

## TEMA: Dermatologia

### Abordagem não cirúrgica de lesões de pele pré-cancerígenas e cânceres não melanoma

Beatriz Ferreira Diniz<sup>1</sup>, Fernanda Ribeiro e Fonseca<sup>1</sup>, Vinícius Carvalho Gomes Gontijo<sup>1</sup>, Priscila Capelari Orsolin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas;

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas.

E-mail para contato: beatrizfdiniz@gmail.com

#### RESUMO

O objetivo deste trabalho é identificar e discutir sobre os principais tratamentos não-cirúrgicos das neoplasias cutâneas não melanomas. Trata-se de uma revisão integrativa. Foram elencados os seguintes descritores: Neoplasias Cutâneas. Carcinoma de Células Escamosas. Carcinoma Basocelular. Melanoma. Tratamento Farmacológico. O levantamento dos dados foi realizado no mês de dezembro de 2017. As bases de dados pesquisadas foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Foram encontrados trinta e cinco artigos e excluídos cinco, que não contemplavam os critérios de inclusão estabelecidos. Após a leitura e interpretação dos trinta artigos, foi possível elencar a análise do tema: Tratamento não-cirúrgico de lesões cutâneas pré-cancerosas e câncer de pele não-melanoma. Concluiu-se que as terapias não-cirúrgicas podem atuar na prevenção do câncer de pele, regressão, tratamento e estabilização das lesões, melhorando o prognóstico principalmente daqueles pacientes acometidos por tumores mais graves. Além disso, proporcionam maior comodidade e melhor resultado estético do paciente, podendo também serem utilizados em associação à terapia cirúrgica.

**Palavras chave:** Carcinoma Basocelular. Carcinoma de Células Escamosas. Ceratose Actínica. Neoplasias Cutâneas. Tratamento Farmacológico.

#### INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o de maior incidência no Brasil e no mundo, sendo o melanoma, o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC) suas apresentações mais comuns. Epidemiologicamente, ele é classificado como melanoma e câncer de pele não melanoma (CPNM). (GOLDMAN; AUSIELLO, 2012).

A OMS prevê que, no ano de 2030, existam cerca de 27 milhões de novos casos de câncer de pele, 17 milhões de óbitos pela doença e 75 milhões de pessoas acometidas com a enfermidade. No Brasil, a maior incidência encontra-se na região Sul. Quanto ao câncer de pele não melanoma, este é mais incidente nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste (INCA, 2015).

O principal fator de risco do câncer de pele é a radiação ultravioleta (RUV) natural proveniente do sol, que danifica o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células da pele. Com maior intensidade em

regiões de clima tropical e em elevadas altitudes, a exposição crônica está associada principalmente ao câncer de pele espinocelular. Um passado mórbido de uma ou mais queimaduras solares na infância tem associação com os carcinomas basocelulares e melanomas. Outros fatores que aumentam a chance de lesões cutâneas cancerígenas são pele, olhos e cabelos claros; história familiar ou pessoal de câncer de pele; debilidade imunológica por doenças ou imunossuppressores ou em indivíduos submetidos a transplantes, vírus e hormônios. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH, 2016).

Denominam-se dermatoses pré-cancerosas aquelas que podem progredir para um câncer cutâneo. Entretanto, existe uma linha muito tênue entre a dermatose pré-cancerosa e o câncer de pele, pois existem casos que dificultam uma precisão diagnóstica. Além disso, certas entidades (ceratose actínica) são consideradas pré-cancerosas por alguns autores, enquanto, para outros, seriam já verdadeiros cânceres (KASPER *et al.*, 2016).

A justificativa dessa temática envolve o fato da alta incidência e morbimortalidade das neoplasias cutâneas mundialmente, principalmente nas áreas equatoriais. Como o tratamento cirúrgico pode ser por vezes agressivo e com resultado pouco estético, observa-se o apogeu dos tratamentos não-cirúrgicos na regressão de lesões pré-cancerígenas e na erradicação do câncer de pele não melanoma.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão integrativa sobre os tratamentos não-cirúrgicos utilizados em pacientes com neoplasias cutâneas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar e discutir sobre os principais tratamentos não-cirúrgicos das lesões cutâneas pré-cancerígenas e do câncer de pele não melanoma.

Analisar os benefícios, malefícios e indicações de cada tratamento.

## **METODOLOGIA DE BUSCA**

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados pesquisadas foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), disponíveis na BVS - Biblioteca Virtual em Saúde; PubMed, oferecido pela Medline. Foram utilizados os seguintes descritores elencados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Neoplasias Cutâneas. Skin Neoplasms. Carcinoma de Células Escamosas. Carcinoma, Squamous Cell. Carcinoma Basocelular. Carcinoma, Basal Cell. Melanoma. Tratamento Farmacológico. Drug Therapy. Fotoquimioterapia. Photochemotherapy. Crioterapia. Cryotherapy. Imunoterapia. Immunotherapy. Foram encontrados, por meio das buscas, 20 artigos.

Todos os artigos foram avaliados pelos títulos e resumos e, nos casos em que estes não foram suficientes para determinar a elegibilidade, verificou-se a publicação na íntegra.

Assim, os critérios de inclusão utilizados para a presente revisão integrativa foram: artigos científicos completos, publicados nos últimos nove anos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordam a temática dos tratamentos não-cirúrgicos realizados para lesões cutâneas pré-cancerígenas e cancerígenas.

Após o levantamento das publicações, 20 artigos foram lidos e analisados, segundo os critérios de inclusão estabelecidos, sendo excluídos 6 artigos por não contemplarem os critérios estabelecidos. Foi elaborado um quadro em que os 14 artigos foram identificados quanto aos autores, periódico e ano de publicação.

## **DISCUSSÃO**

### **TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DE LESÕES CUTÂNEAS PRÉ-CANCEROSAS E CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA**

Existem várias opções para o tratamento das lesões cutâneas pré-cancerosas, destacando entre elas a ceratose actínica. Para um bom resultado, devem ser levadas em consideração a localização das lesões, a espessura, o número, a extensão da área comprometida, reações pós-terapêuticas, resposta à terapia, história de danos solares, disponibilidade dos métodos e recursos econômicos dos pacientes (LUPI; CUNHA, 2012).

Como tratamentos medicamentosos, os principais são o ácido tricloroacético, ácido imiquimode, 5-fluoruracila (5-FU), mebutato de ingenol e terapia fotodinâmica (TFD). O uso de fotoprotetores pode ser considerado um tratamento medicamentoso, pois evita e pode provocar a regressão de lesões iniciais (LUPI; CUNHA, 2012).

Uma pequena proporção de CAs avançará para o CEC, mas atualmente não é possível prever quais lesões irão progredir e quais não. Não há limites clínicos distintos entre CA e CEC invasivo e sabemos que existe uma alta variação de observações entre os dermatologistas experientes. O CEC possui um risco metastático de 2% a 5% aos gânglios linfáticos regionais ou mais sítios distantes. É aceito que a presença de CA é um biomarcador de risco para CEC e, embora histologicamente há diferenciação clara, a CA deve ser tratada para evitar possíveis morbidades e mortalidades associadas ao CEC (GOLDENBERG; PERL, 2014).

A escolha do tratamento para o CBC e o CEC deve levar em conta a taxa de cura, os riscos envolvidos, os efeitos colaterais, o resultado cosmético pós-tratamento, custo e condições cirúrgicas do paciente (comorbidades, imunossupressão). A excisão cirúrgica é o principal tratamento utilizado, entretanto, existem hoje no mercado tratamentos não-cirúrgicos com alta taxa de eficácia e bom resultado estético (LUPI; CUNHA, 2012).

Dentre as terapias não cirúrgicas, semelhante às do tratamento da CA, estão: a criocirurgia, a 5-fluoracila de uso tópico (muito utilizada no tratamento de carcinoma basocelular superficial, doença de Bowen e carcinomas espinocelulares in situ), o ácido imiquimode, a terapia fotodinâmica, a radioterapia e a imunoterapia. Entretanto, alguns tumores ainda apresentam resistência ao tratamento clínico (LUPI; CUNHA, 2012).

## **ÁCIDO TRICLOROACÉTICO**

O ácido tricloroacético é um pó cristalino, dissolvido em água ou álcool, com ação cáustica que aumenta conforme a concentração utilizada. Provoca uma desnaturação proteica, causando branqueamento da lesão onde foi aplicado. É indicado para todas as lesões pré-cancerosas, com grande eficácia em pequenas e grandes áreas expostas ao sol. Possui baixo custo material e operacional, trata precocemente novas lesões e não apresenta reações importantes pós-tratamento. Entretanto, possui algumas desvantagens como: é técnico-dependente e pode deixar hipocromia residual em lesões mais espessas (LUPI; CUNHA, 2012).

## **TERAPIA FOTODINÂMICA**

A terapia fotodinâmica consiste na aplicação de uma droga fotossensibilizante nas lesões cutâneas. Os fotossensibilizantes mais utilizados são o 5-ALA (5-ácido aminolevulínico) ou o MAL (metilester de ALA). A resposta, segundo a Food and Drugs Administration (FDA), é similar ao uso do 5-FU. É um tratamento bastante eficaz e com bons resultados cosméticos. Porém, apresenta algumas desvantagens, dentre elas: queimaduras, edema, prurido, dor, alto custo, pouca efetividade para lesões pigmentadas, grande duração do tratamento, redução das ceratoses comparável com outros métodos mais baratos (como o 5-fluoruracila e o imiquimode) e a demanda pela atenção integral do dermatologista durante e após o tratamento (LUPI; CUNHA, 2012).

A terapia fotodinâmica deve ser considerada, em particular, para pacientes que apresentam lesões superficiais, múltiplas, disseminadas e também para aqueles com imunodepressão (ISSA; MANELA-AZULAY, 2010).

## **CRIOCIRURGIA**

A criocirurgia consiste na destruição de tecidos à baixa temperatura, utilizando o gás carbônico ou o ácido nitroso. Atualmente, o método mais utilizado é a criocirurgia com nitrogênio líquido, que atinge menos 195°C, destruindo as células espinhosas atípicas. O resultado de cura depende do tempo de congelamento da lesão. É um tratamento de alta eficácia, feito em uma a duas sessões e de custo moderado, pois requer aparelhos apropriados e tanques de reserva de nitrogênio. Suas desvantagens são: desconforto, dor, formação de bolhas, eritema, edema, hipo ou hiperpigmentação residual, risco de cicatriz, infecção secundária, abrangência de poucas lesões e o fato de ser um procedimento técnico-dependente (LUPI; CUNHA, 2012).

## **5-FLUORULACILA**

O 5-fluoruracila é um agente citostático que inibe a síntese do DNA e a proliferação dos queratinócitos. Pode ser formulado em cremes de 1% e 5% ou em solução de 2% a 5% e em microesferas a 0,5%. O tratamento é realizado com a auto-aplicação do creme em casa, diariamente, no período de 7 a 10 dias, com intervalo de 5 dias, repetindo o tratamento até o alisamento das lesões (LUPI; CUNHA, 2012).

Esse tratamento é muito vantajoso devido a sua grande eficácia para lesões finas e numerosas, pelo bom resultado estético, pela possibilidade de tratar grandes áreas e lesões não visíveis, além de seu baixo custo. Entretanto, possui algumas desvantagens, como o tempo de tratamento relativamente longo, eritema e dor durante o período de aplicação e a dependência da colaboração do paciente para realizar corretamente a aplicação do medicamento (LUPI; CUNHA, 2012).

5-FU pode ser utilizado como um neoadjuvante para a TFD. O pré-tratamento com 5-FU durante 3 dias seguido por ALA por 4 horas levou a aumentos grandes e seletivos de tumores nos níveis de PpIX e morte celular aumentada onde foi aplicada a iluminação (ANAND *et al.*, 2017).

Foram identificados vários mecanismos que poderiam explicar a resposta terapêutica relativamente melhorada. Em primeiro lugar, a expressão de enzimas chave na via de síntese do heme foi alterada, incluindo a coproporfirinogênio oxidase com regulação positiva e a ferroquilatase com baixa regulação. Em segundo lugar, observou-se uma indução de p53 de 3 a 6 vezes em tumores pré-tratados com 5-FU. O fato de que A431 contém uma forma mutante p53 não impediu o desenvolvimento de um efeito neoadjuvante de 5-FU. Além disso, o pré-tratamento com 5-FU de tumores 4T1 ainda conduziu a induções benéficas significativas, ou seja, 2,5 vezes para a morte celular induzida por PpIX e TFD. Assim, a 5-FU combinada com a TFD representa uma nova abordagem terapêutica que parece útil mesmo para tumores p53-mutantes e p53-nulos (ANAND *et al.*, 2017).

## ÁCIDO IMIQUIMODE

O ácido imiquimode é um imunomodulador que induz a produção de citocina TH1, resultando em uma resposta celular imunológica da lesão que induz a apoptose das células comprometidas. A FDA aprovou seu uso para lesões não muito espessas na face e couro cabeludo. Apresenta eficácia de 50% a 75% no clareamento das ceratoses actínicas (LUPI; CUNHA, 2012).

Estudos recentes lançaram luz sobre os possíveis efeitos diretos do imiquimode em malignidades cutâneas. A indução de apoptose em linhas de células tumorais foi postulada como o mecanismo principal. Existem duas vias que induzem a apoptose, a via extrínseca e a intrínseca. Demonstrou-se que o imiquimode resulta em apoptose trabalhando na via intrínseca, que converge nas mitocôndrias. Na ativação da via apoptótica intrínseca, são liberadas moléculas pró-apoptóticas

como fator indutor de apoptose, SMAC, HtrA2, citocromo C e endonuclease G. Essas moléculas estimulam a caspase-9 em um complexo multimérico chamado apoptosoma ou provocam a destruição de células malignas de maneira independente. (BUBNA, 2015).

As ações indiretas de imiquimode ocorrem induzindo a liberação de várias citocinas. Essas citocinas estimulam uma resposta imune mediada por células. As principais citocinas induzidas incluem 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 de defesa naturais no meio local, induzindo 2'5'oligoadenilato sintetase e bloqueando a angiogênese. O aumento adicional da IL-12 regula a IL-10 e estimula as células T antitumorais (BUBNA, 2015).

O imiquimode a 5% pode ser usado como alternativa em pacientes com CBCs nodulares pequenos que são candidatos pobres para cirurgia. Na literatura, também foi demonstrado um relato de caso que mostra o tratamento bem-sucedido de CBC esclerodermiforme. Uma aplicação três vezes por semana de creme de imiquimode a 5% durante 16 semanas mostrou depuração histológica completa com apenas remanescentes de tecido cicatricial (BUBNA, 2015).

No entanto, embora o imiquimode tenha sido empregado no CBC, ele é apropriado apenas para lesões primárias de baixo risco. Métodos cirúrgicos, como a cirurgia micrográfica Mohs, ainda permanecem o padrão-ouro com um resultado de tratamento superior aos tratamentos medicamentosos (BUBNA, 2015).

## **MEBUTATO DE INGENOL**

O mebutato de ingenol possui um duplo mecanismo de ação, causando morte celular inicial, seguido por uma ativação imune. O tratamento induz a uma inflamação aguda, manifestando-se como respostas locais da pele, muitas vezes acompanhadas de dor e prurido. A gravidade das respostas locais da pele para determinado paciente é imprevisível, sendo que alguns indivíduos podem desenvolver inflamação insuportável (AM, 2017).

Os tratamentos profiláticos com mebutato de ingenol impedem a progressão da ceratose actínica, da hipertrofia epidérmica, da displasia e do dano actínico dérmico. Além disso, adia a formação de tumores. A aplicação sequencial de mebutato de ingenol e propionato de clobetasol não reduziu as respostas locais da pele, dor ou prurido, nem afetou a eficácia do tratamento em comparação com

mebutato de ingenol sozinho, provavelmente devido a uma penetração aprimorada de mebutato de ingenol que resultou em um efeito terapêutico maior comparado com a ele sozinho (AM, 2017).

Para CBCs superficiais pigmentados e não pigmentados, a terapia com gel de mebutato de ingenol mostrou-se eficaz e sem efeitos colaterais importantes. A dermatoscopia é importante para apoiar o diagnóstico clínico e excluir a presença de resíduo tumoral ou recorrência. Em um cenário futuro, espera-se que seja possível acompanhar as lesões após o tratamento, evitando a biópsia pós-controle (DILUVIO *et al.*, 2016).

Neumann e Bettencourt (2016) relataram que, embora as abordagens cirúrgicas são as estratégias de tratamento mais utilizadas e eficazes para o CBC bem definido, para pacientes com CBC superficiais de baixo risco, o gel mebutato de ingenol, 0,05%, foi eficaz e bem tolerado para o tratamento de CBCs confirmados por biópsia no tronco em sete pacientes.

## **IMUNOTERAPIA**

O Vismodegib é uma droga recentemente aprovada pelo FDA para uso em pacientes adultos com CBC avançado ou metastático. Há também estudos mostrando a sua eficácia na síndrome do nevo basocelular. Este medicamento é um inibidor de pequena molécula da via Hedgehog, utilizado via oral na dose de 150 mg/dia. Dentre os efeitos adversos estão espasmos musculares, alopecia, disgeusia, perda de peso, hepatotoxicidade, fadiga, teratogenicidade, entre outros (LUPI; CUNHA, 2012).

Os ensaios clínicos revelaram que o vismodegib estava associado a taxas de resposta objetiva de 30-55% e taxas de controle de tumor de 80-90%. Este medicamento é uma opção de tratamento recentemente aprovada para CBC localmente avançado que não é passível de cirurgia ou radioterapia.

Os inibidores de via hedgehog para CBC de alto risco (incluindo vismodegib oral e sonidegib) pode representar uma mudança de paradigma para o gerenciamento médico de CPNM (GRIFFIN; ALI; LEAR, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliando os tratamentos não-cirúrgicos das lesões pré-cancerosas e das neoplasias de pele não melanoma, podemos concluir que o tratamento não-cirúrgico proporciona maior comodidade e melhor resultado estético do paciente, visto que a cirurgia para excisão de lesões cutâneas cancerígenas costuma ser feitas de forma agressiva, a fim de diminuir ao máximo as chances de metástase.

Dessa forma, concluímos que existem tratamentos não-cirúrgicos inovadores, que podem atuar tanto em monoterapia como adjuvantes à terapia cirúrgica. Para isso, devem ser avaliados todos os aspectos do paciente que será submetido a intervenção medicamentosa, analisando os riscos e benefícios da terapia, a fim de que esta seja eficaz e atue promovendo a qualidade de vida do portador das neoplasias cutâneas.

## REFERÊNCIAS

ANAND, Sanjay *et al.* Fluorouracil Enhances Photodynamic Therapy of Squamous Cell Carcinoma via a p53-Independent Mechanism that Increases Protoporphyrin IX levels and Tumor Cell Death. **Molecular Cancer Therapeutics**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.1092-1101, 23 mar. 2017. American Association for Cancer Research (AACR).

BERKING, C. *et al.* Basal cell carcinoma: treatments for the commonest skin cancer. **Deutsches Arzteblatt Online**, [s.l.], p.389-395, 30 maio 2014. Deutscher Aerzte-Verlag.

BUBNA, Adityakumar. Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. **Indian Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 47, n. 4, p.354-359, 29 ago. 2015. Medknow.

DILUVIO, Laura *et al.* Dermoscopic monitoring of efficacy of ingenol mebutate in the treatment of pigmented and non-pigmented basal cell carcinomas. **Dermatologic Therapy**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.138-156, 12 nov. 2016. Wiley-Blackwell.

ERLENDSSON, A. M. Exploring the use of ingenol mebutate to prevent non-melanoma skin cancer. **Danish Medical Journal**. [s.i.], p. 114-127, 09 nov. 2017.

GOLDENBERG, Gary; MARCEL, P. E.R.L. Actinic keratosis: update on field therapy. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**. [s.i.], p. 28-31. 07 out. 2014.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. **Cecil Medicina Interna**. 24. ed. [s.i.]: Saunders Elsevier, 2012.

GRIFFIN, L. L.; ALI, F. R.; LEAR, J. T. Non-melanoma skin cancer. **Clinical Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.62-65, 01 fev. 2016. Royal College of Physicians.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lyon, [20--].

ISSA, Maria Cláudia Almeida; MANELA-AZULAY, Mônica. **Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE DERMATOLOGIA, 65, 2010, Rio de Janeiro. Anais Brasileiros de Dermatologia. Rio de Janeiro: Sbd, 2010. p. 501 - 511.

KASPER, Dennis L. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. 19. ed. [s.i.]: Artmed/mcgraw Hill, 2016.

LUPI, Omar; CUNHA, Paulo R. **Rotinas de Diagnóstico e Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia**. 2. ed. [s.i.]: Gen, 2012. 708 p.

NEUMANN, K; BETTENCOURT, Miriam. Treatment of superficial basal cell carcinoma with ingenol mebutate gel, 0.05%. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s.l.], v. 9, p.205-209, 16 ago. 2016. Dove Medical Press Ltd.