

Comparação entre imiquimode 5% creme e peeling químico com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35% no tratamento do campo cancerizável da face

Comparison between 5% imiquimod cream and Jessner's solution with 35% trichloroacetic acid chemical peel in the treatment of the facial field cancerization

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191141342>

RESUMO

Introdução: O carcinoma espinocelular cutâneo pode originar-se de lesões pré-malignas, sendo a queratose actínica (QA) a mais frequente. O campo cancerizável é definido como área de pele aparentemente sã, porém com fotodano importante, em torno das lesões de QA. Neste estudo, comparamos o imiquimode, um imunomodulador com mecanismo de ação desconhecido, com o peeling médio combinado com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35%.

Objetivo: Comparar eficácia/aceitabilidade dos dois métodos no tratamento do campo cancerizável da face.

Métodos: Selecionaram-se dez pacientes que foram submetidos às duas formas de tratamento: em uma hemiface, foi orientado o uso de imiquimode creme 5%, tres vezes por semana, durante quatro semanas; na outra, foi realizado o peeling médio combinado com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35%. Os pacientes foram avaliados 30 dias após o final do tratamento através da contagem das QAs, registrando-se também o grau de satisfação dos pacientes e os efeitos adversos com as duas modalidades de tratamento.

Resultados: O tratamento com imiquimode levou à resolução de 51,8% das QAs e melanoses em conjunto e 72,8% quando avaliadas apenas as QAs. O peeling tratou 74,9% de QAs e melanoses e 79,1% das QAs. Todos os pacientes se sentiram, de alguma forma, satisfeitos com as duas formas de tratamento, sendo maior satisfação com o peeling.

Conclusão: As duas modalidades foram efetivas, mas o peeling foi mais eficaz e de mais fácil aplicação, entretanto com efeitos colaterais mais intensos.

Palavras-chave: Neoplasias cutâneas; Abrasão química; Ceratose actínica

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous squamous cell carcinoma may originate from premalignant lesions, with actinic keratosis (AK) being the most frequent. The field cancerization is defined as an area of apparently healthy skin, but with important photodamage around the AK lesions. In this study, we compared imiquimod, an immunomodulator, to a medium-strength chemical peel, with Jessner's solution combined with 35% trichloroacetic acid.

Objective: To compare the efficacy/acceptability of the two methods in treating the facial field cancerization.

Methods: Ten patients who underwent the two forms of treatment were selected: in one hemiface, they used 5% imiquimod cream three times a week for 4 weeks; in the other, they applied the medium-strength chemical peel, with Jessner's solution combined with 35% trichloroacetic acid. Patients were evaluated 30 days after the end of the treatment by counting the AKs and recording the degree of patient satisfaction and the adverse effects with both treatment modalities.

Results: Treatment with imiquimod led to the resolution of 51.8% of the AKs and melanoses together and 72.8% when only the AKs were evaluated. Peeling treated 74.9% of AKs and melanoses and 79.1% of AKs. All patients felt satisfied at some level with both forms of treatment, with greater satisfaction with the chemical peel.

Conclusion: Both modalities were effective, but the chemical peel was more efficient and easier to apply, however, with more intense adverse effects

Keywords: Skin, cancer; Keratosis, actinic; Chemexfoliation

Artigo Original

Autores:

Caroline Baima de Melo¹

Ana Lúcia França da Costa¹

Marília Medeiros de Sousa Santos²

Giovanna de Carvalho Paulo Marcos³

¹ Disciplina de Dermatologia, Departamento de Medicina Especializada, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Piauí, Teresina (PI), Brasil.

² Centro Universitário UNINOVAFAPÍ

³ Faculdade de Medicina de Jundiá, Jundiá (SP), Brasil.

Correspondência:

Caroline Baima de Melo

Email: baima_carol@yahoo.com.br

Data de recebimento: 25/03/2019

Data de aprovação: 25/11/2019

Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), Teresina (PI), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A queratose actínica (QA) ou solar é uma lesão pré-maligna muito frequente e que ocorre principalmente em adultos e idosos de pele clara, em virtude da exposição crônica à radiação ultravioleta. Clinicamente, apresenta-se como uma lesão papulosa, recoberta por escamas secas, de superfície áspera e coloração variável, localizada predominantemente em áreas fotoexpostas como face, pescoço, pavilhão auricular, “V” do decote, antebraços, dorso das mãos e no couro cabeludo de homens calvos.^{1,2} Essas lesões não somente servem como sensível e fidedigno marcador de exposição à radiação ultravioleta como representam, também, precursores de carcinomas epidermóides potencialmente invasivos. O potencial de carcinogênese das ceratoses solares permanece incerto, mas é estimado que, nos pacientes com múltiplas lesões, esteja entre 6 e 10% em dez anos.³ A degeneração maligna é mais comum em indivíduos de pele clara, idade avançada, exposição excessiva ao sol e em imunossuprimidos.

Estudos histológicos demonstram que a maioria dos carcinomas epidermóides de pele derivam de lesões de queratose actínica. Não é ainda possível prever com exatidão quais lesões de QA irão avançar para CEC, tornando seu tratamento necessário e com a maior brevidade possível.⁴

O termo campo cancerizável ou de cancerização foi introduzido por Slaughter em 1953, ao estudar as alterações histológicas de tecidos peritumorais de carcinoma espinocelular, em que se observava surgimento de novas e múltiplas lesões primárias.⁵ Esse conceito baseia-se no fato de que a pele aparentemente normal ao redor das lesões de queratose actínica contém anormalidades pré-neoplásicas subclínicas – evidenciadas em exames histológicos e análises moleculares –, que possibilitariam o surgimento de novas lesões e recorrência local.⁶ Pode ser diagnosticado clinicamente por meio de achados, ao exame dermatológico, de múltiplas lesões de QA e outras situações como lentigo solar, distúrbios da pigmentação, alterações da textura da pele, rugas, xerose e elastose solar.

O imiquimode é um imunomodulador derivado da família da imidazoquinolina, com mecanismo de ação ainda pouco conhecido. Atua inibindo a proliferação tumoral através do receptor toll-like⁷, agindo como um estimulador da resposta imune e indutor de apoptose tumoral.^{7,8} Seu uso é aprovado, em seres humanos, para lesões oriundas de infecção pelo papilomavírus, sendo também usado, com resposta variável, no tratamento de queratoses actínicas, carcinoma basocelular, doença de Bowen, carcinoma de células escamosas, linfoma epiteliotrópico e ceratoacantoma.

Os peelings químicos correspondem à aplicação de um ou mais agentes cáusticos na pele, de forma a gerar uma destruição controlada de suas camadas. Subdividem-se em superficiais (destruição completa ou parcial da epiderme), médios (atingem a derme papilar) e profundos (lesão até a derme reticular média).⁹

A forma de peeling médio mais utilizada na prática diária, a combinação sequencial da aplicação da solução de Jessner (associação de resorcina, ácido salicílico e ácido láctico, tendo como veículo o etanol) seguida de ácido tricloroacético a 35%, é segura, de fácil aplicação e tem ampla gama de aplicações, entre

elas as queratoses actínicas, fotoenvelhecimento e discromias. A aplicação inicial da solução de Jessner permite a absorção mais rápida do segundo agente químico.¹⁰

OBJETIVOS

Esse estudo teve o objetivo de comparar a eficácia e aceitabilidade das duas modalidades terapêuticas no tratamento do campo cancerizável da face como também constatar – objetivamente – o número de lesões de QA antes e após os tratamentos instituídos, além de verificar os efeitos colaterais das medicações utilizadas.

MÉTODOS

A realização dessa pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (HU – UFPI), com número de CAAE 67283517.2.0000.8050. Os participantes da pesquisa foram orientados e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Tratou-se de um estudo longitudinal, prospectivo e intervencionista, no qual foram escolhidos, conforme conveniência dos pesquisadores, 10 pacientes diagnosticados com campo cancerizável da face no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Para escolha dos pacientes, a principal característica considerada foi a facilidade de acesso – deu-se preferência aos pacientes domiciliados na cidade de Teresina (PI) –, dado que havia o limitante de medicação disponível. Foi esta uma tentativa de amenizar o abandono ao tratamento e a perda de seguimento dos pacientes.

Para serem incluídos no estudo, os participantes deveriam ter, no mínimo, dez lesões compatíveis com queratose actínica na face ou, pelo menos, cinco em cada hemiface. Foram excluídos os pacientes em vigência de tratamento e os acima de 80 anos de idade.

Os participantes foram orientados a aplicar, na hemiface direita, imiquimode creme a 5% (Modik® Germed Pharma, Fortaleza – CE, Brasil), três vezes por semana, durante quatro semanas. Na hemiface esquerda, foram orientados a fazer preparo pré-peeling com aplicação diária de ácido retinoico 0,025% durante quatro semanas. A medicação tópica foi suspensa cinco dias antes da realização do peeling químico de Monheit (solução de Jessner seguida de ácido tricloroacético 35%).(Figura 1)

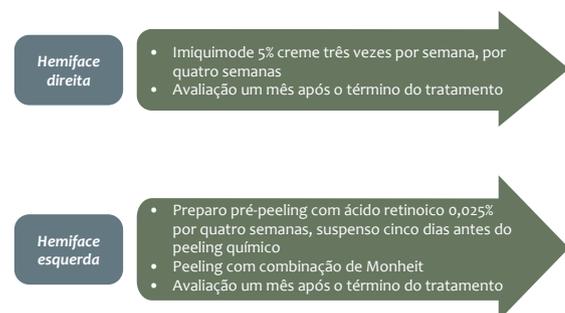


FIGURA 1: Distribuição dos indivíduos da amostra segundo o fototipo

Todos os participantes foram submetidos às duas formas de tratamento, de forma a tornar os grupos comparativos o mais equivalentes possível, para não deixar margem para viés de seleção.

A amostra foi escolhida conforme conveniência dos autores, e não de forma randômica, sendo essa uma limitação do estudo. Todas as fórmulas de cálculo de tamanho amostral para ensaios clínicos predisõem escolha aleatória dos participantes, o que não é o caso desse estudo.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO

As lesões compatíveis com queratoses actínicas foram registradas antes do tratamento e um mês após sua realização, em fichas elaboradas pelos autores do trabalho.

A avaliação da presença de QAs foi feita por dois médicos dermatologistas colaboradores, que não possuíam ciência de qual dos tratamentos fora realizado em cada hemiface (estudo simples-cego) 30 dias após o final dos tratamentos. O número de lesões utilizado para a avaliação dos resultados foi o resultante da média aritmética simples da soma obtida em cada uma das fichas de avaliação preenchidas pelos colaboradores. (Figura 2)

O grau de satisfação dos participantes com os tratamentos foi analisado por meio de um questionário elaborado pelos autores do projeto, tendo como base o já publicado “Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, version 1.4”.

Os dados obtidos quanto à eficácia e ao grau de satisfação dos pacientes com os tratamentos realizados foram comparados e registrados em gráficos e tabelas.

RESULTADOS

Foram avaliados dez pacientes, dentre eles, oito do sexo feminino e dois do sexo masculino. Uma paciente do sexo feminino abandonou o seguimento após o término do tratamento. A amostra total, portanto, constou de nove pacientes.

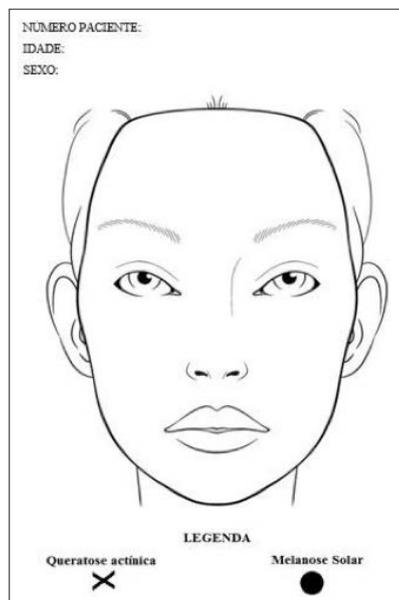


FIGURA 2: Modelo de ficha utilizado para registro das lesões antes e no pós-tratamento. Foram aplicadas duas fichas (uma para cada dermatologista colaborador) em dois períodos: antes e um mês após o tratamento, obtendo-se a média aritmética do número de lesões

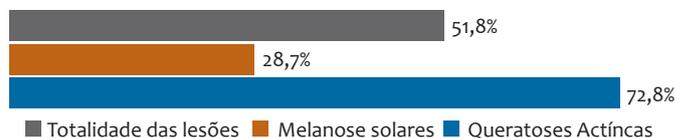


GRÁFICO 1: Percentual de sucesso terapêutico do uso do imiquimode creme 5%, de acordo com o tipo de lesão avaliada

Quanto à variante faixa etária dos participantes avaliados, cinco (55,6%) estavam na sétima década de vida, dois (22,2%) na sexta década de vida e dois (22,2%) na quinta década de vida.

Imiquimode creme 5%

Os pacientes apresentaram uma média aritmética de 98,5 lesões na área tratada com imiquimode creme 5%, considerando-se queratoses actínicas e melanoses solares, com resolução de 51 dessas lesões (51,8%), e 47,5 lesões remanescentes (48,5%). Avaliando-se apenas as queratoses actínicas, a resolução foi de 72,8% (restaram 14 de um total de 51,5 lesões). (Gráfico 1)

Peeling químico com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35%

Os pacientes apresentaram uma média aritmética de 117,5 lesões, considerando-se QAs e melanoses solares na área tratada com o peeling médio. A resolução foi de 74,9% (88 lesões, ficando um remanescente de 29,5 lesões). Ao se avaliarem separadamente, as queratoses actínicas tiveram sucesso terapêutico em 79,1% dos casos (resolução de 55 das lesões).

Opinião dos pacientes

Os pacientes foram entrevistados quanto ao grau de satisfação com os dois tratamentos realizados. Quanto ao imiquimode creme 5%, a maioria (88,9%) revelou-se satisfeita com os resultados obtidos, considerando o tempo de tratamento demorado (66,7%) e o tratamento fácil (66,7%). Quanto ao peeling de Monheit, a maioria ficou satisfeita (55,6%) e uma boa parte (33,3%) ficou extremamente satisfeita com os resultados; acharam o tratamento aceitável ou pouco demorado 88,8% dos pacientes e o tratamento fácil, 55,5%.

Ao final da entrevista, os pacientes foram submetidos à pergunta de qual tratamento fariam em toda a face. Sete (77,8%) revelaram preferência pelo peeling, enquanto dois (22,2%) apontaram preferência pelo imiquimode.

Efeitos colaterais

Todos os pacientes referiram efeitos colaterais, independentemente da modalidade de tratamento. Todos referiram aparecimento de eritema e descamação, sendo que dois (22,2%) e cinco (55,6%) referiram aparecimento de ulcerações e feridas no local de aplicação do imiquimode creme 5% e do peeling, respectivamente. Os pacientes acharam, na sua maioria, os efeitos colaterais às vezes incômodos (77,8% no caso do creme de imiquimode) e muito incômodos (44,4% no caso do peeling químico).

Não foram relatados infecção secundária, milium ou herpes simples nos participantes. (Figura 3)



FIGURA 3:
A. pré tratamento;
B. pós tratamento

DISCUSSÃO

As queratoses actínicas foram o quarto diagnóstico mais frequente no Ambulatório de Dermatologia em uma série de casos realizada no Brasil em 2006, correspondendo a 5,1% das condições avaliadas.¹¹ Constituem as mais frequentes lesões no espectro do carcinoma espinocelular e podem, nessa conjuntura, evoluir para três desfechos em sua história natural: involução, persistência e diferenciação em CEC *in situ* ou invasivo. Sua taxa de malignização permanece incerta, e os estudos mostram taxas extremamente variáveis, entre 0,1 e 20%. A prevalência da população acometida acima de 40 anos no hemisfério norte varia entre 11 e 25%.¹² O campo cancerizável, na pele, pode ser definido como uma área com importante fotoexposição, cronicamente danificada, com múltiplas lesões de ceratoses solares, além de outros achados de dano pela exposição à radiação UV. Na terapêutica tópica dessa condição, as drogas mais usadas são 5-fluorouracil, imiquimode creme a 5 e 3,75% e diclofenaco de sódio em gel a 3%.

O creme de imiquimode a 5% foi inicialmente usado para o tratamento de verrugas genitais e perianais. Era usado de forma “off-label” para tratamento de uma série de condições, como doença de Bowen, CEC invasivo, lentigo maligno, molusco contagioso, cicatrizes queloidianas e outras doenças. Posteriormente, foi aprovado para tratamento de QA e queratoses actínicas superficiais.

Há diversas formas de utilização do imiquimode para tratamento das QAs. Três estudos fizeram a avaliação do tratamento com a formulação a 5%, três vezes por semana, durante quatro semanas. A taxa geral de resolução das lesões variou de 54–69%.¹³

No nosso estudo, a taxa foi de 72,8% e, portanto, maior do que as evidenciadas nestes estudos. Quando a utilização se dá conforme a recomendação da bula, as taxas de sucesso terapêutico são maiores (84%). Não foram encontrados estudos acerca

do potencial destrutivo do imiquimode nas melanoses solares, provocado pelo efeito inflamatório final sobre o campo de cancerização. É fato que a inflamação local faz parte do mecanismo de ação do imiquimode.¹⁴

Diversos são os efeitos adversos relacionados, mas são quase sempre restritos aos locais de aplicação, como eritema, prurido, sensação de ardor, dor, erosões e ulcerações.

Todos os pacientes referiram algum efeito colateral com uso de imiquimode, sendo que 22,2% referiram efeitos colaterais importantes, como ulcerações e feridas. Isso é consistente com a literatura, uma vez que os estudos mostram reatividade frequente da pele, sendo que 31% apresentam eritema severo, 30% apresentam crostas e 19% apresentam ulcerações.¹⁵ Os pacientes acharam, na sua maioria, os efeitos colaterais às vezes incômodos (77,8%), dado que também é corroborado pela literatura, que coloca a medicação como bem tolerada.¹⁶

Stockfleth *et al.* mostraram que 84% das lesões tratadas com creme de imiquimode a 5% tiveram resolução com um ciclo de 12 semanas, mas que as reações irritantes locais são comuns.¹⁷ Esse, entretanto, não foi o tempo de tratamento utilizado nesse estudo, o que talvez explique uma resposta terapêutica menor.

A solução de Jessner corresponde a uma formulação de peeling químico composta pela associação entre o ácido salicílico, o ácido láctico e o resorcinol. Essa combinação foi inicialmente utilizada por Monheit e associa, assim, as capacidades queratolíticas dos três compostos com a capacidade despigmentante da resorcina, de modo a potencializar seus efeitos mesmo em concentrações mais baixas.¹⁸ Quando usada antes do ácido tricloroacético, aumenta sua absorção, promovendo uma destruição de média profundidade.

Sendo as queratoses actínicas, por definição, lesões restritas à epiderme e a combinação de Monheit capaz de causar dano até a derme papilar, é acertado pensar que o peeling constitui uma opção terapêutica às lesões. Sendo um peeling médio, essa combinação tem um baixo risco de cicatrizes associadas quando comparada a peelings profundos como, por exemplo, o que utiliza fenol.

O peeling descrito tratou 74,9% das lesões de QA e melanoses solares, sendo a resposta de 79,1% quando se avaliam apenas as queratoses actínicas. Os achados encontrados são semelhantes aos encontrados na literatura, desde que a revisão bibliográfica demonstrou que esse tratamento leva à depuração de cerca de 75% das lesões. Outros estudos demonstram desaparecimento de 84% das lesões.

Não foram encontrados, na revisão, estudos comparativos prévios dos dois métodos terapêuticos utilizados.

Os participantes preferiram a resposta final do tratamento com o peeling, apesar de referirem maior quantidade de efeitos

colaterais mais graves (referida por 55,5% dos participantes). Isso pode ter se dado pela facilidade de aplicação da medicação e pelo efeito estético obtido, apesar de esse não ser o principal fim do tratamento. A maioria dos pacientes achou essa forma de tratamento muito incômoda, apesar de ter ficado satisfeita com os resultados. Provavelmente os motivos são os mesmos já descritos.

CONCLUSÃO

Tanto o creme de imiquimode a 5% quanto o peeling combinado com solução de Jessner e ácido tricloroacético 35% são opções terapêuticas viáveis em pacientes com lesões múltiplas de queratose actínica na face. As duas modalidades têm a vantagem do tratamento de todo o campo de cancerização e de não constituírem-se apenas de métodos destrutivos para lesões isoladas. Nesse estudo, a resposta terapêutica e o grau de satisfação dos participantes com o peeling foi melhor do que com o imiquimode, apesar de o peeling ter apresentado efeitos colaterais mais severos.●

REFERÊNCIAS

- Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(2):29-35.
- Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses *Br J Dermatol.* 2007;156(2):222-30.
- Abdalla B, Rstom SA, Paschoal FM. Field cancerization: a review article. *Surg Cosmetic Dermatol.* 2014;6(4):310-8.
- Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Neto CF. Molecular genetics of non-melanoma skin cancer. *An Bras Dermatol.* 2015;81(5):405-19.
- Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):779-91.
- Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis.* 2012;89(5):241-50.
- Smith K, Hamza S, Skelton H. Topical imidazoquinoline therapy of cutaneous squamous cell carcinoma polarizes lymphoid and monocyte/macrophage populations to a Th1 and M1 cytokine pattern. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(5):505-12.
- Garcez T, Gerardi D, Ferreira K, Cardoso C, Möschbacher P, Contesini E. Topical treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Arq Bras Med Vet Zoo.* 2012;64(6):1522-8.
- Almeida ART, Camargos GPC. Procedimentos cosméticos pouco invasivos. In: Criado, PR et al. *Tratado de Dermatologia.* 2 ed. Vol. 2. São Paulo: Editora Atheneu, Capítulo 127. p. 2437-2452, 2014.
- Lawrence N, Cox S, Cockerell C, Freeman R, Cruz Jr P. A Comparison of the Efficacy and Safety of Jessner's Solution and 35% Trichloroacetic Acid vs 5% Fluorouracil in the Treatment of Widespread Facial Actinic Keratoses. *Arch Dermatol.* 1995;131(2):176-81.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2007;81(6):549-58.
- Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16(4):335-9.

13. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. Randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl 2):34-40.
14. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5- fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(5):209-14.
15. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):547-55.
16. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double- blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):714-21.
17. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European consensus. *Eur J Dermatol.* 2008;18(6):651-9
18. Monheit GD. The Jessner's + TCA peel: a medium-depth chemical peel. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(9):940-50.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Caroline Baima de Melo |  ORCID 0000-0003-1497-6568

Participação intelectual em conduta propedéutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do manuscrito.

Ana Lúcia França da Costa |  ORCID 0000-0002-3451-5294

Aprovação da versão final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa.

Marília Medeiros de Sousa Santos |  ORCID 0000-0003-4136-6984

Elaboração e redação do manuscritos, revisão crítica da literatura.

Giovanna de Carvalho Paulo Marcos |  ORCID 0000-0001-5834-869x

Aprovação da versão final do manuscritos, concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa.