



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo para uso de Imiquimode no tratamento das ceratoses actínicas e carcinoma basocelular superficial.

Área(s): Diretoria de Atenção Secundária e Integração de Serviços
RTD Colaboradora de Dermatologia: Fernanda Paglia Duran.

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Foram utilizados 13 artigos publicados até julho de 2021 nas bases Pubmed e Cochrane.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

As palavras chaves consultadas foram: Imiquimod; ceratose actínica, actinic keratosis, carcinoma basocelular superficial, superficial basal cell carcinoma.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram utilizados artigos publicados até julho de 2021 nas supracitadas bases consultadas, sendo encontrados 13 artigos relevantes.

2- Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais frequente em todo o mundo e representa 75% de todos os cânceres de pele. Possui crescimento lento, sendo rara a presença de metástase, possibilitando terapêuticas não cirúrgicas em casos de baixa

agressividade a depender das características clínicas e histológicas.¹ O imiquimode 5% é um dos tratamentos reconhecidos como alternativos à cirurgia no CBC superficial.¹

As ceratoses actínicas (QAs) são proliferações displásicas de queratinócitos com potencial para transformação maligna na epiderme podendo evoluir para cânceres de pele não melanoma (especialmente carcinoma espinocelular). Clinicamente apresentam-se como máculas, pápulas ou placas hiperkeratóticas com fundo eritematoso que ocorrem em áreas fotoexpostas. Em sua fase inicial podem ser melhor identificadas por palpação do que por inspeção visual. Podem ainda ser pigmentadas e com graus variáveis de infiltração. Quando múltiplas, constituem o chamado campo de cancerização.²

Sua prevalência varia de 11% a 60% em indivíduos acima de 40 anos.² São comuns em indivíduos de pele clara, principalmente em áreas expostas ao sol, como face, couro cabeludo, antebraço e dorso de mãos.³ Além disso, há suscetibilidade individual e maior prevalência com o avançar da idade pelo acúmulo de radiação UV.⁴

O câncer de pele tem incidência crescente em todo o mundo e conforme o Instituto Nacional do Câncer, órgão oficial do Ministério da Saúde, as neoplasias de pele são as de maior incidência, com taxas brutas nacionais de aproximadamente 60 casos/100.000 habitantes. O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum, correspondendo de 70% a 75% dos casos. O segundo tipo de tumor de pele maligno mais frequente é o carcinoma espinocelular (CEC), perfazendo aproximadamente 15-20% dos casos.⁸

Outros fatores etiológicos podem estar relacionados com o CBC e CEC, tais como: cicatrizes de queimadura, úlceras, exposição ao arsênico, radiação ionizante, xeroderma pigmentoso, infecção pelo HPV e síndromes de Gorlin e Bazex, além é claro da exposição solar sem fotoproteção e idade acima de 60 anos.⁸

A mortalidade decorrente do CBC e CEC é baixa, visto que raramente são fontes de metástase. No entanto, podem ser localmente agressivos e recidivantes, acarretando morbidade e deformidades. O diagnóstico precoce é fundamental para se evitar grandes deformidades decorrentes do tumor, além de permitir o uso de métodos menos agressivos de tratamento.⁸

Sabe-se que tumores recidivados podem ser mais agressivos do que a lesão primária. Os fatores relacionados a maior recorrência são: tipo histológico (esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular, basoescamoso), grandes dimensões, acometimento de níveis profundos, localização (centrofacial, nariz, orelhas e couro cabeludo), bordas mal definidas e envolvimento perineural e/ou perivascular.¹

3- Justificativa

O imiquimode modifica a resposta biológica por indução de citocinas, de forma que o sistema imune reconheça as células tumorais como antígenos, eliminando-as. É aprovado para tratamento de CBC superficial pelo órgão regulamentador norte-americano Food and Drug Administration (FDA).¹

As QAs são as lesões mais comuns dentro do espectro do Carcinoma de células escamosas (CEC). O risco de progressão de uma QA para CEC invasivo varia desde 0,1% até 20%. Mas em pacientes afetados por múltiplas lesões de QA, o risco pode atingir até 80%; e como até hoje não é possível prever quais lesões irão avançar e malignizar, todas devem ser tratadas o mais cedo possível.^{3,2}

O imiquimode é um medicamento indicado no tratamento da ceratose actínica e carcinoma basocelular superficial em adultos com sistema imunológico normal quando um método cirúrgico é menos apropriado.^{5,6}

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

C44.9 (Neoplasia maligna da pele, não especificada)

L57.0 (Ceratose actínica)

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Ceratoses actínicas são displasias intraepiteliais com potencial de malignização, cuja incidência é crescente com o envelhecimento da população. Clinicamente apresentam-se como máculas, pápulas e placas hiperkeratóticas de base eritematosa em áreas fotoexpostas, podendo apresentar-se pigmentadas, bem como com graus variáveis de infiltração. A formação de cornos cutâneos também pode ocorrer, situação em que até 15.7% já são carcinomas de células escamosas. Em fases iniciais podem ser mais palpáveis do que visíveis. Tratam-se de lesões pré-malignas muito frequente e que ocorre principalmente em adultos e idosos de pele clara, em virtude da exposição crônica à radiação ultravioleta e em imunossuprimidos.⁶

O diagnóstico das lesões é eminentemente clínico, não havendo necessidade de análises complementares na maioria dos casos. A dermatoscopia é um exame de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das QAs, apresentando para as lesões faciais o padrão em morango (com quatro pilares principais, quais sejam: eritema configurando pseudorrede vascular circundando flículos pilosos; escamas branco- amareladas; vasos ondulados circunjacentes aos folículos e plugs ceratóticos nas aberturas foliculares). Subtipos específicos de QAs podem apresentar padrões dermatoscópicos distintos como: vasos

glomerulares regularmente distribuídos nas ceratoses actínicas bowenoides; eritema e escamas superficiais acompanhados por vasos em ponto nas QAs extrafaciais e pseudorrede eritematosa. As ceratoses actínicas hipertróficas não apresentam padrão dermatoscópico específico, devido à dificuldade de visualização de estruturas subjacentes à hiperkeratose.

Embora o diagnóstico seja eminentemente clínico, baseado no exame físico e dermatoscópico, avaliação histopatológica pode ser necessária para diferenciar a ceratose actínica de carcinoma espinocelular. Quando houver lesões de grandes dimensões, cornos cutâneos, sangramento, ulceração ou consistência endurecida a biópsia está formalmente indicada.³ São considerados critérios maiores para biópsia: lesões com mais de 1cm de diâmetro, presença de sangramento, ulceração ou induração; rápido crescimento das lesões. São critérios menores: prurido intenso nas lesões, dor, pigmentação, hiperkeratose e infiltração. Adicionalmente, a falha terapêutica com tratamentos convencionais e presença de característica não habituais podem associar-se à evolução para carcinoma epidermoide e sinalizam a necessidade de biópsia.

As QAs podem ser consideradas um estágio muito inicial de câncer ou carcinoma in situ, uma vez que a maioria dos CECs invasivos surgem delas. As QAs estão confinadas à epiderme, enquanto um CEC invasivo se estende mais profundamente na derme. Assim, para limitar a morbidade e mortalidade associadas ao CEC invasor, o tratamento das QAs é recomendado.⁷

De acordo com alguns autores, 60-80% dos CECs se desenvolvem em áreas de QAs. Alguns estudos até sugerem que o tempo é um cofator para a transformação de QAs em lesões invasivas, com tempo médio para transformação de 24,6 meses.²

Desde 2004, o tratamento com Imiquimode, alternativo à cirurgia, está bem indicado para pacientes imunocompetentes com lesões de CBC superficiais no tronco, pescoço ou extremidades (exceto pés e mãos) e quando o seguimento periódico está assegurado.¹

6- Critérios de Inclusão

Ter resultado comprovado de anátomo-patológico para Carcinoma basocelular superficial da lesão a ser tratada, uma vez que a segurança e a eficácia de imiquimode não foram estabelecidas para outros subtipos de carcinoma basocelular, como o tipo nodular e o tipo escleroderma localizado (fibrosante ou esclerosante).

Imiquimode, creme a 5%, foi considerado eficaz no tratamento de pequenos CBCs superficiais (máximo tamanho de 2 cm de diâmetro), e lesões primárias de baixo risco, conforme demonstrado por vários ensaios controlados e um sistemático de revisão.^{9,10}

Ter diagnóstico clínico de ceratose actínica, sendo o receituário/solicitação do medicamento realizado por médico dermatologista.

7- Critérios de Exclusão

História de hipersensibilidade (alergia) ao imiquimode ou a qualquer outro componente da fórmula; outros diagnósticos de pele que não o de Ceratose actínica ou Carcinoma Basocelular superficial ou idade menor que 18 anos para esses dois diagnósticos.^{5,6}

8- Conduta

QAs são bastante angustiantes para muitos pacientes não somente pela questão estética das lesões, mas pelo fato de o tratamento ocasionar frequentemente reações cutâneas locais em regiões expostas como o rosto e couro cabeludo, com impacto significativo sobre as atividades da vida diária, como trabalho e vida social.¹¹

Por isso, a educação do paciente sobre a importância e detalhes das reações do tratamento tópico são fundamentais, especialmente para lesões de QAs múltiplas. Essa preocupação com a explicação é apontada como um dos maiores responsáveis pela adesão e satisfação com o tratamento e que, quando bem realizado, pode chegar a 86-89%.¹¹

A terapia farmacológica tópica de campo é uma boa escolha para pacientes que entendem e demonstram alta responsabilidade pessoal, bem como compreender os riscos de evolução maligna das QAs e a necessidade de boa aderência ao tratamento. Esta opção de tratamento tem a comodidade de poder ser realizada em domicílio mas requer do médico assistente a adequada seleção dos pacientes com nível de compreensão mínima ou supervisão segura do cuidador para que se garanta uso correto do medicamento pelo tempo indicado para que se atinjam as taxas de sucesso descritas nos estudos.¹⁰

Terapias do tipo destrutivas, como nitrogênio líquido, curetagem com ou sem eletrocoagulação e excisão cirúrgica são procedimentos simples e rápidos que fornecem eliminação adequada de tecido anormal mas não abordam o tratamento do campo de cancerização como o Imiquimode.³

O acesso ao medicamento desse protocolo se inicia pelo atendimento inicial do paciente pela Atenção Primária e o encaminhamento do mesmo via SISREG para consulta com médico Dermatologista segundo fluxo da Nota Técnica de Dermatologia nº22/2018 para avaliação das lesões tanto por dermatoscopia (em casos suspeitos de QA), quanto por realização de biópsia de pele com análise histopatológica em casos de suspeita de carcinoma basocelular superficial.

A prescrição do Imiquimode dentro desse protocolo é restrita a médicos dermatologistas que tenham Residência Médica e/ou RQE (Registro de título de especialista) e em receituário simples.

8.1 Conduta Preventiva

A melhor maneira de gerenciar QAs é a prevenção, ou seja, evitando exposição à radiação ultravioleta significativa ou desnecessária e estimulando os pacientes a usar protetores solares de amplo espectro, chapéus com abas, óculos de sol e evitar a exposição solar durante os horários de pico podem ajudar a prevenir a recorrência ou limitar os danos já existentes.³

8.2 Tratamento Não Farmacológico

O tratamento não Farmacológico inclui todas as abordagens da conduta preventiva, focadas da educação do paciente quanto à adesão ao filtro solar e métodos de proteção física, bem como o entendimento da importância de se evitar a exposição solar mesmo com esses métodos, principalmente nos horários de maior pico de radiação UVA, UVB e infravermelho , ou seja, das 10h às 16h. Outra abordagem é o entendimento que o paciente portador de QA terá que tratar não só a área exata da lesão, mas o campo de cancerização, ou seja, a área fotoexposta da região acometida . Além disso, deve-se explicar a importância da presença nos retornos médicos para a avaliação de todas essas medidas.

Além do tratamento pontual das QAs, outro ponto muito importante é o tratamento do chamado campo cancerizável ou de cancerização, introduzido por Slaughter em 1953. Ao estudar as alterações histológicas de tecidos peritumorais de carcinoma espinocelular observou que eram comum múltiplas lesões primárias. Esse conceito baseia-se no fato de que a pele aparentemente normal ao redor das lesões de queratose actínica contêm anormalidades pré-neoplásicas subclínicas que possibilitariam o surgimento de novas lesões e recorrência local. Ao exame físico é muito comum o achado de lentigo solar, distúrbios da pigmentação, alterações da textura da pele, rugas, xerose e elastose solar.⁶

A cirurgia é o padrão ouro no tratamento dos carcinomas basocelulares, com as menores chances de recidiva. Tratamentos não cirúrgicos são indicados quando há condições clínicas desfavoráveis à cirurgia ou quando esse método pode resultar em grandes cicatrizes inestéticas e/ ou prejuízo funcional ou, ainda, quando há recusa do paciente.¹

8.3 Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico consiste nesse caso no uso do Imiquimode creme 50mg/g sachê 250 mg, padronizado nesta secretaria de saúde no âmbito da atenção secundária, sendo fornecido atualmente na Farmácia Ambulatorial do Hospital de Base, com posologia ajustada para a condição indicada pelo médico (a) Dermatologista, que fará o diagnóstico da lesão, o tratamento e o seguimento do paciente.

Para a liberação do medicamento serão necessários os seguintes documentos:

Documento de Identificação;
Cartão SUS (Cartão Cidadão);
Prescrição médica em 2 (duas) vias, original e cópia;
Formulário de Dispensação da Farmácia Ambulatorial.
Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) – Anexo 1.

8.3.1 Fármaco(s)

Imiquimode é um composto sintético da família dos imidazólicos e atua como imunomodulador. O medicamento atua na expressão gênica de RNA mensageiro que induzem produção de citocinas específicas que estimulam a resposta de imunidade inata e adquirida com aumento da atividade antitumoral e antiviral, além de ativar vias pró-apoptóticas.² Seu mecanismo principal de ação antitumoral evidenciado até hoje está baseado na indução de apoptose. O imiquimode age estimulando a via das caspases mitocondriais, fator de indução de apoptose, citocromo C, smac e várias citocinas como IL-12 IL-12, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interferon (INF)-gama. Estes, por sua vez, aumentam os níveis de células T citotóxicas e células natural Killers no local, induzindo sintetase e bloqueando a angiogênese.²

8.3.2 Esquema de Administração

Cada sachê de Imiquimode creme 50 mg/g sachê 250 mg contém 250mg de imiquimode 5% creme (12,5 mg de imiquimode) e é suficiente para aplicar em uma área de 20cm².^{12,13}

Imiquimode tópico para ceratoses actínicas pode ser usado com concentrações distintas: 2,5%, 3,75% e 5%. No Brasil, o produto está disponível apenas a 5%. Após a aplicação, o produto deve permanecer na pele por 8 h.²

No caso de ceratose actínica, as aplicações devem ser realizadas duas vezes por semana (por exemplo, segundas e quintas-feiras ou terças e sextas-feiras) durante dezesseis semanas. No caso de carcinoma basocelular superficial, as aplicações devem ser realizadas cinco vezes por semana (por exemplo, de segunda a sexta-feira) durante seis semanas.⁵

A área tratada não deve ser coberta por gaze, bandagem ou ser ocluída de qualquer outra forma. Roupas íntimas de algodão podem ser usadas. A inflamação provocada pelo imiquimode é o seu mecanismo de ação terapêutico, portanto será observada uma irritação e eritema no local do tratamento.⁵

A maioria das reações com imiquimode são geralmente de intensidade leve e ocorrem na área de aplicação do produto e incluem: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço. Também podem ocorrer alterações na cor da pele (às vezes irreversíveis), coceira, ardência e queimação.

Menos frequentemente, podem ocorrer endurecimento da pele, pequenas exulcerações e formação de pequenas bolhas.^{5,9,4}

Efeitos colaterais menos frequentes incluem vitiligo, hipopigmentação, hiperqueratose, rinite, infecções do trato respiratório, mialgia e dor de cabeça. Raramente fadiga, dispepsia, alopecia, calafrios, diarreia, febre e angioedema também foi relatado.⁹

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Para ceratose actínica o tempo de uso recomendado é de 16 semanas e para carcinoma basocelular superficial, 6 semanas.⁵

O uso de imiquimode está contra-indicado em caso de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, e deve ser descontinuada se ocorrer qualquer reação de irritação moderada a graves, quando então o médico assistente deve ser informado imediatamente.^{5,12}

Não foi possível comprovar segurança e eficácia do seu uso em pacientes imunossuprimidos, em adultos menores de 18 anos, mulheres grávidas e/ ou que estejam amamentando. Dessa forma, a orientação é que se evite o medicamento nesse grupo de pacientes. Recomenda-se sempre evitar o contato com os olhos. Orienta-se sempre antes de se iniciar o tratamento, ter o diagnóstico de carcinoma basocelular superficial definido histologicamente por meio de biópsia de pele, pois a segurança e a eficácia de imiquimode não foram estabelecidas para outros tipos de carcinoma basocelular, incluindo o tipo nodular e o tipo escleroderma localizado (fibrosante ou esclerosante).^{5,12}

Além disso, deve ser usado com cautela em pacientes com doenças autoimunes ou inflamatórias pré-existentes. A pele não deve possuir feridas abertas antes da aplicação. Outras recomendações importantes são: não ocluir a área tratada; lavar a região após o período de oito horas (6 –10h) e não expor o local tratado a luz solar.^{5,12}

Além disso deve-se evitar a exposição da pele à luz solar (inclusive ao bronzear artificial) durante o tratamento com imiquimode em razão do aumento da sensibilidade da pele a queimaduras e usar protetor solar e chapéu/boné para se proteger do sol quando o imiquimode estiver sendo utilizado na face.⁵

Imiquimode deve ser utilizado com precaução em pacientes transplantados e o benefício do tratamento nestes pacientes deverá ser avaliado devido ao risco associado de possibilidade de rejeição de órgãos ou doença enxerto contra hospedeiro (DECH).⁵ Essa decisão deverá ser analisada em conjunto pelos médicos dermatologista e oncologista que acompanham o caso.

9- Benefícios Esperados

De acordo com dados da literatura, a cura do CBC superficial com uso do Imiquimode

variou de 78,4% a 90% 21-30, sendo que a resposta rápida com o tratamento foi também um preditor de eficácia em longo prazo.⁸ A completa regressão é relatada em 83% dos pacientes tratados com imiquimode em lesões com menos de 2cm de diâmetro.¹

Espera-se que com esse protocolo reduza-se o risco de evolução de ceratoses actínicas para Carcinomas Espinocelulares e também se ofereça uma opção de tratamento tópico a casos de carcinoma basocelulares superficiais que não tenham condição cirúrgica.

10- Monitorização

Os pacientes em tratamento com Imiquimode deverão manter acompanhamento médico regular preferencialmente a cada quatro meses com médico dermatologista para avaliação do resultado da terapia tópica e necessidade ou não de um novo ciclo de Imiquimode ou evolução para conduta cirúrgica. Após cura clínica e/ou anátomo-patológica o paciente pode ser contra-referenciado à atenção primária para seguimento.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Notavelmente, 25-75% dos pacientes com QAs tratados precisarão de um novo tratamento dentro de 12 meses devido ao aparecimento de novas lesões, demonstrando a cronicidade desta condição, mesmo se o tratamento de cancerização de campo foi realizado corretamente. Daí a importância da fotoproteção como meio de prevenção das lesões e adequado seguimento do paciente.²

Sugere-se que o acompanhamento seja realizado pelo menos a cada quatro meses pelo médico dermatologista da SES-DF após o primeiro ciclo de uso de Imiquimode até a completa resolução das lesões. Após a completa resolução, o acompanhamento pode retornar a ser semestral nos primeiros dois anos e anual após esse período na Atenção primária e referenciado ao médico dermatologista sempre que dúvida ou necessidade.

A reavaliação dos pacientes em uso de Imiquimode deverá ser realizada a cada quatro meses em serviço especializado de dermatologia, nos casos em que se fizer necessário a dispensação de medicamentos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

A periodicidade de renovação de documentos (tais como relatório médico, LME e receitas) poderá ser revista e alterada pela Gerência do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica a qualquer momento.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

Para o fornecimento do medicamento pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica a apresentação do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) pelo paciente ou seu responsável legal é obrigatória. O modelo a seguir foi adaptado de formulário do Ministério da Saúde disponível no sítio eletrônico oficial do órgão e está disposto no ANEXO I.

O preenchimento do TER disposto no Anexo 1 é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, uma arquivada na farmácia e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Este protocolo visa aumentar a abrangência de tratamento de pacientes com lesões pré malignas e malignas conforme critério de inclusão e reduzir incidência de neoplasias malignas infiltrativas e extensas em médio e longo prazo. Os médicos dermatologistas da atenção secundária responsáveis pelo ambulatório subespecializado de tumores em conjunto com a Referência Técnica de Dermatologia deverão periodicamente avaliar a necessidade de alterações e adequações deste protocolo, em conjunto com a Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF (CPPAS).

Este protocolo será amplamente divulgado tanto na página de protocolos clínicos da SES-DF quando nos meios de comunicação como grupos de whatsapp e grupos de trabalho. Deverá ser avaliado custo-benefício do fornecimento do Imiquimode tópico, observando-se os princípios de farmacoeconomia e acesso universal ao tratamento, avaliando-se a demanda reprimida por consultas no ambulatório de tumores, bem como cirurgias para carcinomas basocelulares e espinocelulares, cujos dados deverão ser extraídos via Regulação e SISREG. Outro indicador a ser avaliado é a demanda do Imiquimode e quantitativo de seu fornecimento, avaliando-se o benefício da manutenção de sua padronização conforme indicação dos servidores desta SES. Podem ser desenvolvidos cursos de treinamento do protocolo caso haja necessidade por parte dos médicos prescritores bem como estudos de avaliação dos dados fornecidos pela Regulação de consultas e procedimentos da SES-DF.

14- Referências Bibliográficas

1. Melo LIF, Melo MF. Extenso carcinoma basocelular responsivo a Imiquimod: seguimento de 36 meses. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015; 7(3):264-6.
2. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
3. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015; 2: 29-35.
4. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for Actinic Keratosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126: 1251-55.
5. MODIK: (imiquimode). [Bula]. Hortolândia-SP; Germed Farmacêutica Ltda. [6p.].
6. Melo CB, Costa ALF, Santos MMS, Marcos GCP. Comparação entre imiquimode 5% creme e peeling químico com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35% no tratamento do campo cancerizável da face. *Surg Cosmet Dermatol*. Rio de Janeiro v.11 n.4 out-dez. 2019 p. 299-304.
7. Stockfleth E, Sibbring G, Alarcon I. New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 17–22.
8. Wulkan M. Análise retrospectiva de conduta para carcinoma basocelular e espinocelular em cabeça e pescoço. *Rev. Bras. Cir. Plást*. 2015;30(4):574- 585.
9. Bubna AK. Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol*. 2015 Jul-Aug; 47(4): 354–359.
10. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015; 5:19–35.
11. Grada A, Feldman SR, Bragazzi NL, Damiani G. Patient-reported outcomes of topical therapies in actinic keratosis: A systematic review. *Dermatologic Therapy*. 2021;34:e14833.
12. Macedo EMS, Carneiro RC, Matayoshi S. Nova modalidade no tratamento do carcinoma basocelular periocular: Imiquimode *Rev Bras Oftalmol*. 2007; 66 (6): 411-17.
13. Berman B, Ricotti CA Jr, Cazzaniga A, Davis SC. Determination of the area of skin capable of being covered by the application of 250 mg of 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg*. 2004; 30(5):784-6.
14. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, Moret A, Magaton Rizzi G, Zalaudek I. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020 Jun;59(6):677-684. doi: 10.1111/ijd.14767. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32012240.

ANEXO I

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Imiquimode Creme 5MG/G

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento Imiquimode, indicado para o tratamento de Ceratose Actínica ou Carcinoma Basocelular Superficial refratária aos tratamentos convencionais. Os termos médicos me foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____

_____ (nome do médico prescritor).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: redução do risco de evolução de ceratoses actínicas para carcinomas espinocelulares e ter uma opção de tratamento a casos de carcinoma basocelulares superficiais que não tenham condição cirúrgica.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso desse medicamento: a maioria das reações com imiquimod são geralmente de intensidade leve e ocorrem na área de aplicação do produto e incluem: vermelhidão, descamação, erosão da pele, escoriação e inchaço. Também podem ocorrer alterações na cor da pele (às vezes irreversíveis), coceira, ardência e queimação. Menos frequentemente, podem ocorrer endurecimento da pele, pequenas ulcerações e formação de pequenas bolhas. Efeitos colaterais menos frequentes incluem vitiligo, hipopigmentação, hiperkeratose, rinite, infecções do trato respiratório, mialgia e dor de cabeça. Raramente fadiga, dispepsia, alopecia, calafrios, diarreia, febre e angioedema também foi relatado.

Estou ciente de que esse medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Expresso minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por seus eventuais efeitos indesejáveis.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento: () Imiquimode. Local:

Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal:

Médico Responsável:

CRM:

UF:

Data:

Assinatura e carimbo do médico: