenção:**

--

**Controle:**

--

**Qualidade Metodológica**

**Randomização**

<i>Descrever abaixo</i>	<i>Classificação</i>
	Adequado
	Inadequado
	Incerto

<b>Cegamento da Alocação</b>	
<i>Descrever abaixo</i>	<i>Classificação</i>
	Adequado
	Inadequado
	Incerto
<b>Cegamento</b>	
Pesquisador	Sim / Não / Incerto
Participante	Sim / Não / Incerto
Avaliador do desfecho	Sim / Não / Incerto
<b>Perdas</b>	
Sem perdas ou < 20% e balanceado entre grupos	Descrever:
> 20% ou não balanceado	Descrever:
Análise por ITT	Sim / Não / Incerto
<b>Desfecho seletivo</b>	
Inclui desfechos esperados	Sim / Não / Incerto
Descreve desfechos primarios	Sim / Não / Incerto
Incerto	Sem / Não
<b>Outros riscos de vies</b>	
<b>Características do estudo</b>	
	Detalhes
<i>Multicentrico / centro único</i>	
<i>Países</i>	
<i>Critérios de inclusão de participantes</i>	
<i>Número participantes randomizados</i>	
<i>Perdas</i>	
<i>Número participantes analisados</i>	
<i>Tempo de seguimento</i>	

### Extração de dados

#### Desfecho Primário

Desfecho	Intervenção (N= )	Controle (N= )
<i>Eficácia do tratamento</i>		

#### Desfechos Secundários

Desfecho	Intervenção		Controle		Observação
	n	Média (DP)	n	Média (DP)	
Efeitos adversos					
Tempo livre de doença					



**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica

<b>Geração da sequência da alocação</b>	
<b>SIM</b>	Os autores descrevem processo de geração da alocação adequada como: tabela de número randômico, uso de computador para geração dos números randômicos, jogar moeda, baralhar cartas, jogar dados, sorteio.
<b>NÃO</b>	Os investigadores descrevem um componente não randômico no processo de geração da sequência. Por exemplo: sequência gerada pelos dias do nascimento pares ou ímpares, pela data de admissão, pelo número de registro do prontuário. Outros métodos não randômicos envolvem julgamento ou algum método de categorização não randômico dos participantes como: alocação pelo julgamento do clínico, alocação pela preferência do paciente, alocação baseada nos resultados dos testes laboratoriais ou série de testes, alocação de acordo com a disponibilidade da alocação.
<b>POUCO CLARO</b>	Informação insuficiente que permita julgar se o processo de geração da alocação foi adequado ou não.

**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica (continuação)

<b>Ocultação da alocação</b>	
<b>SIM</b>	Os participantes e os investigadores não podem prever a alocação, porque um dos seguintes métodos ou equivalentes foram utilizados: Alocação central (incluindo telefone, web-based, randomização controlada por farmácia); recipientes com as drogas numerados sequencialmente e com aparência idêntica; envelopes numerados sequencialmente, opacos e lacrados.
<b>NÃO</b>	Participantes ou pesquisadores poderiam prever a alocação e, assim, introduzir viés de seleção: Utilizando um esquema de alocação aleatória aberto (por exemplo, uma lista de números aleatórios); envelopes foram utilizados sem salvaguardas adequadas (por exemplo, os envelopes não estavam selados ou não eram opacos ou não eram numerados sequencialmente); Alocação alternada; data de nascimento; Número do prontuário ou qualquer outro procedimento explicitamente manifesto.
<b>POUCO CLARO</b>	Ausência de informações para permitir responder se 'Sim' ou 'Não'. Este é normalmente o caso se o método de ocultação não é descrito ou não é feito em detalhes suficientes para permitir uma decisão definitiva, por exemplo, se a utilização de envelopes é descrita, mas não fica claro se foram numerados sequencialmente, se eram opacos e fechados.

**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica (continuação)

<b>Participantes, pesquisadores, avaliadores cegos</b>	
<b>SIM</b>	Qualquer um dos seguintes procedimentos: Não cego, mas os autores consideram que mensurações dos resultados não eram susceptíveis de serem influenciadas; cegamento dos participantes, pacientes e dos pesquisadores do estudo, improvável de ter sido quebrado; ou participantes, pesquisadores e pacientes do estudo não eram cegos, mas o resultado da avaliação foi cego e os indivíduos não-cegos provavelmente não introduziram vieses.
<b>NÃO</b>	Não cegos ou cegamento incompleto com mensuração do resultado susceptível de ser influenciada pela falta de cegamento; os principais participantes, pacientes e pesquisadores eram cegos, mas provavelmente a cegueira poderia ter sido quebrada; pesquisadores ou participantes ou pacientes não estavam cegos, e a não cegueira tornar susceptível a introdução de vieses.
<b>POUCO CLARO</b>	Ausência de informações para permitir responder se 'Sim' ou 'Não'.

**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica (continuação)

<b>Informações sobre resultados incompletos</b>	
<b>SIM</b>	Qualquer um dos seguintes procedimentos: Não faltam informações sobre os resultados. Falta de informações dos resultados está equilibrada nos grupos intervenção e controle, sendo a ausência de dados semelhantes em ambos os grupos; para resultados a partir de dados dicotômicos, a proporção de informações desaparecidas em comparação com os eventos observados não é suficiente para provocar um impacto clinicamente relevante sobre a estimativa do efeito da intervenção; No caso de resultado expresso por variável contínua, diferenças nos tamanhos de efeitos (diferença de média ou diferença de média padronizada) entre os resultados não chegam a ter um impacto clinicamente relevante sobre os tamanhos de efeitos observados.
<b>NÃO</b>	Qualquer um dos seguintes procedimentos: motivos da falta de dados provavelmente estão relacionados aos verdadeiros resultados; Para resultados dicotômicos, a proporção de perdas, em comparação com os resultados observados pode induzir diferenças no risco de eventos suficientes para induzir vieses clinicamente relevantes na estimativa de efeito; nos resultados a partir de dados contínuos o tamanho do efeito (diferença de média ou diferença de média padronizada) entre os resultados ausentes é suficiente para induzir vieses clinicamente relevantes no tamanho do efeito observado.
<b>POUCO CLARO</b>	Ausência de informações para permitir responder se 'Sim' ou 'Não'.

**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica (continuação)

<b>Relato seletivo de resultados</b>	
<b>SIM</b>	Qualquer um dos seguintes: o protocolo do estudo está disponível e todos os resultados (primário e secundário) de interesse para a revisão foram pré-especificados; O protocolo do estudo não está disponível, mas fica claro que os desfechos publicados incluem todos os resultados esperados, incluindo aqueles que foram pré-especificados (texto convincente desta natureza pode ser incomum).
<b>NÃO</b>	Qualquer um dos seguintes procedimentos: Nem todos os desfechos primários foram pré-especificados; Um ou mais desfechos primários são relatados usando medidas, métodos de análise ou subgrupos de dados que não foram pré-especificados; Um ou mais resultados primários não pré-especificados (salvo justificativa clara para a sua apresentação, como um inesperado efeito adverso); Um ou mais resultados de interesse na revisão são relatados de modo incompleto impedindo de serem introduzidos em uma metanálise; O relato do estudo não inclui os resultados importantes que seriam esperados constar desse tipo de estudo.
<b>POUCO CLARO</b>	Ausência de informações para permitir responder se 'Sim' ou 'Não'.

**ANEXO 3.** Critérios adotados pelo manual da Cochrane na avaliação da qualidade metodológica (continuação)

<b>Outros possíveis riscos de vieses</b>	
<b>SIM</b>	O estudo não tem risco de apresentar outros vieses
<b>NÃO</b>	Existe pelo menos um importante risco de viés. Por exemplo: o estudo tinha uma fonte potencial de viés relacionada com a especificidade do estudo, ou foi interrompido cedo devido a algum processo dependente dos dados (incluindo uma regra de interrupção formal), ou tinha extremo desequilíbrio entre os grupos no início do estudo, ou com suspeita de ter sido fraudulento, ou teve algum outro problema.
<b>POUCO CLARO</b>	Pode haver um risco de viés, mas: as informações são insuficientes para avaliar se um importante risco de viés existe; ou fundamentação ou provas são insuficientes para afirmar se um problema identificado irá introduzir vieses.

#### ANEXO 4. Riscos de viés dos estudos incluídos

- Arits *et al*, 2013
- Roozeboom *et al*, 2016
- Jansen *et al*, 2018

<b>Viés</b>	<b>Classificação do risco</b>	<b>Justificativa</b>
<b>Método de randomização</b>	Baixo	Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1: 1) por meio de randomização bloqueada gerada por computador para receber um creme tópico imiquimod a 5% ou excisão cirúrgica com uma margem de 4 mm.
<b>Mascaramento dos participantes</b>	Alto	Não foi possível cegamento dos participantes
<b>Mascaramento do avaliador do desfecho</b>	Alto	Follow-up e coleta de dados do desfecho clínico foi feito por um médico que não participou das etapas anteriores. O avaliador não conseguiu ser totalmente cego porque a cicatriz do tratamento cirúrgico é diferente da cicatriz do tratamento tópico.
<b>Ocultação da alocação</b>	Baixo	Os participantes e os investigadores não puderam prever a alocação
<b>Informações sobre resultados incompletos</b>	Baixo	Não faltam informações sobre os resultados
<b>Relato seletivo dos resultados</b>	Baixo	Os desfechos publicados incluem todos os resultados esperados
<b>Outros possíveis vieses</b>	Baixo	O estudo não tem risco de apresentar outros vieses

- Bath-hextall *et al*, 2014

- Williams *et al*, 2017

<b>Viés</b>	<b>Classificação do risco</b>	<b>Justificativa</b>
<b>Método de randomização</b>	Baixo	Os participantes foram distribuídos aleatoriamente (1: 1) por meio de randomização bloqueada gerada por computador para receber um creme tópico imiquimod a 5% ou excisão cirúrgica com uma margem de 4 mm.
<b>Mascaramento dos participantes</b>	Alto	Não foi possível cegamento dos participantes
<b>Mascaramento do avaliador do desfecho</b>	Alto	Follow-up e coleta de dados do desfecho clínico foi feito por um médico que não participou das etapas anteriores. O avaliador não conseguiu ser totalmente cego porque a cicatriz do tratamento cirúrgico é diferente da cicatriz do tratamento tópico.
<b>Ocultação da alocação</b>	Baixo	Os participantes e os investigadores não puderam prever a alocação
<b>Informações sobre resultados incompletos</b>	Baixo	Não faltam informações sobre os resultados
<b>Relato seletivo dos resultados</b>	Baixo	Os desfechos publicados incluem todos os resultados esperados
<b>Outros possíveis vieses</b>	Baixo	O estudo não tem risco de apresentar outros vieses



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13-24.
2. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79.
3. Totonchy M, Leffell D. Emerging concepts and recent advances in basal cell carcinoma. *F1000Res.* 2017;6:2085.
4. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(1):22-8.
5. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):863-74.
6. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol.* 2013;178:890-897.
7. INCA [Internet]. Rio de Janeiro [acesso em 2 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>
8. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-317.
9. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in nonmelanoma skin cancer mortality rates in the United States, 1969 through 2000. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 2323–7.

10. Gailani MR, Bale AE: Developmental genes and cancer: role of patched in basal cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89(15): 1103–9.
11. Fan H, Oro AE, Scott MP, Khavari PA. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med.* 1997;3(7):788-92.
12. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017;25(3):283-289.
13. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.*2015;151(9):976-81.
14. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basall cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):41-7.
15. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds.). Pathology and genetics of skin tumors (IARC WHO Classification of Tumors). 2006.
16. 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.
17. SILO inc. [homepage da internet]. Carcinoma Basocelular [acesso em 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://silo.tips/download/carcinoma-basocelular-5>.
18. Prieto-Granada C, Rodriguez-Waitkus P. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Current problems in cancer.* 2015;39(4):198-205.

19. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):67-75.
20. Popadić M, Vukićević J. What is the impact of tumour size on dermoscopic diagnosis of BCC? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2474-8.
21. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of non-melanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(8):462-9.
22. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1188-96.
23. Kim, JYS., Kozlow, JH, Mittal, B, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 78(3): 540–559.
24. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002;138(8):1043-51.
25. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, et al. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2 Pt 1):271-8.
26. Wollina U, Tchernev G. Advanced basal cell carcinoma. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(15-16):347-353.
27. Wong, E., Axibal, E., & Brown, M. Mohs Micrographic Surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2019; 27(1): 15–34.

28. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol*. 1999;21(1):1-14.
29. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol*. 2000;114(1):135-41.
30. Paoli J, Gyllencreutz JD, Fougelberg J, Backman EJ, Modin M, Polesie S, et al. Nonsurgical Options for the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(2):75-81.
31. Krown SE. Interferon and other biologic agents for the treatment of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5(2):311-22.
32. Romagosa R, Saap L, Givens M, Salvarrey A, He JL, Hsia SL, et al. A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. *Dermatol Surg*. 2000;26(4):338-40.
33. Kohrt, H. (2012). Breast Cancer Treatment with Imiquimod: Applying an Old Lotion to a New Disease. *Clinical Cancer Research*.2012; 18(24): 6571–6573.
34. Zeitouni NC, Oseroff AR, Shieh S. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update. *Mol Immunol*. 2003;39(17-18):1133-6.
35. Coggnetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1235-41.
36. Le T, Bhushan V, Tolles J. First Aid for the USMLE Step 1. New York: McGraw-Hill; 2011.

37. Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(22):389-95.
38. Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part1): epidemiology, pathology and genetic syndromes. *Future Oncol.* 2015;11(22):3011-21.
39. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):831-44.
40. Salavastru C, Tiplica GS, Fritz K. Lasertherapie des Basalzellkarzinoms. *Hautarzt.* 2018;69(1):10-16.
41. Sierra H, Yélamos O, Cordova M, et al. Reflectance confocal microscopy-guided laser ablation of basal cell carcinomas: initial clinical experience. *J Biomed Opt.* 2017; 22(8):1–13.
42. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
43. 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: 315–328.
44. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):647-54.
45. Roozeboom MH, Arits AHMM, Mosterd K, Sommer A, Essers BAB, de Rooij MJM, et al. Three-Year Follow-Up Results of Photodynamic Therapy vs.

Imiquimod vs. Fluorouracil for Treatment of Superficial Basal Cell Carcinoma: A Single-Blind, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1568-1574.

46. Jansen MHE, Mosterd K, Arits AHMM, Roozeboom MH, Sommer A, Essers BAB, et al. Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):527-533.

47. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, et al; Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96-105.

48. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, et al; Surgery Versus Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma (SINS) Study Group. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):614-619.

49. Arits AH, Spoorenberg E, Mosterd K, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Essers BA. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1501-7.

50. Ezughah FI, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized parallel study to assess the safety and efficacy of two different dosing regimens of 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(2):111-7.

51. 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.
52. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifenberger J, Ferrándiz 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.
53. 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.
54. Peris K, Campione E, Micantonio T, Marulli GC, Fargnoli MC, Chimenti S. Imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):318-23.
55. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, Owens M. 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.
56. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al; Australasian Multicentre Trial Group. 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.
57. 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.

58. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ*. 2004;329(7468):705.
59. Jia HX, He YL. Efficacy and safety of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(8):831-838.
60. Kagy MK, Amonette R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal cell nevus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000;26:577-9, p.56.
61. Sterry W, Bichel J, Andres K, Ginkel AM. Imiquimod 5% cream for 6 weeks with occlusion treating superficial BCC. In: The 8th Congress on Cancers of the skin [abstracts] Zurich, July 18-21,2001.
62. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, BRYDEN j, Fox TL, Owens ML. 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;44:807-13.
63. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. 2009. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK78209/>