

Nova modalidade no tratamento do carcinoma basocelular periocular: Imiquimode

New approach to periocular basal cell carcinoma treatment: imiquimod

Erick Marcet Santiago de Macedo¹, Rachel Camargo Carneiro², Suzana Matayoshi³

RESUMO

O carcinoma basocelular é a neoplasia mais comum da região periocular, sendo responsável por 90% dos tumores palpebrais. Sua incidência vem aumentando significativamente nos últimos anos. Embora de crescimento lento e raramente resultando em metástases, sua extensão e localização oferecem grandes dificuldades terapêuticas, quando envolve a região periocular. O tratamento cirúrgico é o de escolha para a região periocular, entretanto, novas modalidades de terapia têm sido propostas. As técnicas cirúrgicas reparadoras podem comprometer tanto a função palpebral (proteção ocular) como a estética da região. Atualmente, se destaca uma nova forma de abordagem clínica, os imunomoduladores tópicos. O Imiquimode creme 5% é o principal representante dessa nova classe de medicamentos, tendo sido amplamente estudado recentemente e tendo apresentado alto índice de eficácia no tratamento do carcinoma basocelular. A presente revisão tem, portanto a finalidade de realizar uma análise sistemática da literatura relevante em busca de artigos e trabalhos que comprovem a eficácia da utilização do imiquimode 5% creme no tratamento do carcinoma basocelular periocular.

Descritores: Carcinoma basocelular/quimioterapia; Antineoplásicos/uso terapêutico; Fatores imunológicos; Neoplasias palpebrais/patologia; Literatura de revisão

¹Estagiário do Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil;

²Estagiária do Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil;

³Doutor, Médico Assistente e Chefe do Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Trabalho realizado no Setor de Plástica Ocular da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Recebido para publicação em: 15/07/2007 - Aceito para publicação em 26/10/2007

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular é a neoplasia mais comum da região periocular, sendo responsável por 90% dos tumores palpebrais. Acomete em ordem de frequência mais comumente à pálpebra inferior com aproximadamente 67%, seguido do canto medial com 10%; pálpebra superior e canto lateral.⁽¹⁻²⁾

Sua incidência vem aumentando significativamente nos últimos anos. Os fatores de risco incluem fototipo 1 (classificação de Fitzpatrick); cabelo ruivo ou loiro; olhos azuis ou verdes; sardas; exposição à radiação ultravioleta ao longo da vida; historia familiar de câncer de pele e ingestão de arsênio.⁽³⁻⁴⁾

Embora de crescimento lento e raramente leve a metástases, sua extensão e localização oferecem grandes dificuldades terapêuticas, quando envolve a região periocular. As técnicas cirúrgicas reparadoras podem comprometer tanto a função palpebral (proteção ocular) como a estética da região.

O tratamento cirúrgico é o de escolha para a região periocular, entretanto, novas modalidades de terapia têm sido propostas como radioterapia, terapia fotodinâmica, cirurgia micrográfica de mohs, eletrodissecção, curetagem, 5-fluoracil tópico e interferon intralesional.⁽⁵⁾

Os imunomoduladores tópicos tem se destacado como nova forma de tratamento clínico conservador. O Imiquimode creme 5% é o principal representante dessa nova classe de medicamentos, tem sido amplamente estudado e apresentou alto índice de eficácia no tratamento do carcinoma basocelular.⁽⁵⁻⁷⁾

O presente estudo tem, portanto, a finalidade de realizar uma análise sistemática da literatura em busca de artigos e trabalhos que comprovem a aplicabilidade do imiquimode creme 5% no carcinoma basocelular periocular.

Estrutura

O imiquimode 5% creme é uma imidazoquinolina amina cuja estrutura química (1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolina 4 amina)⁽⁸⁾ e fórmula molecular C₁₄H₁₆N₄. É o primeiro membro da família das imidazoquinolinas (Figura 1).

Indicações

Em 1997, o imiquimode 5% creme foi aprovado pelo "Food and Drug Administration" (FDA) para uso tópico no tratamento de verrugas externas genitais e perianais⁽⁹⁻¹¹⁾.

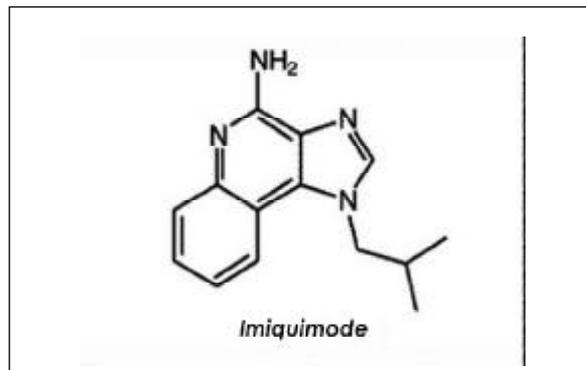


Figura 1: Molécula de Imiquimode

Em 2004, o FDA liberou para uso tópico no tratamento do CBC superficial, baseando-se em dois estudos clínicos duplo cego, veículo controlado, com 364 indivíduos que comprovou sua eficácia⁽⁵⁻⁷⁾.

Trabalhos similares também demonstraram sucesso no tratamento do lentigo maligno⁽¹²⁾; neoplasia intraepilelial, incluindo a doença de Bowen⁽¹³⁾; xeroderma pigmentoso⁽¹⁴⁾; doença de Paget extramamária⁽¹⁵⁾; ceratose actínica⁽⁸⁾ e no molusco contagioso⁽¹⁰⁾. Estudos recentes recomendam também o uso para o CBC nodular⁽⁵⁾. A figura 2 ilustra o caso de três lesões de CBC nodular periocular, confirmados com biópsia, antes e após 12 semanas de tratamento com Imiquimode.

Existem restrições para o seu uso na área periocular, porém na literatura alguns estudos vêm contradizendo tal posição. Choontanom et al. utilizou o medicamento em cinco pacientes com CBC nodular periocular, confirmados histologicamente e que se recusavam a fazer o tratamento cirúrgico. Foi aplicado em lesões que tinham diâmetro médio de 10mm e envolveram a pálpebra inferior com uma distância de 1cm da



Figura 2: Três lesões de CBC nodular antes (A e B-setas vermelhas) e após 12 semanas de tratamento com Imiquimode (C e D)

margem palpebral⁽⁵⁾.

Blasi et al. aplicou o imiquimode creme 5% em dois pacientes que também apresentavam CBC nodular, sendo que a margem palpebral estava acometida em um dos casos⁽¹⁰⁾.

Salomon et al. utilizou a medicação em quatro pacientes com CBC nodular e associando creme oftálmico no fórnice para proteção da superfície ocular⁽¹⁾.

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação do Imiquimode ainda é obscuro, porém duas ações foram reconhecidas, a imunomoduladora e a pró-apoptótica.

É capaz de atuar como imunomodulador, pelo menos em parte, se ligando aos receptores TLR-7 das células dendríticas. Dessa interação resulta a transcrição e liberação de múltiplas citocinas pró-inflamatórias locais (Figura 3). Esse tipo de resposta imune inata é suficiente para induzir também uma resposta imune celular contra as células tumorais (Figura 4).

Sua ação pró-apoptótica foi demonstrada recentemente, tanto in vivo quanto in vitro, consistindo na ativação da caspase, via Bcl-2, porém independe de receptores de membrana⁽¹⁶⁾ (Figura 5).

Imunomodulador

A resposta imune inata depende dos receptores específicos conhecido como “Toll Like Receptor’s” ou TLR’s. Sua função é de se ligar a um produto microbiano específico, resultando na transcrição de múltiplos genes pró-inflamatórios.

Nos seres humanos existem pelo menos onze diferentes tipos de TLR’s e cada um parece reconhecer um patógeno específico ou um grupo deles. Como exemplo temos o TLR-4 e o TLR-2, um capaz de reconhecer os lipossacarídeos das bactérias e o outro um dos componentes da parede celular das micobactérias⁽¹¹⁾.

O Imiquimode parece interagir com um desses receptores, o TLR-7, cujo ligante microbiano ainda permanece desconhecido. Esse receptor é predominantemente encontrado no pulmão; placenta; baço e células imune, incluindo as células dendríticas da pele e células B. Acredita-se que o TLR-7 seja expresso nas duas principais classes de células dendríticas: plasmocitóides (pDCS) e mielóides (mDCA)⁽¹¹⁾.

Na pele inflamada as células dendríticas estão constantemente à procura de patógenos. Quando imaturas podem internalizar fragmentos do patógeno e como consequência migrar da pele até os vasos linfáticos aferentes e destes aos linfonodos. Durante a jornada se tornam maduras, podendo agora interagir com células T

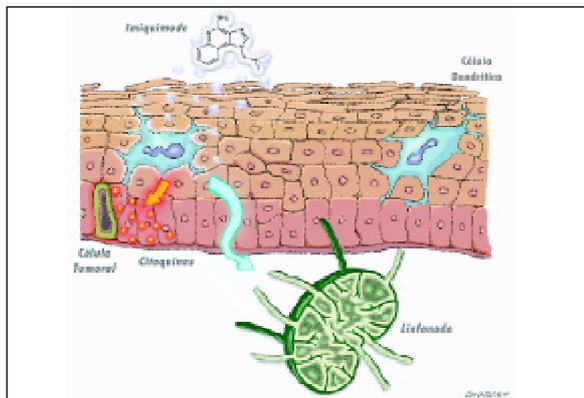


Figura 3: Ativação das células dendríticas pelo Imiquimode

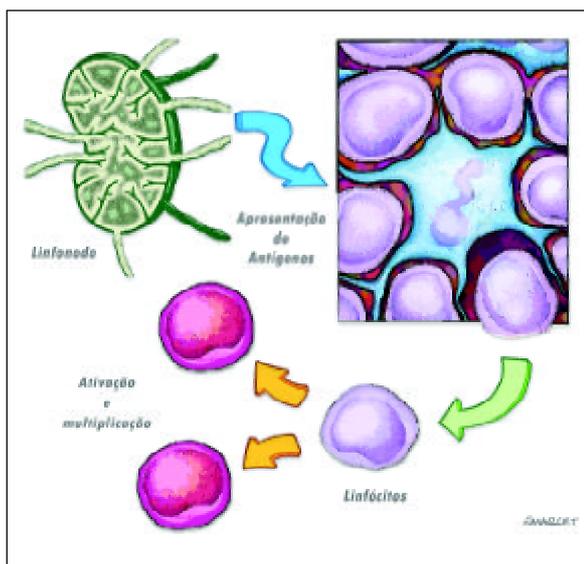


Figura 4: Apresentação de antígenos tumorais pela célula dendrítica

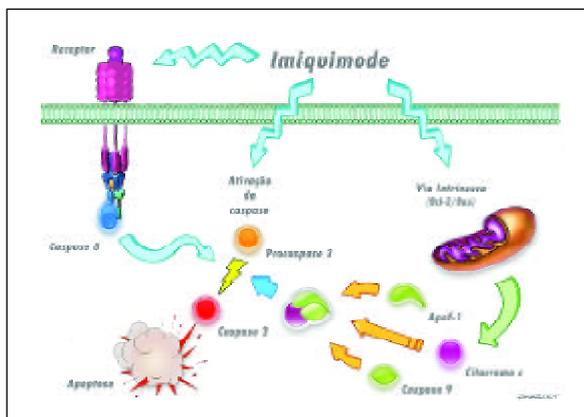
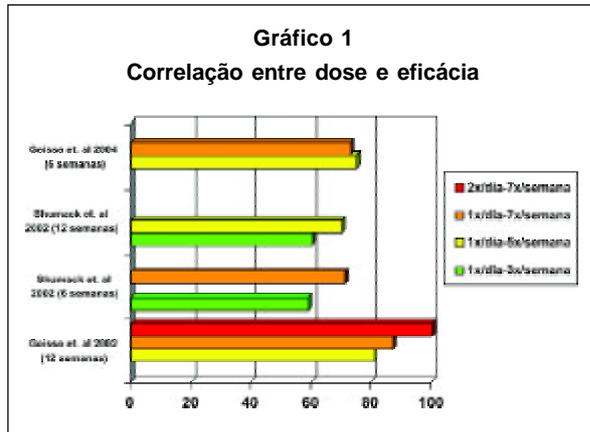


Figura 5: Prováveis vias de indução da apoptose



e induzir uma resposta imune celular a esses fragmentos (Figuras 3 e 4).

A ativação do TLR-7 leva ao aumento da expressão de moléculas co-estimulatórias (CD40; CD80 e CD86), assim como do nível de MHC1 e MHC2 (moléculas do complexo maior de histocompatibilidade)⁽¹¹⁾. Essas quando ligadas a peptídeos do antígeno participam na ativação da célula T pela célula dendrítica madura. Tal fato sugere que uma importante ação do imiquimode é o aumento da eficiência na apresentação de antígeno pela célula dendrítica (Figura 4).

A resposta T pode ser polarizada em inflamatória (Th1) ou humoral (Th2), dependendo do tipo de citocina liberada pela célula dendrítica. Th1 citocinas como interferon γ ; TNF- α e TNF- β induzem inflamação, ativação de macrófagos e imunidade celular. Em contrapartida Th2 citocinas como IL4; IL5; IL10 e IL13 induzem resposta humoral, ativação de eosinófilos e geralmente inibem a imunidade celular⁽¹¹⁾.

O Imiquimode induz as células dendríticas mielóide e plasmocitóide a elaborar IL-12 e interferon α respectivamente. Tais citocinas auxiliam na polarização da resposta imune inflamatória (Th1)⁽¹¹⁾.

A resposta Th1 ou inflamatória parece ser especialmente importante no controle da infecção microbiana e mediadora da resposta imune contra vírus e tumores.

Assim é possível concluir que a estimulação de receptores TLR-7 serve de ponte ou ligação entre a resposta imune inata e a adquirida (celular), de um lado a inflamação local produzida pelas citocinas (Figura 3) e do outro a migração e apresentação de antígenos as células T (Figura 4)^(11,16).

Pró-apoptótico

A apoptose é a morte celular programada, um processo fisiológico pelo qual as células não viáveis são

eliminadas. É responsável pela regulação da população de células do tecido e seu controle depende da participação de alguns genes e proteínas. Ao mesmo tempo, a maioria dos genes envolvidos participa também no mecanismo de regulação do ciclo celular e a sua alteração parece levar a carcinogênese⁽¹⁷⁾.

O índice de apoptose para o CBC é maior do que o da pele normal, esse fato justifica o crescimento lento desse tipo de tumor. CBC's agressivos apresentam maiores índices de proliferação e apoptose do que os não agressivos.

Existem 3 moléculas envolvidas na apoptose induzida pelo Imiquimode (Bcl, Bax e caspase 3).

1) *Bcl-2*: Uma proteína antiapoptótica que protege a viabilidade da célula, entretanto sem promover sua proliferação. Na epiderme normal a expressão Bcl-2 está confinada a camada de células basais e parece proteger essas células da apoptose⁽¹⁶⁾. Trabalhos demonstraram que o aumento da regulação dessa proteína parece ser crítico para o desenvolvimento do carcinoma basocelular. Sua alta expressão está associada com tumores de comportamento menos agressivo, por outro lado, a perda da expressão da proteína Bcl-2 resulta em subtipos agressivos e infiltrativos de CBC.

2) *Bax (Bcl-2 associated x protein)*: Um membro da família Bcl-2, porém um indutor da apoptose. A proteína pró-apoptótica Bax é expressa em baixos níveis nos queratinócitos basais, porém está aumentada nas camadas superiores da epiderme^(18,22).

3) *Caspase-3*: Pertence à família das cisteíno proteases (caspases) e quando ativada inicia a cascata da apoptose. Sua ativação resulta da sinalização celular promovida pelos receptores de morte celular ou diretamente do stress metabólico, via intrínseca. Está presente nos queratinócitos da epiderme e de anexos, e é expressa no carcinoma de células escamosas, assim como no CBC^(18,23).

As duas principais vias pelas quais as drogas citotóxicas induzem a apoptose já foram delineadas. Uma envolve a ativação de receptores de morte celular ligados à membrana (*membran-bound death receptors*), a outra dependente da liberação direta do citocromo C mitocondrial e ambas levam a subseqüente morte celular⁽¹⁶⁾.

Existem três principais hipóteses para explicar o mecanismo molecular pelo qual o imiquimode induziria a apoptose das células tumorais (Figura 5). Na primeira atuaria diretamente nos receptores de morte celular ligado a membrana, iniciando a cascata que levaria a apoptose. Na segunda penetraria a membrana celular atuando mais à frente na cascata de eventos que leva a apoptose, sendo independente dos receptores⁽¹⁶⁾. Na terceira também independe dos receptores, porém

agora atuaria em uma via intrínseca dependente da liberação de citocromo C mitocondrial⁽¹⁶⁾.

O bloqueio da função dos diversos receptores de morte celular, expresso pelas diferentes linhas de células tumorais não é capaz de afetar a ação pró-apoptótica do imiquimode. Por outro lado, uma inibição das caspases bloqueia sua ação, em especial as caspases 3, 8, 9, 10. A caspase-3 é o evento final da cascata capaz de levar a apoptose e a caspase-9 pertence a via intrínseca dependente da liberação de citocromo C pela mitocôndria, via BCL-2⁽¹⁶⁾ (Figura 5). Assim foi possível concluir que o imiquimode atua independentemente dos receptores de membrana e através da via intrínseca das caspases.

Imiquimode ativa a via intrínseca (mitocôndria) alterando a proporção Bcl-2/Bax. Tal fato, parece justificar sua ação maior em tumores pouco agressivos, aonde há um aumento da expressão dessas proteínas e menor em tumores agressivos já que não há sua expressão.

Regime terapêutico e eficácia

A maneira ideal para aplicação do imiquimode ainda permanece indefinida. Alguns fatores como concentração, frequência e duração da aplicação parecem ser importantes no curso do tratamento.

Quanto maior a frequência de uso da medicação maior a chance de cura, porém maiores também são os efeitos adversos. Os fenômenos inflamatórios locais seriam os responsáveis pelo desaparecimento das células tumorais e a erosão da lesão, o principal sinal de evolução para cura⁽²⁴⁾.

Todos os estudos analisados apresentaram a mesma concentração e veículo. Os fabricantes revelam que cada sachê contém 250mg de imiquimode 5% creme (12,5mg de imiquimode) e seria suficiente para aplicar em uma área de 20cm² ⁽²⁴⁾. A frequência de aplicação foi muito variável (Gráfico 1).

Shumack et al. obteve índice de cura de 71%, com aplicação 1x dia – 7x semana durante seis semanas ⁽²⁵⁾.

Geisse et al. obteve 87,1% de cura quando utilizou 1x dia – 7x semana e 100% quando aplicou 2x dia – 7x semana ambos durante 12 semanas. O mesmo autor, em um estudo randomizado fase III, aplicou o imiquimode durante seis semanas e obteve índice de cura de 75%, 5x semana e 73% 7x semana^(6,22).

A recomendação do FDA⁽²⁶⁾ e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária é 1x dia, 5x semana por 6 semanas.

O estudo realizado por Choontanom et al. no tratamento do CBC palpebral, utilizou o esquema de aplicação 1x dia, 5x semana durante 6 semanas, em 5 pacientes. Em um dos pacientes, a resposta ao tratamento

não foi satisfatória após duas semanas, sendo indicado cirurgia. O creme foi aplicado com cotonetes e os pacientes instruídos a lavar os olhos, caso ocorresse contato acidental com a conjuntiva⁽⁵⁾.

Dois pacientes portadores CBC nodular foram estudados por Blasi et al. A margem palpebral estava acometida em um dos casos. A medicação foi utilizada 1x dia, 3x semana por 8 a 12 semanas, pela manhã e após 8h de uso era recomendado lavar abundantemente a área. Nesse estudo teve remissão da lesão em ambos os casos⁽¹⁰⁾.

Leppälä, et al.⁽¹⁵⁾ aplicou a medicação em quatro pacientes, conforme o esquema utilizado por Choontanom et al.⁽⁵⁾, porém recomendou a aplicação do creme oftálmico no fórnice conjuntival, antes da aplicação do imiquimode creme. O tratamento foi satisfatório, com remissão das lesões em todos os casos^(5,15).

Contra indicações e precauções

O imiquimode está contra indicado em caso de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, portanto a medicação deve ser descontinuada se ocorrer qualquer reação.

A segurança e eficácia não foram comprovadas em pacientes imunossuprimidos, crianças menores de 12 anos, mulheres grávidas e/ou que estejam amamentando. Assim, o uso deve ser evitado nesse grupo de pacientes. Evitar o contato com os olhos.

Além disso, deve ser usado com cautela em pacientes com doenças auto-imunes ou inflamatórias pré-existent. A pele não deve possuir feridas abertas antes da aplicação.

Recomendações

- Não ocluir a área tratada e lavar a região após o período de oito horas (6–10h);
- Não expor o local tratado a luz solar;
- Reações locais intensas podem ocorrer, portanto, interrupção temporária do tratamento pode ser necessária;
- O acompanhamento médico regular é fundamental.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais mais comuns são vermelhidão; descamação; erosão da pele; escoriação e edema. Também podem ocorrer, ardor ou dor nas áreas tratadas.

Raramente, podem ocorrer reações adversas sistêmicas como cefaléia, sintomas semelhantes aos gripais, mialgia e diarreia.

Estudos realizados na área periocular recomendaram aplicação cuidadosa do produto com cotonete, evitando contato com a conjuntiva. Os efeitos colaterais observados foram ardor, ceratite puntata e hiperemia conjuntival^(5,10).

Nas lesões que acometiam a margem palpebral, o contato acidental com o olho levou a ardor, epífora, conjuntivite reacional e ceratite puntata. Esses efeitos foram temporários, desaparecendo após interrupção ou fim do tratamento. Não foi observado qualquer efeito sobre a acuidade visual.

Considerações

Imiquimode aparentemente se mostrou seguro e eficaz no tratamento do CBC periocular. Os poucos trabalhos realizados foram promissores e pode se tornar uma alternativa interessante para casos em que o paciente recusa a intervenção cirúrgica seja por motivo estético ou por contra-indicação clínica^(7,9).

Outras indicações possíveis seriam em pacientes submetidos a múltiplas cirurgias reconstrutivas como no xeroderma pigmentar; doença de Bowen e na síndrome do nevo basocelular, também conhecida como síndrome de Gorlin-Goltz.

O acompanhamento oftalmológico rigoroso se mostra necessário, quando há acometimento da margem palpebral, pois podem ocorrer reação conjuntival e ceratite. O cuidado durante a aplicação deve ser maior por parte do paciente, que deve ser orientado pelo médico^(7,9).

Estudos realizados na região periocular apresentavam amostras pequenas, não investigaram a presença de tumor remanescente ou sua taxa de recorrência, entretanto acredita-se que seja semelhante a pele de outras regiões. É possível que também não tenham revelado todas as reações sobre a pálpebra, conjuntiva e córnea.

As reações locais parecem ser importantes para a cura do tumor, em contrapartida é o principal fator limitante do seu uso nessa região⁽²⁸⁾.

Uma droga imunomoduladora capaz de substituir o tratamento cirúrgico de maneira conservadora e com resultado estético favorável parece ideal. Porém, maiores estudos são necessários para determinar a aplicabilidade na região periocular.

ABSTRACT

The basal cell carcinoma is the most common neoplasia of the periocular region, being responsible for 90% of the eyelid malignancies. There has been a significant rate of increase of the neoplasia during the last few years. Although of slow growth and rarely enticing metastases,

its extension and location offer great therapeutic difficulties when it involves the periocular region. The surgical treatment is the one currently used for the periocular region, however, new therapeutic methods have been proposed. The reparative surgical techniques might jeopardize so much the eyelid function (ocular protection) as well as the region aesthetic balance. Recently a new approach involving a clinical treatment using topics immune response modifier has been tried. Imiquimod cream 5% is the main representative of this new class of medications, it has been widely studied in the recent past and it has shown great effectiveness in the treatment of the basal cell carcinoma. The purpose of this current work is accomplishing a systematic analysis of the relevant literature that supports the use of imiquimod cream 5% in the periocular basal cell carcinoma treatment.

Keywords: Carcinoma, basal cell/drug therapy; Antineoplastic agents/therapeutic use; Immunologic factors; Eyelid neoplasms/pathology; Review literature

REFERÊNCIAS

1. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepletowski JC. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatol Surg.* 2004; 30(2 Pt 2):257-63.
2. Leibovitch I, McNab A, Sullivan T, Davis G, Selva D. Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmology.* 2005; 112(4): 717-23.
3. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ.* 2003; 327(7418): 794-8. Review.
4. Ishi LA, Pereira IC, Schellini SA, Marques MEA, Padovani CR. Carcinoma basocelular da pálpebra: fatores relacionados com a recidiva tumoral. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4): 423-30.
5. Choontanom R, Thanos S, Busse H, Stupp T. Treatment of basal cell carcinoma of the eyelids with 5% topical imiquimod: a 3-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; Mar 8 [Epub ahead of print].
6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(5):722-33.
7. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger 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.
8. Urošević M, Maier T, Benninghoff B, Slade H, Burg G, Dummer R. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol.* 2003; 139(10):1325-32. Comment in: *Arch Dermatol.* 2003; 139(10):1347-50.
9. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6(6): 554-60.
10. Blasi MA, Giammaria D, Balestrazzi E. Immunotherapy with imiquimod 5% cream for eyelid nodular basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2005; 140(6): 1136-9.

11. Hurwitz DJ, Pincus L, Kupper TS. Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol.* 2003; 139(10): 1347-50. Comment on: *Arch Dermatol.* 2003; 139(10):1325-32.
12. 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.
13. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(3):462-70.
14. Roseeuw D. The treatment of basal skin carcinomas in two sisters with xeroderma pigmentosum. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28 Suppl 1: 30-2.
15. Leppälä J, Kaarniranta K, Uusitalo H, Kontkanen M. Imiquimod in the treatment of eyelid basal cell carcinoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85(5):566-8.
16. Schön MP, Schön M. Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis.* 2004; 9(3):291-8.
17. Mirza B, De'Ambrosis B. Treatment of facial superficial basal cell carcinomas with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28 Suppl 1:16-8.
18. Sullivan TP, Dearaujo T, Vincek V, Berman B. Evaluation of superficial basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5% cream or vehicle for apoptosis and lymphocyte phenotyping. *Dermatol Surg.* 2003; 29(12):1181-6.
19. Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, Chetty R. bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2000; 27(6):283-91.
20. Tilli CM, Stavast-Koey AJ, Ramaekers FC, Neumann HA. Bax expression and growth behavior of basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2002; 29(2):79-87.
21. Crowson AN, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1996; 27(4):355-9.
22. Geisse JK, Rich P, Pandya V, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:390-398.
23. Cousin F, Baldassini S, Bourchany D, Claudy A, Kanitakis J. Expression of the pro-apoptotic caspase 3/ CPP32 in cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2000; 27(5):235-41.
24. 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.
25. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol.* 2002; 138(9): 1165-71.
26. Aldara [text on the Internet]. Saint Paul: 3M Pharmaceuticals; 2004. [cited 2007 Mai 2]. Available from: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/mar_PI/Aldara_PI.pdf
27. Vidal D, Matías-Guiu X, Alomar A. Efficacy of imiquimod for the expression of Bcl-2, Ki67, p53 and basal cell carcinoma apoptosis. *Br J Dermatol.* 2004; 151(3):656-62.
28. Festa Neto C. Tratamento tópico do carcinoma basocelular superficial e nodular pelo imiquimod creme a 5%: observação de 10 casos. *An Bras Dermatol.* 2002; 77(6): 693-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:**Av. Higienópolis 870 Apto. 73 - Higienópolis****CEP 01238-000 - São Paulo - SP****Email:erickmarcet@yahoo.com.br**