

**EFEITO DOS CREMES DE FLUDROXICORTIDA E IMIQUIMOD NO
TRATAMENTO DA QUEILOSE ACTÍNICA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

SUMÁRIO

1	ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA.....	4
2	PROPOSIÇÃO.....	9
2.1	Objetivo Geral.....	9
2.2	Objetivos Específicos.....	9
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1	Aspectos Éticos.....	10
3.2	Delineamento.....	10
3.3	Amostra	10
3.3.1	Critérios de Inclusão.....	12
3.3.2	Critérios de Exclusão.....	12
3.4	Procedimentos.....	13
3.4.1	Anamnese e Exame físico.....	13
3.4.2	Biópsia Incisional e Manejo dos Pacientes.....	14
3.4.3	Terapia com os cremes de Fludroxycortida ou Imiquimod....	14
3.5	Análise de Dados.....	16
4	RELEVÂNCIA DA PESQUISA.....	17
5	ORÇAMENTO.....	18
6	CRONOGRAMA.....	19
7	REFERÊNCIAS.....	20
	Apêndice A.....	22
	Apêndice B.....	25
	Apêndice C.....	27

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

A queilose ou queilite actínica é uma condição inflamatória potencialmente maligna do vermelhão labial, que ocorre com maior frequência no lábio inferior. Foi descrita pela primeira vez por DuBrevilh, em 1886¹ e estima-se que 95% dos carcinomas de vermelhão labial originem-se dessa lesão.² A queilose actínica tem maior probabilidade de transformação maligna do que a ceratose actínica,³ pois o vermelhão labial possui epitélio e camada de ceratina mais delgados, tem menos melanina e menos secreção de glândulas sebáceas e sudoríparas do que a pele.⁴ Além disso, o risco de metástase de carcinomas de lábio é quatro vezes superior ao de carcinomas cutâneos.⁵

O principal fator etiológico da queilose actínica é a exposição à radiação solar ultravioleta (UV), especialmente o tipo B (UVB), devido ao seu maior potencial de penetração epitelial quando comparado ao tipo A (UVA).^{2,6} Essa condição afeta preferencialmente indivíduos de pele clara, que são mais suscetíveis a danos por radiação UV. É mais frequentemente diagnosticada em pacientes do sexo masculino, que trabalham sob exposição solar constante como trabalhadores rurais e pescadores. O lábio inferior é a localização preferencial, por ser mais exposto à radiação solar em comparação ao lábio superior. Embora essa condição possa afetar indivíduos de qualquer idade, é mais frequentemente observada após os 50 anos devido à sua progressão lenta, ao atraso no diagnóstico (por ser indolor) e acúmulo de dano solar ao longo do tempo.^{7,8} A queilose actínica exibe elevada prevalência na população do sul do Brasil devido ao clima tropical da região e descendência europeia de grande parte da população.⁹ Acredita-se que outros fatores de risco menores como tabagismo e alcoolismo participem da progressão e da gravidade dessas lesões.¹⁰

Clinicamente, há duas formas de manifestação da queilite actínica: aguda e crônica. A manifestação aguda ocorre mais comumente em pacientes jovens, após excessiva exposição à radiação solar. Os lábios apresentam-se secos, pálidos, escamosos e eritematosos. Nas lesões crônicas, muitas alterações são irreversíveis, observa-se o lábio ressecado e atrófico, com áreas de discromia, podendo haver leucoplasias e úlceras crônicas. A perda da junção mucocutânea do lábio é tipicamente observada. A presença de erosões, ulcerações persistentes e enrijecimento podem ser indicativas de progressão para o carcinoma labial. A queilose actínica geralmente é assintomáticas, mas em alguns casos os pacientes podem referir sensação de queimação, dormência e dor.^{2,9,11}

O monitoramento periódico de pacientes com queilose actínica crônica e a realização de biópsias incisionais em quadros clínicos mais graves é fundamental para evitar sua transformação maligna.² A apresentação histopatológica das lesões varia de um epitélio escamoso estratificado atrófico com hiperqueratose, até graus variados de displasia ou mesmo carcinoma espinocelular invasivo. Há infiltrado de células inflamatórias crônicas e alterações basofílicas da lâmina própria (elastose solar) induzidas pela radiação ultravioleta.¹² As atipias epiteliais podem ser classificadas em leves, moderadas ou graves, de acordo com as alterações celulares encontradas.⁵ O carcinoma *in situ* e até mesmo o carcinoma invasivo podem ser encontrados no exame histopatológico de pacientes com quadro clínico de queilose actínica.² O diagnóstico dessa condição baseia-se em um conjunto de fatores, que incluem achados demográficos, apresentação clínica e confirmação histopatológica das alterações epiteliais. A partir do diagnóstico pode-se estabelecer o prognóstico e planejar o tratamento adequado.^{8,13}

O diagnóstico precoce da queilose actínica e o acompanhamento dos pacientes são fundamentais, pois não é possível prever quais casos sofrerão transformação maligna ao longo do tempo. Além disso, os pacientes devem ser orientados a aplicar filtro solar labial diariamente e modificar seus hábitos de exposição ao sol para prevenir maiores danos. A escolha pela opção terapêutica mais adequada depende da gravidade clínica das lesões e das alterações epiteliais observadas no exame histopatológico.^{2,11} Os objetivos do tratamento são prevenir o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas, melhorar a estética labial e diminuir o desconforto causado pelas erosões labiais, crostas e rugosidades. Diferentes modalidades terapêuticas estão descritas na literatura. As queiloses actínicas podem ser tratadas clinicamente com aplicação tópica de 5-fluorouracil, ácido tricloroacético, imiquimod, mebutato de ingenol, fludroxycortida ou diclofenaco de sódio. Outros tratamentos incluem excisão cirúrgica com bisturi frio (vermelhectomia), vaporização com laser de CO₂ ou Er:YAG, criocirurgia, eletrodissecção e terapia fotodinâmica (PDT).^{3,9}

O imiquimod é um fármaco de aplicação tópica, com propriedades antineoplásicas, que atua como modificador da resposta imune. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e está atualmente disponível em formulação de creme, nas concentrações de 5% e 3,75%.¹⁴⁻¹⁶ O imiquimod é uma amina heterocíclica, mononucleosídica, que aumenta a imunidade inata e adquirida, resultando em efeitos imunomoduladores, antivirais e antitumorais. Essa substância estimula a reação imune por indução, síntese e liberação de citocinas, o que aumenta a imunidade celular, induzindo atividade anticancerígena indireta. Este fármaco também pode estimular diretamente a apoptose das células neoplásicas por meio da estimulação de receptores de morte celular.¹⁴⁻¹⁶ A absorção sistêmica de imiquimod após a aplicação na pele ou na pseudomucosa é considerada insignificante.¹⁶ Existem

evidências da eficácia dessa substância no tratamento da ceratose actínica e em diversas condições dermatológicas, no entanto, existem apenas algumas séries de casos e um ensaio clínico que relatam sua utilização no tratamento da queilose actínica.¹⁴⁻¹⁶ Husein-ElAhmed et al.¹⁷ selecionaram 30 pacientes com queilose actínica, dos quais 10 receberam a terapia com imiquimod. Resposta completa ao tratamento foi alcançada em cinco (50%) dos 10 participantes tratados com essa medicação. Os efeitos adversos desapareceram completamente em todos os pacientes, independentemente da terapia utilizada. Os efeitos adversos da aplicação do imiquimod incluem eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação e ulceração.

A fludroxycortida é um corticosteroide tópico com propriedades anti-inflamatórias, vasoconstritoras e antipruriginosas, comumente utilizado no tratamento de inflamações cutâneas e alergias. Esse fármaco age reduzindo o edema no local da inflamação, bem como a formação, liberação e atividade de substâncias pró-inflamatórias. Apesar de ser uma substância amplamente conhecida, há poucos estudos na literatura que expliquem sua farmacocinética e farmacodinâmica, e apenas um ensaio clínico prévio investigando seus efeitos em queilose actínica.¹⁸ Bezerra et al.¹⁸ selecionaram 23 participantes com queilose actínica, dos quais 15 receberam o tratamento com fludroxycortida creme. Ao final do estudo, cinco pacientes apresentaram remissão total das características clínicas das lesões, sete apresentaram melhora parcial e apenas três não exibiram alterações do aspecto clínico. Não foram relatados efeitos colaterais com o uso dessa substância.

Devido a agressividade de algumas intervenções terapêuticas para a queilose actínica, causando considerável desconforto aos pacientes, o desenvolvimento de alternativas eficazes para o tratamento dessas lesões é de grande interesse.

Atualmente, não há uma abordagem terapêutica universalmente aceita e considerada padrão-ouro. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar e comparar o efeito dos cremes de fludroxicortida e de imiquimod no tratamento das queiloses actínicas por meio de análise clínica. Além disso, serão avaliadas possíveis recidivas em longo prazo.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo Geral

Avaliar e comparar o efeito tópico dos cremes de fludroxicortida 0,125 mg/g e de imiquimod 5% no tratamento da queilose actínica por meio de análise clínica e fotografias digitais.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito da aplicação tópica de creme de fludroxicortida 0,125 mg/g no tratamento da queilose actínica.
- Avaliar o efeito da aplicação tópica de imiquimod 5% no tratamento da queilose actínica.
- Comparar o efeito de ambos os tratamentos por meio de análise clínica e fotografias digitais.
- Comparar os efeitos adversos de ambas as terapias.
- Avaliar a satisfação e tolerabilidade dos pacientes aos tratamentos realizados.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica da Escola de Ciências da Saúde e da Vida da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da mesma instituição.

Depois de esclarecidos sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, os participantes que concordarem em participar deverão ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

3.2 Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, comparativo e cego.

3.3 Amostra

Serão selecionados 40 participantes de ambos os sexos, de cor branca, com idade mínima de 30 anos, diagnosticados com queilose actínica em lábio inferior por meio de exame clínico. Esta lesão caracteriza-se pela presença discromia labial (alterações na coloração do lábio), áreas ressecadas e descamativas, erosões, ulcerações, áreas leucoplásicas e perda da junção mucocutânea labial. De acordo com estas alterações as queiloses serão classificadas em diferentes graus, adaptados do estudo de Lima et al.⁹

- Grau I - presença de áreas discrômicas e/ou perda da delimitação entre vermelhão labial e pele adjacente;
- Grau II – presença de áreas discrômicas e/ou perda da delimitação entre vermelhão labial e pele adjacente associadas com áreas de ressecamento e descamação;
- Grau III – presença de placas esbranquiçadas delgadas e de superfície lisa, associadas ou não às alterações presentes na queilose grau II;
- Grau IV – presença de placas esbranquiçadas espessas e de superfície rugosa e/ou erosões e úlceras, associadas ou não às alterações presentes na queilose grau II.

Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O processo de randomização será realizado a partir da plataforma Research Randomizer, disponível através do site: www.randomizer.org.

1. **Grupo Terapia com creme de Fludroxycortida 0,125 mg/g (Drenison®):** 20 participantes tratados por meio de aplicação tópica de creme de fludroxycortida.
2. **Grupo Terapia com creme de Imiquimod (GI):** 20 participantes tratados por meio de aplicação tópica de creme de Imiquimod.

O tamanho da amostra foi baseado em estudos prévios em que participantes com queilose actínica foram tratados com Fludroxycortida 0,125 mg/g (Drenison®) e Imiquimod 5%.^{17,18}

3.3.1 Critérios de Inclusão

Serão incluídos para participar do estudo indivíduos:

- Com queilose actínica classificada em graus III ou IV, conforme descrito previamente.
- Com idade superior a 30 anos.
- Da raça branca.

3.3.2 Critérios de Exclusão

Serão excluídos do estudo os participantes que:

- Apresentem outras lesões em vermelhão labial além da queilose solar.
- Apresentem imunossupressão tais como transplantados ou infectados por HIV.
- Tenham realizado algum tipo de tratamento para queilose actínica nos últimos seis meses (exceto com filtro solar e hidratantes labiais).
- Apresentem alergia conhecida ao imiquimod.
- Apresentem alergia conhecida a fludroxicortida.
- Estiverem gestantes ou lactentes.
- Apresentem suspeita de malignidade e, após a biópsia parcial, recebam o diagnóstico histopatológico de carcinoma *in situ* ou carcinoma de células escamosas invasivo.
- Apresentem histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço.
- Apresentem qualquer condição que possa comprometer a sua colaboração no estudo.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Anamnese e Exame Físico

Durante a anamnese serão registados em ficha individual os dados de identificação do paciente, profissão, história médica, uso de medicamentos, antecedentes familiares, hábitos de tabagismo e etilismo e histórico de exposição solar (APÊNDICE B).

Será realizado exame físico extrabucal e intrabucal. Os participantes de ambos os grupos da pesquisa receberão instruções para o uso diário de filtro solar labial (FPS 30) e para evitar exposição excessiva ao sol. Além disso, serão recomendados a evitar o consumo de tabaco e de álcool. Esses pacientes serão acompanhados periodicamente no Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da PUCRS.

Será realizada fotografia digital padronizada para registro das alterações labiais. A cabeça do paciente deve estar posicionada de forma que o plano horizontal de Frankfurt esteja paralelo ao solo e às margens da fotografia, o plano sagital mediano deve estar perpendicular ao solo e paralelo às margens verticais da fotografia. As fotos deverão ser realizadas na horizontal e devem incluir apenas o lábio superior e inferior do paciente centralizados na imagem. A boca deve estar levemente fechada em repouso, sem que haja máxima intercuspidação dentária. A luz deverá ser natural e sem *flash*. Para melhorar a visualização das lesões poderá ser utilizado um rolo de algodão, interposto entre os dentes inferiores e a mucosa labial.

3.4.2 Biópsia Incisional e Manejo dos Pacientes

Nos casos em que houver suspeita clínica de malignidade, a biópsia incisional será realizada. Se o diagnóstico histopatológico for de carcinoma *in situ* ou carcinoma de células escamosas invasivo, o participante será excluído da amostra e encaminhado para tratamento, o que faz parte da rotina assistencial do Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Se ao final do estudo for confirmada a maior eficácia de uma abordagem terapêutica em relação à outra, os pacientes que tiverem participado da pesquisa no grupo com menor eficácia, serão submetidos ao tratamento com a terapia realizada no outro grupo, se assim desejarem.

Caso ao final da terapia não haja resolução clínica do quadro e os participantes permanecerem com queilites actínicas graus III e IV, a biópsia incisional ou excisão cirúrgica das lesões persistentes poderá ser realizada. Após o término da pesquisa, todos os pacientes seguirão em acompanhamento no referido Serviço de Estomatologia.

3.4.3 Terapia com os cremes de Fludroxycortida ou Imiquimod

Todos os produtos utilizados pelos participantes durante o período de tratamento serão fornecidos gratuitamente pelo pesquisador. A fludroxycortida (Drenison®) será utilizada na forma de creme, na concentração de 0,125 mg/g, três vezes ao dia durante o período de seis semanas. Os pacientes serão instruídos a evitar a exposição direta ao sol após a administração, não comer ou beber por uma

hora após a aplicação do fármaco e utilizar protetor solar labial (FPS 30) no decorrer do dia.

Os participantes do grupo imiquimod serão orientados a realizar aplicação tópica de uma fina camada de creme de imiquimod 5% uma vez ao dia, três dias na semana (segunda, quarta, sexta-feira), por seis semanas. Os pacientes serão instruídos a evitar a exposição direta ao sol após a administração, não comer ou beber por uma hora após a aplicação do fármaco e utilizar protetor solar labial (FPS 30) no decorrer do dia.

Os participantes de ambos os grupos serão examinados nos dias 0, 7, 15, 45, 60, 90, 120 e 180 do estudo. Em cada consulta novo registro fotográfico das lesões será realizado.

Para avaliar os efeitos adversos será utilizada uma escala quantitativa descrita por Rosen et al.¹⁹ Seis reações são observadas nessa escala: eritema, descamação, formação de crostas, edema, vesiculação/pustulação e erosão/ulceração. As reações adversas locais serão identificadas e alocadas de acordo com a gravidade em uma escala numérica de 0 a 4.¹⁹

Para avaliação da tolerabilidade e satisfação do paciente às substâncias, será aplicado ao final do tratamento um questionário de três perguntas. Os escores das duas respostas relacionadas à satisfação do paciente serão somados e se estabelecerá a seguinte classificação: escores de 0 a 8 corresponderão a um baixo grau de satisfação, escores de 9 a 15 a um grau intermediário e escores de 16 a 20 a uma boa aceitação ao tratamento proposto. O escore da resposta referente à tolerabilidade do paciente, que questiona se o produto causa irritação nos lábios será classificado da seguinte forma: de 0 a 3 uma baixa tolerabilidade, de 4 a 7,

tolerabilidade intermediária e de 8 a 10, boa tolerabilidade ao tratamento (APÊNDICE C).

3.5 Análise dos Dados

Um pesquisador previamente calibrado avaliará de forma cegada as imagens fotográficas de antes do tratamento (dia 0), ao término do tratamento (45 dias), 90 e 180 dias após o início do estudo e atribuirá uma classificação referente ao grau clínico da doença (Grau I, Grau II, Grau III e Grau IV). Além disso, uma pontuação referente à melhora/piora clínica do lábio após o tratamento será estabelecida pelo pesquisador de acordo com os seguintes critérios:

- 1 - Melhora completa (ausência de sinais clínicos da doença);
- 2 - Melhora parcial;
- 3 - Sem alteração;
- 4 - Agravamento da apresentação clínica.

Nas avaliações de 90 e 180 dias, quando o tratamento já estiver finalizado, serão avaliadas possíveis recidivas, podendo assim estimar-se a durabilidade do efeito terapêutico.

Para a comparação dos escores clínicos de classificação da queilose entre os grupos, bem como de sua melhora após o tratamento serão aplicados os testes de Wilcoxon e Mann Whitney. Para a comparação dos resultados de satisfação dos pacientes ao tratamento será utilizado o teste t de Student. Para análise estatística serão utilizados os *softwares* SPSS 17.0 e R 3.5.1 ou superior. Serão considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

4 RELEVÂNCIA DA PESQUISA

O estudo propõe duas formas de abordagem terapêutica para pacientes que apresentam queilose actínica, uma condição potencialmente maligna do vermelhão labial. De acordo com os resultados obtidos é possível que ambos os tratamentos possam contribuir no manejo dessas lesões, impedindo sua progressão ao carcinoma de células escamosas do vermelhão labial, além de preservar e manter a estética dessa região anatômica.

5 ORÇAMENTO

Item	Especificações	Quant.	Unidade	Valor Unitário	Valor Total
1	Fludroxycortida Creme (Drenison®)	60	0,125 mg/g	R\$ 30,00	R\$ 1800,00
2	Creme de Imiquimod	180	50 g	R\$ 20,00	R\$ 3600,00
3	Filtro Solar Labial – FPS 30	24	5 g	R\$ 15,00	R\$ 360,00
TOTAL					R\$ 5700,00

Os custos da pesquisa serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Prof.^a Dr.^a Fernanda Gonçalves Salum
Pesquisador responsável

Maiara Jochims Fumagalli
Pesquisador associado

REFERÊNCIAS

1. Chaves YN, Torezan LA, Louren SV, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33:14-21.
2. Lopes MLDS, Silva Júnior FL, Lima KC, Oliveira PT, Silveira EJD. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):347-50.
3. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. *Br J Dermatol*. 2015;173,184-91.
4. Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:181-6
5. Ribeiro CF, Souza FHM, Jordão JM, Haendchen LC, Mesquita L, Schmitt JV, Faucz LL. Photodynamic therapy in actinic cheilitis: clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):418-23.
6. Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller, L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. *Eur J Dent*. 2011;5(1):101-6.
7. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent*. 2018;4:e12343.
8. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-6.
9. Lima GS, Silva GF, Gomes APN, Araújo LMA, Salum FG. Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci*. 2010;18(5):533-7.
10. Abyaneh MAY, Falto-Aizpurua L, Griffith RD, Nouri K. Photodynamic therapy for actinic cheilitis: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2015;41(2):189-98.
11. Gonzaga AKG, da Silveira EJD, de Medeiros AMC, de Oliveira PT, Queiroz LMG. Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. *Clin Oral Invest*. 2018;22:1319-25.
12. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi, AC. *Patologia oral e maxillofacial*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
13. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018;1-8.

14. McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48(6):473-6
15. Sotiriou E, Lallas A, Goussi C, Apalla Z, Trigoni A, Chovarda E, Ioannides D. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a 12-month follow-up study. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):888-92
16. Grossberg AL, Gaspari AA. Topical Antineoplastic Agents in the Treatment of Mucocutaneous Diseases. *Curr Probl Dermatol*. 2011;40:71-82
17. Husein-ElAhmed H, Almazan-Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Mar;44(2):231-234.
18. Bezerra HIO, Gonzaga AKG, Silveira EJD, Oliveira PT, Medeiros AMC. Fludroxycortide cream as an alternative therapy for actinic cheilitis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(10):3925-3931.
19. Rosen R, Marmur E, Anderson L, Welburn P, Katsamas J. A new, objective, quantitative scale for measuring local skin responses following topical actinic keratosis therapy with ingenol mebutate. *Dermatol Ther*. 2014;4(2):207-19.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nós, Maiara Jochims Fumagalli e Fernanda Gonçalves Salum, responsáveis pela pesquisa, EFEITO DOS CREMES DE FLUDROXICORTIDA E IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DA QUEILOSE ACTÍNICA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, estamos fazendo um convite para você participar como voluntário nesse estudo.

Esta pesquisa pretende avaliar clinicamente o efeito da aplicação tópica dos cremes de fludroxycortida e imiquimod no tratamento da queilose actínica, uma lesão que ocorre na parte externa dos lábios e é causada pela exposição solar ao longo da vida.

Acreditamos que ela seja importante porque a queilose actínica é classificada como uma lesão cancerizável, por isso seu tratamento é fundamental.

Para sua realização você será designado, de forma aleatória e receber um dos tratamentos descritos a seguir:

- **Fludroxycortida (Drenison®)** será utilizada na concentração de 0,125 mg/g, três vezes ao dia durante o período de seis semanas. Os pacientes serão instruídos a evitar a exposição direta ao sol após a administração, não comer ou beber por uma hora após a aplicação e utilizar protetor solar labial (FPS 30) no decorrer do dia. Ao final do tratamento você responderá um questionário para avaliar a sua satisfação com o tratamento. Alguns efeitos colaterais podem ocorrer com essa medicação, tais como: irritação local, eritema (coloração avermelhada do lábio) e edema (aumento de volume ou inchaço).

- **Imiquimod** será utilizado através de aplicação tópica de uma fina camada do creme de imiquimod 5% uma vez ao dia por três dias na semana (segunda, quarta, sexta-feira) por seis semanas. Os pacientes serão instruídos a evitar a exposição direta ao sol após a administração, não comer ou beber por uma hora após a aplicação do fármaco e utilizar protetor solar labial (FPS 30) no decorrer do dia. São esperados alguns efeitos adversos com o uso dessa medicação, tais como: eritema (lábio poderá ficar avermelhado), descamação, formação de crostas, edema (aumento de volume ou inchaço), vesiculação (formação de vesículas) e ulceração (formação de feridas). Os efeitos adversos, quando observados, duram no máximo 7 dias.

Você deverá comparecer às consultas de retorno, que serão realizadas em 0, 7, 15, 45, 60, 90, 120 e 180 dias após o início do tratamento. Em cada consulta será realizado exame do seu lábio e será tirada uma fotografia para podermos comparar a evolução do caso.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: ambos os tratamentos podem resultar em efeitos colaterais tais como: eritema (lábio poderá ficar avermelhado), descamação, formação de crostas, edema (aumento de volume ou inchaço), vesiculação (formação de vesículas) e ulceração (formação de feridas). Você tem o direito de pedir uma indenização por qualquer dano que comprovadamente, resulte da sua participação no estudo.

Os benefícios que esperamos do estudo em ambos tratamentos é a melhora do quadro clínico ou a remissão total das lesões, se forem utilizados corretamente. Todas as substâncias necessárias para o tratamento serão fornecidas aos participantes de forma gratuita. Se ao final do estudo, um dos tratamentos fornecer resultados clínicos superiores ao outro, os pacientes que tiverem participado da pesquisa no grupo com a menor eficácia, serão tratados com a terapia mais efetiva, se assim desejarem.

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, existem outros tipos de tratamento indicados para o seu caso.

Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de esclarecer qualquer dúvida ou pedir qualquer informação sobre o estudo, bastando para isso entrar em contato com Maiara Jochims Fumagalli, no telefone (51) 999780226, ou Fernanda Salum, no telefone (51) 981829945 a qualquer hora.

Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa você terá direito à assistência gratuita que será prestada pelos pesquisadores, no serviço de Estomatologia Clínica no Hospital São Lucas da PUCRS.

Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação, pela sua decisão.

Se por algum motivo você tiver despesas decorrentes da sua participação neste estudo com transporte e/ou alimentação, você será reembolsado adequadamente pelos pesquisadores.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Caso você tenha qualquer dúvida quanto aos seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEP-PUCRS) em (51) 33203345, Av. Ipiranga, 6681/prédio 50 sala 703, CEP: 90619-900, Bairro Partenon, Porto Alegre – RS, e-mail: cep@pucrs.br, de segunda a sexta-feira das 8h às 12h e das 13h30 às 17h. O Comitê de Ética é um órgão independente constituído de profissionais das diferentes áreas do conhecimento e membros da comunidade. Sua responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes por meio da revisão e da aprovação do estudo, entre outras ações.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Participante

Ao assinar este termo de consentimento, você não abre mão de nenhum direito legal que teria de outra forma.

Não assine este termo de consentimento a menos que tenha tido a oportunidade de fazer perguntas e tenha recebido respostas satisfatórias para todas as suas dúvidas.

Se você concordar em participar deste estudo, você rubricará todas as páginas e assinará e datará duas vias originais deste termo de consentimento. Você receberá uma das vias para seus registros e a outra será arquivada pelo responsável pelo estudo.

Eu, _____
após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar com o pesquisador responsável, para esclarecer todas as minhas dúvidas, acredito estar suficientemente informado, ficando claro para mim que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e esclarecimentos sempre que desejar.

Diante do exposto expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo, autorizando o uso, compartilhamento e publicação dos meus dados e informações de natureza pessoal para essa finalidade específica.

Assinatura do participante da pesquisa ou de seu representante legal

Assinatura de uma testemunha

DECLARAÇÃO DO PROFISSIONAL QUE OBTVEU O CONSENTIMENTO

Expliquei integralmente este estudo clínico ao participante ou ao seu cuidador. Na minha opinião e na opinião do participante e do cuidador, houve acesso suficiente às informações, incluindo riscos e benefícios, para que uma decisão consciente seja tomada.

Data: _____

Assinatura do Investigador

Nome do Investigador (letras de forma)

APÊNDICE B**FICHA DE EXAME DOS PACIENTES****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: _____

Raça: _____ Sexo: _____ Profissão: _____

Telefones: _____ Data de nascimento: __ __ / __ __ /19 __ __

ANAMNESE:

1. História Médica:

2. Medicamentos que faz uso continuamente:

3. Tabagista () Sim () Não

4. Etilista () Sim () Não

5. Hábito de tomar Chimarrão () Sim () Não

6. Histórico de exposição solar () Sim () Não

EXAME FÍSICO:

1. Alterações no vermelhão labial:

2. Classificação clínica da lesão: () Grau I () Grau II () Grau III () Grau IV

ACOMPANHAMENTO:

- 60 DIAS:

1. Classificação clínica da lesão: () Grau I () Grau II () Grau III () Grau IV

- 180 DIAS:

1. Classificação clínica da lesão: () Grau I () Grau II () Grau III () Grau IV

2. Avaliação da tolerabilidade e satisfação do paciente conforme questionário:

() 0 a 9, baixo grau de satisfação;

() 10 à 19, grau intermediário;

() 20 à 30, boa aceitação do paciente ao tratamento proposto.

3. Análise clínica final:

1 () Melhora completa (ausência de sinais clínicos da doença);

2 () Melhora parcial (alteração para um grau menos avançado da doença);

3 () Sem alteração;

4 () Agravamento da apresentação clínica (alteração clínica para um grau mais avançado da doença).

APÊNDICE C

AVALIAÇÃO DA TOLERABILIDADE DOS PACIENTES PARA O TRATAMENTO

Marque o questionário abaixo com pontuação de 0 à 10 considerando:

0 = Nota mínima de concordância com a afirmação

10 = Nota máxima de concordância com a afirmação

QUESTIONÁRIO:

1. As minhas lesões labiais melhoraram com este produto:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Mínima
Concordância

Máxima
Concordância

2. Este produto não causa irritação nos lábios:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Mínima
Concordância

Máxima
Concordância

3. Estou satisfeito com este produto:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Mínima
Concordância

Máxima
Concordância