



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Ana Claudia Athanasio Shwetz**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE FLUOROURACIL  
5% *VERSUS* PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E  
FLUOROURACIL 5% LOÇÃO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE  
CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt  
Coorientadora: Dra. Anna Carolina Miola

**Botucatu  
2021**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

Ana Claudia Athanasio Shwetz

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE FLUOROURACIL 5% VERSUS  
PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E FLUORACIL 5% LOCÃO NO  
TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schimitt  
Coorientadora: Dra. Anna Carolina Miola

Dissetação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Botucatu  
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Shwetz, Ana Claudia Athanasio.

Eficácia e segurança do creme de fluorouracil 5% versus peeling com solução de Jessner e fluoracil 5% locão no tratamento do campo de cancerização cutâneo : um ensaio clínico randomizado / Ana Claudia Athanasio Shwetz. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Juliano Vilaverde Schimitt  
Coorientador: Anna Carolina Miola  
Capes: 40101029

1. Abrasão química. 2. Dermatologia. 3. Oncologia - Tratamento. 4. Ceratose actínica. 5. Ensaio clínico.

Palavras-chave: Abrasão química; Ceratose actínica; Dermatologia; Fluorouracil; Oncologia.

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Evanguelia e Alexandre,

Por acreditarem nos meus sonhos e fazê-los seus também. Por nunca me permitirem desistir, mesmo quando tudo era uma meta tão distante. Nada seria possível sem seu apoio e incentivos, sempre incondicionais. Vocês são meus pilares e meus maiores exemplos.

Aos meus irmãos, Michele, Alexandre e Guilherme,

Pelo amor, amizade e apoio. Vocês sempre impulsionaram meu caminho e me mostraram que tudo era possível. Vocês são minha inspiração.

Aos meus amigos antigos e aos que fiz durante a residência,

Por serem meu porto seguro e segunda família, sempre me impulsionando a ir a diante. Por acreditarem em mim, mesmo quando eu não consegui. Carrego vocês nos pensamentos, onde quer que eu vá.

Ao Adrianno,

Pelo amor, parceria e compreensão nos mais diversos momentos, sempre me apoiando a procurar o melhor. Por me ajudar na confecção do projeto, nos diversos momentos que tive dificuldades.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Por toda dedicação e incentivo à ciência. Por ser um dermatologista excelente, sempre proporcionando o melhor cuidado com os pacientes. Por todo o cuidado com nosso projeto. Por acreditar no potencial da pesquisa e na possibilidade de acrescentar novos saberes às terapêuticas atuais. Você me incentivou a gostar de pesquisas científicas. Serei sempre grata à tudo.

À minha coorientadora, Dra. Anna Carolina Miola,

Por sempre estar presente e disponível para sanar dúvidas. Pelo apoio para a minha formação e realização deste projeto. Você me inspirou a sempre procurar o melhor e me acolheu em tantos momentos que estive com dúvidas. Serei sempre grata.

Aos residentes do Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Pelo grande apoio recebido durante o curso do projeto, principalmente durante o período da pandemia. Por estarem ao meu lado incondicionalmente. Vocês se tornaram família durante esses três anos de convívio.

Aos voluntários que participaram do estudo,

Pela confiança que depositaram no estudo, tão importante para o desenvolvimento científico.

Aos docentes da divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,

Pelo aprendizado durante a residência e incentivo a pesquisa que sempre tenho com vocês. Vocês tornaram possível o sonho, que parecia tão distante, de fazer um mestrado.

Aos Médicos contratados da divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,

Aprender com vocês, todos os dias, foi essencial para a minha formação.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia **HC-UNESP**  
Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro de:  
**Fundo de Apoio à Dermatologia do estado de São Paulo – FUNADERSP**  
**(aprovado em: 05/01/2021).**

## LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

5-ALA - ácido 5-aminolevulínico  
5FU – 5-fluorouracil  
AG – ácido glicólico  
AHA – alfa-hidroxiácido  
AL – ácido láctico  
AS - ácido salicílico  
AK - do inglês *Actinic Keratosis*: Queratose actínica  
ATA – ácido tricloroacético  
CCC – campo de cancerização cutâneo  
CEC – carcinoma espinocelular  
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa  
*Clearance* – do inglês: depuração/clareamento  
dp– desvio-padrão  
EGQA – Escore de Gravidade das Queratoses Actínicas  
EFA– Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços  
FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
FPS – Fator de Proteção Solar  
ITT – do inglês *Intention To Treat*: análise tipo intenção de tratamento  
MAL – metilaminolevulinato  
MI - Mebutato de ingenol  
PDT – Do inglês *Photodynamic Therapy*: Terapia fotodinâmica  
p.e. – por exemplo  
QA – queratose actínica  
RNAm - RNA mensageiro  
RUV – radiação ultravioleta  
SCC – do inglês *Squamous Cell Carcinoma*: carcinoma espinocelular  
sd– do inglês *standard deviation*: desvio padrão  
SFC – do inglês *Skin Field Cancerization*: campo de cancerização cutâneo  
SPF – do inglês *Sun Protection Factor*: Fator de Proteção Solar  
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
UVA – radiação ultravioleta tipo A  
UVB – radiação ultravioleta tipo B

## Sumário

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS.....	6
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	10
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
A) QUERATOSE ACTÍNICA E CAMPO DE CANCERIZAÇÃO: INTRODUÇÃO.....	11
A.5) TRATAMENTOS DISPONÍVEIS.....	16
A.5.1) TRATAMENTOS DESTRUTIVOS.....	16
A.5.2) TRATAMENTOS TÓPICOS.....	17
A.5.3) TRATAMENTOS SISTÊMICOS.....	21
B) PEELINGS QUÍMICOS.....	22
B.1) PEELING DE JESSNER.....	25
C) 5-FLUOROURACIL 5%.....	28
REFERÊNCIAS.....	31
2. OBJETIVOS.....	35
1. OBJETIVO GERAL.....	35
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
3. MANUSCRITO.....	36
4. CONCLUSÕES.....	48
5. PERSPECTIVAS:.....	49
6. ANEXOS.....	51
Anexo 1 – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	51
APÊNDICE.....	55
Apêndice 1 – Randomização dos antebraços dos pacientes.....	55
Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	56
Apêndice 3 – Escore de gravidade das queratoses actínicas dos membros superiores.....	57
Apêndice 4 – Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.....	58
Apêndice 5 – Questionário tolerabilidade dos tratamentos.....	59
.....	59
Questionário para avaliação da tolerabilidade dos tratamentos.....	59



## RESUMO

**Fundamentos:** A estabilização e tratamento das queratoses actínicas (QA) e campo de cancerização cutâneo (CCC) pode diminuir a incidência de neoplasias cutâneas. O 5-Fluorouracil (5-FU) 5% é a terapia padrão ouro no tratamento do CCC. O *peeling* com solução de Jessner pode ser utilizado como meio para permitir maior penetração do 5-FU, sem a necessidade de aplicação diária – conferindo melhor posologia ao medicamento.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança do *peeling* com a solução de Jessner associado ao 5-FU 5% loção *versus* o 5-FU 5% em creme no tratamento de QAs e do campo de cancerização dos antebraços.

**Métodos e casuística:** Ensaio clínico randomizado, autocontrolado, aberto, em que 15 pacientes com três a dez QAs por antebraços foram randomizados para obter 5-FU 5% creme (uma vez ao dia por quatro semanas – grupo 5-FU) ou *peeling* de solução de Jessner associado ao 5-FU 5% loção (uma vez por semana, por quatro semanas – grupo *peeling*). O objetivo principal foi o clareamento total de lesões após 180 dias do início do tratamento. Os objetivos secundários foram clareamento parcial (>50%) e redução da atividade do CCC, avaliada através do escore de gravidade das QAs (EGQA) e escala do fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA) antes do início dos tratamentos e ao final de 180 dias. Os efeitos colaterais foram avaliados após 30, 60 e 180 dias. Todos os pacientes incluídos no estudo e randomizados fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). A contagem de Qas, EGQA e EFA foram comparadas de acordo com o tempo e para grupos (ao longo do tempo) pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos. A significância adotada de p (bicaudal) foi de <0.05.

**Resultados:** Foram avaliados 15 pacientes, com predomínio do sexo masculino (67%), fototipos I e II e mediana de idade de 73 anos. Não houve *dropouts*. Constatou-se um *clearance* total no D180 de 13,33% com o *peeling* e de 26,67% com o 5-FU 5% creme; *clearance* parcial (>50%) em 73,33% no grupo *peeling* e 80% no grupo 5-FU. O ECGA diminuiu 55% e 74% com o uso do *peeling* e 5-FU, respectivamente. Ambos os tratamentos melhoraram os sinais de fotoenvelhecimento nos antebraços. O principal efeito colateral relatado após 30 dias em ambos os grupos foi a dor. A ulceração significativamente mais no grupo 5-FU.

**Conclusão:** O tratamento com *peeling* de solução de Jessner com 5-FU 5% loção semanal e o 5-FU 5% creme uma vez ao dia, são seguros e eficazes no tratamento de QAs e do campo de cancerização.

**Palavras-chave:** Abrasão química, Oncologia, Ceratose Actínica, Flourouracila, Dermatologia

## ABSTRACT

**Background:** Stabilization and treatment of actinic keratoses (AK) and skin field of cancerization (SFC) can reduce the incidence of skin cancer. 5% 5-Fluorouracil (5-FU) is the gold standard therapy in the treatment of SFC. The peeling with Jessner's solution can be used as a means to allow greater penetration of 5-FU, without the need for daily application – providing a better dosage of the drug.

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of peeling with Jessner's solution associated with 5-FU 5% lotion versus 5-FU 5% cream in the treatment of AK and the field of cancerization of the forearms.

**Methods and casuistry:** Randomized, self-controlled, open clinical trial, in which 15 patients with three to ten AKs per forearm were randomized to obtain 5-FU 5% cream (once a day for four weeks - 5-FU group) or peeling Jessner's solution associated with 5-FU 5% lotion (once a week for four weeks – peeling group). The main objective was the total clearance of lesions 180 days after the start of treatment. Secondary objectives were partial clearance (>50%) and reduction of CCC activity, assessed through the AKs severity score (AKSS) and forearm photoaging scale (FPS) before the start of treatments and at the end of 180 days. Side effects were evaluated after 30, 60 and 180 days. All patients included in the study and randomized were part of the ITT (intention to treat) population. The AKs, AKSS and FPS counts were compared according to time and for groups (over time) by the generalized linear mixed effects model. The adopted significance of p (two-tailed) was <0.05.

**Results:** 15 patients were evaluated, predominantly male (67%), phototypes I and II and a median age of 73 years. There were no dropouts. There was a total clearance of 13.33% with peeling and 26.67% with 5-FU 5% cream; partial clearance (>50%) in 73.33% in the peeling group and 80% in the 5-FU group. AKSS decreased by 55% and 74% with the use of peeling and 5-FU, respectively. Both treatments improved the signs of photoaging in the forearms. The main side effect reported after 30 days in both groups was pain. Ulceration was significantly more common in the 5-FU group.

**Conclusion:** Jessner's solution peel treatment with 5-FU 5% lotion weekly and 5-FU 5% cream once daily are safe and effective in the treatment of AKs and the field of cancerization.

**Keywords:** Peeling, Oncology, Actinic Keratosis, Fluorouracil, Dermatology

# 1. REVISÃO DE LITERATURA

## A) QUERATOSE ACTÍNICA E CAMPO DE CANCERIZAÇÃO: INTRODUÇÃO

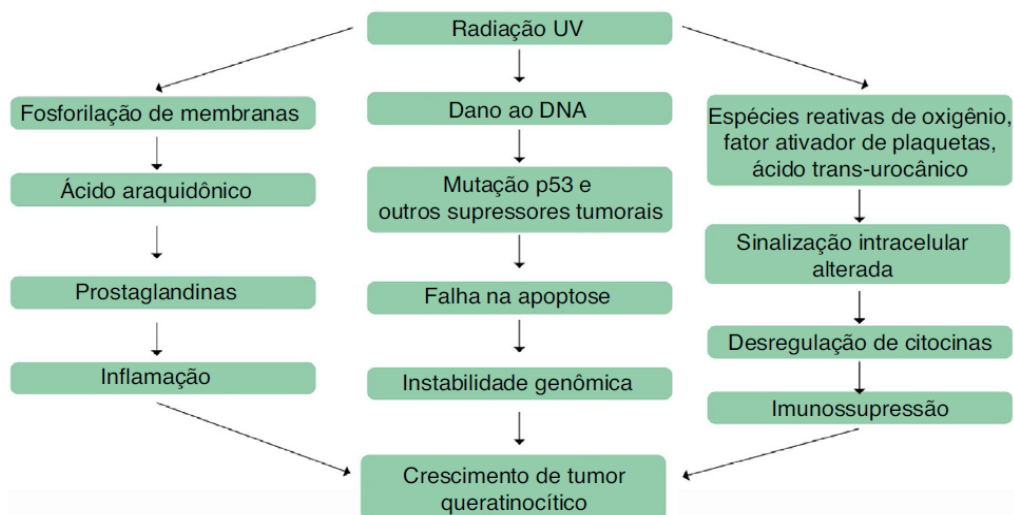
As queratoses actínicas (QAs), também chamadas de ceratoses actínicas ou queratoses solares, são proliferações de queratinócitos atípicos, causadas, principalmente, pela exposição crônica à radiação ultravioleta (RUV) e consideradas pré malignas<sup>1</sup>. Apresenta um risco variável de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) calculado entre 0,025% e 14% ao ano, a depender de: antecedentes pessoais de neoplasias cutâneas e multiplicidade de lesões. As diferenças entre os estudos também justificam a alta variabilidade: os que definiram as taxas de progressão inferiores à 1% foram realizadas em pacientes jovens, com menor número de lesões. Porém, observou-se posteriormente que pessoas com mais de dez QAs tiveram uma probabilidade cumulativa de 14% de desenvolver um CEC dentro de cinco anos<sup>2</sup>.

Trata-se de uma patologia de grande prevalência global. O país com maior prevalência da doença é a Austrália, que apresenta mais de 40% da população maior de 40 anos com essa dermatose<sup>3</sup>. No Brasil, é o principal motivo de consulta dermatológica na população idosa e a quarta doença mais diagnosticada pelos dermatologistas no Sistema Único de Saúde (SUS) – sendo o principal motivo de consulta acne<sup>4</sup>.

A fotoexposição crônica a RUV é o principal fator envolvido na fisiopatologia das QA's - a radiação UVA promove a produção de espécies reativas de oxigênio, interrompendo as vias normais de transdução celular e a sinalização célula-célula, resultando numa proliferação celular alterada; a UVB promove transformação de dímeros de ciclobutano pirimidina em fotoprodutos, que por sua vez dão origem às características mutações na citosina<sup>5</sup>. A UVB também causa inativação do p53, o que culmina na síntese de queratinócitos geneticamente instáveis. Mutações no gene P53 também foram encontradas em mais de 90% dos CECs cutâneos<sup>6</sup>.

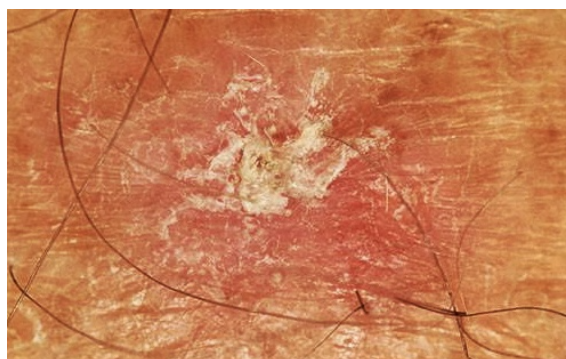
Portanto, os mecanismos principais para a transformação de uma QA para CEC são: a inflamação, estresse oxidativo, imunossupressão, apoptose celular alterada, mutagênese, desregulação do crescimento, proliferação celular e remodelação tecidual (Figura 1)<sup>7</sup>.

Quanto aos fatores de risco individuais, observam-se: fototipos mais claros (I e II de Fitzpatrick), idade avançada, incapacidade de reparação do DNA (xeroderma pigmentoso e outras desordens hereditárias)<sup>7</sup>, imunossupressão<sup>8,9</sup> e sexo masculino<sup>10</sup>.



**Figura 1.** Mecanismos envolvidos na patogênese das QAS. (Fonte: Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol 2019; 94:637-57).

Clinicamente apresenta-se como máculas, papúlas ou placas eritematosas, normalmente de bordas mal definidas, podendo ser recobertas por escamas aderentes de coloração esbranquiçada a amarelada, e podem ter graus variados de hiperqueratose (Figura 1)<sup>11</sup>. Podem ser únicas ou múltiplas e a coloração pode ser eritematosa até acastanhada, no caso de QAs pigmentadas. Trata-se de uma lesão assintomática, na maioria das vezes, porém dor e queimação locais podem ser relatados. Os locais de principal ocorrência são nas áreas mais expostas à luz solar: colo, pescoço, face, couro cabeludo, pernas, antebraços e dorso das mãos – sendo que em ambos os sexos, as lesões são comumente observadas em membros superiores, face e couro cabeludo <sup>7,11</sup>.



**Figura 2:** Placa eritematodescamativa, de bordas bem delimitadas eritematosas, com hiperqueratose e crosta branco-amarelada na superfície. (Fonte: Arquivo pessoal dos pesquisadores)

O diagnóstico de QA é clínico. A dermatoscopia<sup>12</sup> e estudo histopatológico podem auxiliar o diagnóstico quando há dúvida diagnóstica.

Histologicamente, a QA é uma proliferação de queratinócitos atípicos limitada à epiderme, caracterizada por distúrbio arquitetônico localizado. Outras características encontradas são: queratinócitos anormais da camada basal que variam em tamanho e forma, atipia nuclear, hiperqueratose da epiderme, elastose solar, paraqueratose e infiltrado inflamatório dérmico<sup>5</sup>. Lesões subclínicas também apresentam alterações histopatológicas semelhantes<sup>3</sup>.

A biópsia de pele é indicada em lesões extensas (> 1 cm de diâmetro), de rápido crescimento, sangramento, ulceração, infiltração local e eritema<sup>7</sup> - que podem representar uma evolução para CEC<sup>12,13</sup>.

As QAs podem ser classificadas de acordo com aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos, isolados ou agrupados (Tabela 1). Descrita inicialmente por Olsen, a aparência clínica foi dividida em 3 graus: grau I ou fina (mais palpável que visível), grau II ou média (visível e palpável) e grau III ou espessa / hiperqueratósica (elevadas, geralmente observadas na face extensora dos braços)<sup>14</sup>. Mais recentemente, foi desenvolvido um escore de gravidade das queratoses actínicas (EGQA<sup>15</sup> – Tabela 2), no qual foram utilizados como marcadores de gravidade a intensidade da hiperqueratose, o diâmetro da lesão e a presença ou não de exulceração, com correlação positiva para intensidade de displasia no exame anatomopatológico, que pode vir a ser um outro método de graduação na avaliação das QAs. Já a classificação proposta por Rówert-Huber ordena as lesões pelo exame histológico do grau I ao grau III<sup>16</sup>. Além dos sistemas de graduação anteriormente citados, ressaltamos o desenvolvido por Cockerell, que associa o exame clínico e o grau de atipia dos queratinócitos<sup>17</sup>. Pode-se, ainda, fazer uso da classificação proposta por Zalaudek, que consiste na avaliação dermatoscópica dessas lesões na face<sup>12</sup>. Apesar das inúmeras classificações propostas, não há um consenso entre as graduações e seu uso ainda permanece controverso.

**Tabela 1:** Resumo das principais classificações feitas para QAs

<b>AUTOR</b>	<b>CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO</b>	<b>CLASSIFICAÇÃO</b>
Olsen et al.(1991)	Aparência clínica da lesão	Grau I ou fina (mais palpável que visível) Grau II ou média (visível e palpável) Grau III ou espessa / hiperqueratósica
Cockerell (2000)	Achados clínicos e histopatológicos da lesão	Grau I: mácula plana sem hiperqueratose, incluindo histopatologia subclínica com atipia de queratinócitos no terço inferior da epiderme  Grau II: Lesão hiperqueratósica com endurecimento variável, histopatologia com atipia nos dois terços inferiores da epiderme  Grau III: Placas endurecidas, podendo ser pigmentadas, com atipia intensa em todo o epitélio
Röwert-Huber et al. (2007)	Achados histológicos	Grau I: Queratinócitos atípicos nas camadas basal e suprabasal da epiderme  Grau II: Queratinócitos atípicos nos dois terços inferiores da epiderme  Grau III: Atipia superior a dois terços da epiderme e envolvimento do epitélio anexial
Zalaudek et al. (2014)	Achados dermatoscópicos	Grau I: Pseudorrede eritematosa, escamas discretas.  Grau II: Pseudorrede eritematosa, queratose local e aberturas foliculares aumentadas.  Grau III: Hiperqueratose com escamas espessas ou aberturas foliculares queratósicas aumentadas associadas a escamas

**Tabela 2:** Escore de Gravidade das Queratoses Actínicas (EGQA)

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pontos</b>
Diâmetro	0 a 5 mm	0
	6 a 10 mm	1
	Maior que 10 mm	2
Hiperqueratose	Ausente/ Lesão lisa ou levemente áspera à palpação (descamação é mais palpável do que visível)	0
	Aspecto descamativo evidente	1
	Queratina compacta aderida à base da lesão	2
Exulceração	Ausente	0
	Presente – exulceração, crosta hemática, fissuras	1

**\* Escore clínico = Hiperqueratose + Diâmetro + Ulceração**

Fonte: Arruda G, Schmitt, J. Características clínicas das ceratoses actínicas e suas correlações histológicas: sugestão de uma escala de gravidade clínica. Repertorio Unesp, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/183361>>

Muitos pacientes, ao momento da avaliação clínica, apresentam múltiplas QAs, dificultando até a contagem de lesões no local – configurando o chamado campo de cancerização cutâneo (CCC), em atividade<sup>13</sup>.

Descrito por Slaughter em 1953 ao analisar o epitélio escamoso estratificado perilesional de tumores da mucosa oral, descrevendo o aparecimento de neoplasias em áreas com multifocais com alterações pré-cancerosas, com tecido ao redor do tumor primário, aparentemente normal, mas histologicamente alterado<sup>19</sup> – fornecendo o conceito de múltiplos focos contíguos de carcinogênese no campo de cancerização<sup>7</sup>. Mais tarde, esse conceito foi ampliado para outros órgãos. Na pele é tido como uma área de tegumento aparentemente normal ao redor da lesão clínica (Figura 3), porém contendo alterações histológicas pré-neoplásicas, subclínicas e multifocais, composto por células geneticamente alteradas - justificando o surgimento de novas lesões neoplásicas numa mesma área do tegumento ou recorrência de lesões completamente excisadas anteriormente<sup>18,19</sup>. Portanto, se apenas lesões visíveis forem tratadas, áreas adjacentes com alterações histológicas pré-neoplásicas podem desenvolver novas lesões – o número de lesões subclínicas no campo cancerizável pode ser dez vezes maior do que as QAs clinicamente visíveis<sup>7,13</sup>. Observou-se que indivíduos com mais de dez QAs tiveram uma probabilidade cumulativa de 14% de desenvolver um CEC dentro de cinco anos – apontando o valor da QA como um marcador de risco para CEC<sup>2</sup>.





**Figura 3:** Campo de cancerização facial, com múltiplas QAs, sinais de fotodano severo e CECs. (Fonte: Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):775– 86.)

Com o aumento da longevidade populacional, além da maior exposição à radiação UV e o aumento da incidência de neoplasias cutâneas, o estudo de terapêuticas que possibilitem a estabilização e tratamento do campo de cancerização é de suma importância para a prevenção da carcinogênese cutânea<sup>20</sup>. Além disso, pode-se citar o aspecto econômico envolvido no tratamento dessa doença– com um gasto direto de até 867 milhões de dólares por ano no tratamento das QA, nos Estados Unidos<sup>21</sup>.

Como não há possibilidade de se saber quais QAs irão sofrer transformação neoplásica, faz-se necessário o tratamento de todas as QAs encontradas, o que justifica o tratamento do campo de cancerização como um todo<sup>1</sup>. Existem diversas modalidades terapêuticas para tais fins, que devem ser escolhidas de acordo com a região a ser tratada, o número de lesões, exposição contínua ao sol (como em trabalhadores rurais), história prévia de câncer de pele, a presença ou não de imunossupressão ou outras comorbidades, o custo do tratamento, a tolerabilidade e aderência do paciente<sup>22</sup>.

## **A.5) TRATAMENTOS DISPONÍVEIS**

O uso de filtros solares, associado à não-exposição solar excessiva e uso de roupas protetoras, é recomendado para a proteção contra as radiações UVA e UVB<sup>22,23</sup>. Observou-se que indivíduos que utilizaram filtro solar apresentaram menor contagem de lesões, além de menor aparecimento de novas QAs e maior remissão das previamente presentes<sup>24</sup>.

### **A.5.1) TRATAMENTOS DESTRUTIVOS**

Lasers causam destruição tecidual secundária a necrose coagulativa, ablação e hipertermia ocasionadas. O laser de CO2 não fracionado pode ser usado para remoção de lesões superficiais da epiderme, como as QAs. Em monoterapia, recomenda-se para o tratamento de lesões isoladas. Observou-se que, ao ser utilizado para o tratamento de lesões isoladas de face e couro cabeludo, em comparação com a criocirurgia, o clareamento completo nos primeiros meses de tratamento foram maiores de 70% para ambos os métodos, porém com menores taxas de resposta sustentada com uso do laser<sup>25</sup>.

A curetagem sob anestesia local, associada ou não com a eletrodissecação, pode ser recomendada, em monoterapia, para pacientes com poucas lesões, especialmente QAs hipertróficas, sendo um procedimento eficaz, de baixo custo e permitindo a análise histopatológica. Normalmente é utilizada associada a outros métodos para tratamento do campo de cancerização. A necessidade de anestesia local, limitando o número de lesões que podem ser tratadas, além do risco de discromia local após sua realização devem ser levados em conta ao se escolher essa terapêutica<sup>7</sup>.

### **A.5.2) TRATAMENTOS TÓPICOS**

A crioterapia utilizando o nitrogênio líquido (NL) é um método comumente utilizado para o tratamento de QAs – sendo esta geralmente bem tolerada, de fácil acesso e com bons resultados clínicos e histopatológicos – podendo ser o tratamento de eleição em alguns casos com lesões isoladas ou em pequeno número<sup>7</sup>. A efetividade do método está diretamente relacionada ao tempo de congelamento empregado, com estudos demonstrando uma resposta de 83% com um tempo de congelamento maior de 20 segundos<sup>26</sup>. Outras variáveis também podem influenciar nos resultados, como: experiência do médico no procedimento, profundidade de ação do NL e especificações do próprio dispositivo, como pressão e tamanho do orifício de saída. Além disso, observou-se maior efetividade do método quando o tempo de descongelamento é o dobro do tempo de congelamento<sup>27</sup>.

O 5-Fluorouracil (5-FU), é um agente quimioterápico de uso tópico com ação anti-metabólica devido sua ação na inibição da síntese do DNA. É encontrado em concentrações que variam de 0,5% a 5%, sendo essa última a única encontrada, em creme, comercialmente no Brasil<sup>7,13</sup>. Pode ser encontrado em diferentes apresentações, como creme, gel, loção ou até soluções. É considerado padrão ouro entre as terapêuticas tópicas para tratamento das QAs até o momento. Apresenta boa resposta, inclusive com melhora dos sinais de fotodano, porém com efeitos colaterais incômodos, como eritema, edema, dor, ulceração no local da aplicação, prurido e fotossensibilidade, que podem levar à má aderência ao tratamento. Normalmente, recomenda-se o uso do medicamento duas vezes ao dia, por quatro a seis semanas ou até a formação de erosões no local<sup>7</sup>. A resposta torna-se mais visível após um a dois meses após o final do tratamento. A eficácia é observada até 12 meses do tratamento (nível IA de evidência)<sup>28</sup>. Demonstrou-se

diminuição significativa na contagem das QAs, bem como *clearance* completo de lesões, com o uso do 5-FU nas concentrações de 0,5% e 5%<sup>29</sup>. O 5-FU 0,5% foi mais estudado para tratamento de lesões de face e couro cabeludo e recomendado, principalmente, em imunocompetentes. Em pacientes imunossuprimidos, a concentração de 5% é preferida<sup>30</sup>.

O imiquimod, encontrado no Brasil na concentração de 5% é considerado um imunomodulador tópico inespecífico que atua como agonista do *toll-receptor 7*(TLR-7), age estimulando a imunidade local e inflamação, ocasionando apoptose de células alteradas<sup>31</sup>. Recomenda-se aplicação de uma vez ao dia, três vezes por semana, por um mês. Os efeitos colaterais mais relatados consistem principalmente em irritação cutânea, dor local e prurido<sup>30-32</sup>.

O diclofenaco de sódio a 3% associado ao ácido hialurônico a 2,5%, manipulado no veículo de gel, acarreta numa diminuição na formação de metabólitos do ácido araquidônico por meio da inibição da enzima ciclooxigenase. Recomenda-se usar duas vezes ao dia por 60 a 90 dias. Os efeitos adversos incluem coceira, pele seca e eritema<sup>24,33</sup>.

O mebutato de ingenol (MI) é derivado da planta *Euphorbia peplus*, age promovendo rápida necrose da lesão, secundária à ação citotóxica da droga, e resposta imune mediada por neutrófilos. Os efeitos adversos são ulceração, eritema, irritação local e prurido<sup>34,35</sup>. Recentemente, foi retirado de comercialização da Europa pelo aumento do risco de surgimento de CEC quando comparado com o uso do imiquimod<sup>36</sup>.

A terapia fotodinâmica (PDT) consiste no uso de um agente fotossensibilizante, e na sua ativação com o uso de uma fonte de luz em um comprimento de onda específico para produzir espécies reativas de oxigênio, com o objetivo de destruir as lesões cutâneas alvo através de uma reação fotoquímica. Essa reação é obtida pela aplicação tópica de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou metilaminolevulinato (MAL), precursores de metabólitos fotoativos (protoporfirina IX). Com isso, há o acúmulo de metabólitos nas células neoplásicas e, quando ativados pela luz visível, levam à formação de espécies reativas de oxigênio e *singlets* de oxigênio, que iniciam inúmeras reações bioquímicas, culminando na morte da célula alvo<sup>13,37</sup>. Mostrou-se eficaz na melhora nos sinais de fotoenvelhecimento<sup>38</sup>.

Todos os medicamentos citados anteriormente já foram comparados em estudos clínicos com o 5-FU, apresentando eficácia inferior no tratamento de QAs quando comparados ao anti-metabólico<sup>32,33,35</sup>.

*Peelings* químicos também já foram utilizados no tratamento do campo de cancerização cutâneo, como *peelings* de ácido glicólico 70% ou solução de Jessner e 5FU 5% em propilenoglicol, em sessões quinzenais, com resultados promissores no tratamento do campo de cancerização da face. A manutenção do tratamento após os *peelings* com creme de tretinoína 0,05% <sup>39</sup>. Em um ensaio clínico recente foi comparado à eficácia do *peeling* do ácido glicólico 70% associado com o 5-FU 5% *versus* 5-FU 5% creme no tratamento do campo de cancerização dos antebraços, apresentando uma redução na contagem de QAs de 75% com a associação e 85% com o tratamento isolado com 5-FU<sup>40</sup>. Observou-se também a diminuição dos sinais de fotoenvelhecimento dos antebraços com o *peeling* com solução de Jessner associado ao 5-FU<sup>41</sup>.

A colchicina tópica também pode ser uma opção no tratamento do CCC. Em um ensaio clínico realizado pelo grupo de pesquisa da UNESP para avaliar a eficácia e segurança do uso da colchicina 0,5% utilizada duas vezes ao dia, por dez dias, *versus* PDT com MAL uma sessão, houve *clearance* total de 17% das QAs com o uso da colchicina tópica e 19% com o uso do PDT. O *clearance* parcial das lesões foi alcançado em 44% no grupo em que se utilizou a colchicina e 67% nos que usaram PDT com MAL, mostrando resultados promissores e estimulando o estudo da droga no tratamento do CCC<sup>42</sup>.

Um sumário de estudos clínicos randomizados e controlados que empregaram diferentes estratégias tópicas no tratamento das QAs está disposto na Tabela 3. Dentre os tratamentos citados, destacaremos o 5-FU e *peelings* químicos, objetivos do trabalho.

**Tabela 3:** Sumário de tratamentos tópicos e ablativos para o tratamento do campo de cancerização

<b>Autor</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Número de pacientes (tipo de estudo)</b>	<b>Regime</b>	<b>Resultados</b>
Thompson et al <sup>23</sup>	Fotoprotetor FPS 17	588 (controlado, randomizado, aberto)	Aplicação diária por 6 meses Controle: placebo	Com fotoprotetor: Redução de 25% Controle: redução de 18%
Thai et al <sup>25</sup>	Crioterapia	90 (multicêntrico, prospectivo)	Congelamento completo da QA, com uma borda de 1mm de pele normal	Congelamento inferior a 5 segundos: 39% Congelamento superior a 5 segundo: 69% Congelamento superior a 20 segundos: 83%

Zane et al <sup>27</sup>	Laser de CO2	200 (randomizado, aberto)	Grupo 1: laser de CO2 em QAs da face e couro cabeludo. Grupo 2: criocirurgia em QAs da face e couro cabeludo -Acompanhamento em 3 meses	Remissão completa em 3 meses: Grupo 1: 72,4% Grupo 2: 78,2%
Loven et al <sup>29</sup>	5-FU 5%	21 (randomizado, autocontrolado, fechado)	Grupo 1: 5-FU 5% duas vezes ao dia por 4 semanas (ou até que o paciente não consiga tolerar) Grupo 2: 0,5% de 5-FU uma vez ao dia por 4 semanas (ou até que o paciente não consiga tolerar)	Número médio de lesões de QA por paciente: Grupo 1: 10,3 (início) → 4,2 (semana 8) Grupo 2: 11,3 (início) → 2,5 (semana 8) Clareamento de 100% das lesões: Grupo 1 e 2: 43%
Tanghetti et al <sup>32</sup>	Imiquimod 5% creme	39 (randomizado, controlado)	Grupo 1: 5% 5-FU duas vezes ao dia por 2–4 semanas, Grupo 2: imiquimod 5% duas vezes por semana durante 16 semanas	Diminuição do número total de lesões: Grupo 1: 93,8% Grupo 2: 65,9% Clareamento total de lesões: Grupo 1: 84% Grupo 2: 24%
Segatto et al <sup>33</sup>	Diclofenaco de sódio 3% associado ao ácido hialurônico 2,5%	31 (randomizado, controlado, duplo cego)	Grupo 1: Diclofenaco de sódio 3% associado ao ácido hialurônico 2,5% gel duas vezes ao dia por 12 semanas Grupo 2: 5-FU 5% creme duas vezes ao dia por 4 semanas.	Contagem de lesões de QA: Grupo 1 : 13,6 → 6,6 (12ª semana) Grupo 2: 17,4 → 3,15 (4ª semana)
Jansen et al <sup>35</sup>	Mebutinato de ingenol <i>versus</i> PDT com MAL <i>versus</i> Imiquimod <i>versus</i> 5-FU 5%	624 (randomizado, multicêntrico e cego)	Grupo 1: PDT com MAL uma camada, ocluída por 3 horas, com posterior exposição à luz com um comprimento de onda 635 nm por 7,23 minutos. Imediatamente após, a área foi coberta por 24 horas. Grupo 2: Gel MI	A falha do tratamento após um ciclo foi: Grupo 1: 34,6% (54 de 156) Grupo 2: 47,8% (75 de 157) Grupo 3: 37,2% (58 de 156) Grupo 4: 14,8% (23 de 155)

			0,015% uma vez ao dia por 3 dias consecutivos. Grupo 3: imiquimod a 5% uma vez ao dia, 3 dias por semana por 4 semanas. Grupo 4: 5-FU 5% duas vezes ao dia por 4 semanas.	
Smith et al <sup>38</sup>	Terapia fotodinâmica	36 (randomizado, controlado, aberto)	Grupo 1: 0,5% 5-FU uma ou duas vezes ao dia por 4 semanas, Grupo 2: PDT com ALA por 1 h, ativado por luz azul por 1000 s. Repetido após 30 dias Grupo 3: PDT-ALA, tempo de aplicação de 1 h, ativado por laser corante pulsado de 595 nm. Repetido após 30 dias .	Melhora completa das QA's: Grupo 1: 6/12 (50%); Grupo 2: 6/12 (50%); Grupo 3: 1/12 (8%) Diminuição do número total de lesões ao final do estudo: Grupo 1: 79%; Grupo 2: 80%; Grupo 3: 60%
Bagatin et al <sup>39</sup>	<i>Peeling</i> superficial com Jessner ou ácido glicólico 70% associado ao 5-FU 5%	31 (retrospectivo)	Aplicado uma camada de <i>peeling</i> de ácido glicólico 70% ou solução de Jessner, seguido pelo uso de 5-FU 5% em propilenoglicol por 12 a 24 horas, de acordo com a tolerância do paciente	Melhora clínica e de sinais de fotodano em 80% dos pacientes. Pacientes que desenvolveram novas lesões ao final de 36-60 meses: 16,12%

### A.5.3) TRATAMENTOS SISTÊMICOS

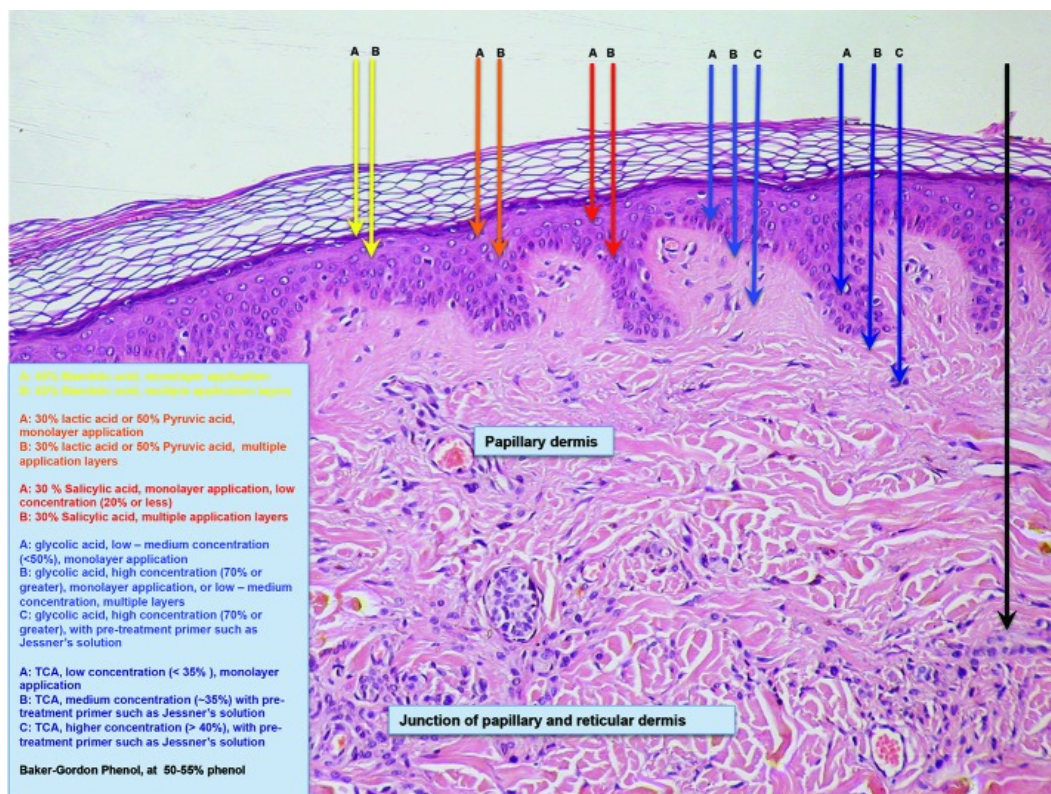
Os retinoides orais são drogas derivadas da vitamina A e podem ser utilizados no tratamento do campo de cancerização em casos selecionados. A acitretina tem a maior evidência para quimioprevenção de cânceres de pele do tipo não melanoma, além do tratamento e prevenção de QA em receptores de transplante de órgãos sólidos (recomendação de grau A). A evidência na população em geral é baixa<sup>43</sup>. A isotretinoína na dose de 10mg/dia também pode ser utilizada para o tratamento e prevenção de QAs<sup>44</sup>.

A nicotinamida é a forma ativa da vitamina B3 (niacina) e um cofator do trifosfato de adenosina, essencial para o reparo do DNA. O uso dessa droga, na sua forma oral

(500 mg duas vezes ao dia) foi considerada segura e eficaz na redução das taxas de QAs e de cânceres de pele do tipo não melanoma em pacientes de alto risco em um ensaio clínico randomizado<sup>7,45</sup>.

## B) PEELINGS QUÍMICOS

*Peelings* químicos envolvem a aplicação de substâncias tóxicas no local com o intuito de agir nas camadas cutâneas, podendo ser divididos em: superficiais, médios e profundos (Figura 4). A profundidade de ação na pele irá depender da substância empregada, sua concentração e duração do contato<sup>46</sup>.



**Figura 4:** Profundidade atingida na pele de acordo com o agente usado - *peelings* superficiais penetram apenas na epiderme (setas amarelas – ácido mandélico; setas laranjas – ácido láctico e pirúvico; setas vermelhas – ácido salicílico); os *peelings* médios penetram toda a epiderme e parte da derme papilar (setas azuis claras – ácido glicólico; setas azuis escuras - ATA); e os peelings profundos penetram ao nível da derme médio-reticular (seta preta). (Fonte: Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018;11(8):21-28).

Os *peelings* superficiais apresentam ação principal na epiderme - resultam em queratocoagulação e liquefação controladas das células da epiderme, variando desde uma quimioesfoliação suave da camada de células da córnea até a camada basal. São indicados no tratamento de discromias leves, acne, pigmentação pós-inflamatória e QAs. Podem ser feitos com vários princípios ativos, tais como os alfa-hidroxiácidos (AHA – p.e: ácido glicólico 30-50%, ácido láctico 10-30% e ácido mandélico 40%), beta-hidroxiácidos (BHA – ácido salicílico 30%), ATA 10-35% resorcinol, ácido pirúvico a 50%, ácido mandélico a 40% e a solução de Jessner. Depois sua realização, a regeneração epidérmica ocorre em 5 a 10 dias, dependendo do composto utilizado e pode ocorrer descamação local, que geralmente é bem aceita. Devido a sua ação superficial, podem ser usados em todos os fototipos<sup>46-48</sup>. Deve-se ter em mente sempre a necessidade de neutralizá-los, caso necessário, com o uso de água ou outras substâncias, como o bicarbonato<sup>49</sup>.

Já os *peelings* médios agem até a derme papilar e, portanto, podem ser utilizados em patologias que estejam tanto na epiderme, quanto na derme superficial, como: rugas finas, fotodano actínico crônico mais importante, discromias, cicatrizes superficiais, alterações de textura e QAs. O ATA 35-50% e o ácido glicólico 70%, associados ou não com a solução de Jessner, são utilizados como agentes cáusticos principais<sup>43-45</sup>. O processo de cicatrização é mais longo, com epitelização completa ocorrendo em cerca de 10-14 dias. Como apresentam maior risco de hiperpigmentação local, devem ser usados com cautela em pacientes com pele escura. Além disso, demandam proteção solar adequada, independentemente do fototipo<sup>46</sup>.

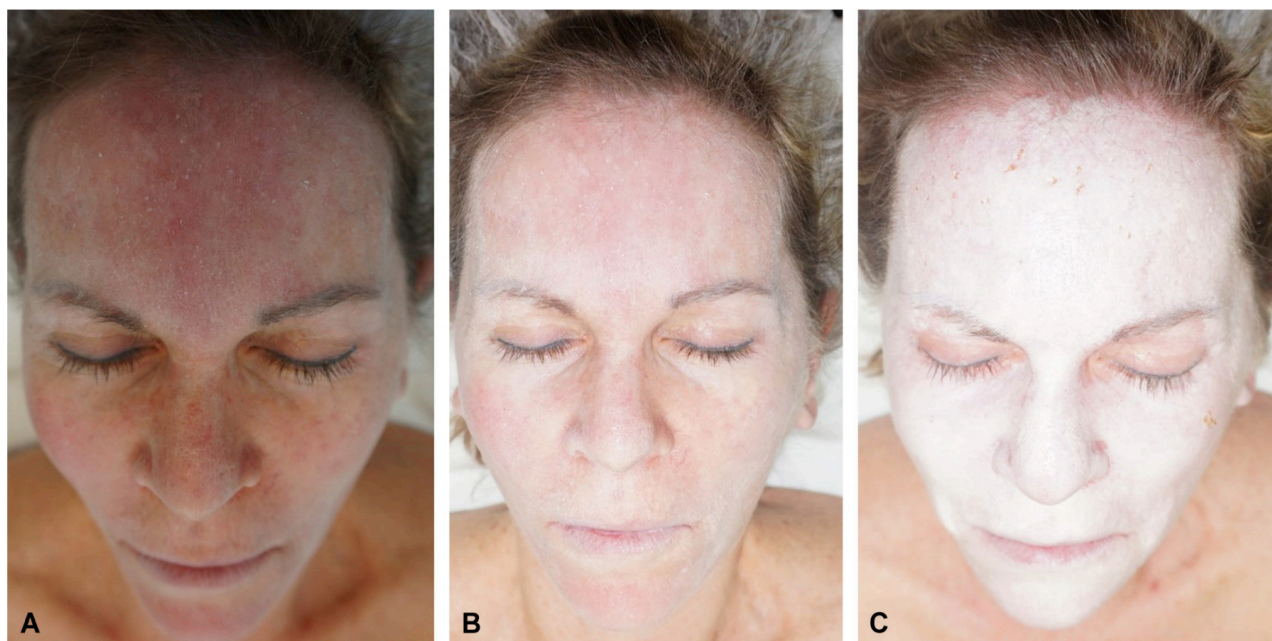
Os *peelings* profundos agem na interface entre derme papilar e reticular e podem ser usados para fotoenvelhecimento grave, ríides fixas, profundas ou grossas, cicatrizes e, às vezes, lesões de pele pré-neoplásicas. O *peeling* de Baker-Gordon, desenvolvida há mais de 50 anos, consiste na mistura de um detergente, óleo de cróton como agente epidermolítico, fenol 88% e água para diluição de 50 a 55% - podendo ser ocluído ou não. Apesar dos resultados estéticos excelentes, a toxicidade sistêmica ocasionada pelo fenol e os efeitos colaterais locais importantes, como discromias, são fatores limitantes para o seu uso<sup>46</sup>. Visando diminuir os efeitos colaterais após procedimento, mas com a mesma eficácia, Hetter propôs uma nova forma fórmula, utilizando os mesmos componentes do *peeling* de Baker-Gordon, mas com diferentes concentrações – dependendo da profundidade que se deseja atingir, fornecendo assim um tratamento mais personalizado ao paciente, com menos efeitos colaterais e desconforto<sup>50</sup>. A cicatrização inicia com a



formação de um tecido fibrinoide durante a primeira semana, que deve ser desbridadada para que haja correta cicatrização local. A reepitelização completa é melhor vista em cerca de 15 dias. Porém, deve ser ter em mente que os *peelings* profundos requerem um tempo significativamente maior para cicatrização completa (geralmente dois meses ou mais), e deve-se sempre usar proteção solar. Não é recomendado para fototipos mais altos, pois pode causar discromias no local <sup>46-51</sup>.

Antes de iniciar o *peeling* químico, a pele do paciente deve ser limpa com um agente desengordurante, e aplicado a substância escolhida. Normalmente é um procedimento bem tolerado pelos pacientes, a despeito da queimação do local com o uso dos ácidos. Portanto, anestesia não é necessária rotineiramente, com exceção dos *peelings* profundos, em que são atingidas camadas mais profundas da pele e há um maior desconforto para realizar o procedimento – sendo portanto, consideradas e discutidas com o paciente<sup>46,51</sup>.

Após a aplicação, as substâncias podem induzir uma reação chamada de *frosting* no local, sendo dividida em: nível I: eritema com placa clara discreta em alguns locais; nível II: placa branco uniforme com eritema subjacente presente; nível III: placa branca maciça, com pouco ou nenhum eritema de fundo (Figura 5)<sup>49</sup>.



**Figura 5:** Representação visual do *frosting* alcançado com os *peelings*, aplicados na face. **A:** Nível I, demonstrando um reticulado esbranquiçado claro, associado a um eritema ao fundo. **B:** Nível II, com uma placa confluenta clara, ainda com um eritema ao fundo. **C:** Nível III, com um *frosting* sólido, não se observando eritema ao fundo. (Fonte: Lee KC, Wambier CG, Soon SL, et al; International Peeling Society. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. J Am Acad Dermatol. 2019 Aug;81(2):313-

324.)

Nos *peelings* superficiais, objetiva-se obter, no máximo, *frosting* I. Já nos médios e profundos, procura-se obter *frosting* II e III, respectivamente.

Há estudos que demonstrem efetividade de até 75% no tratamento de QA e campo de cancerização, quando se emprega *peelings* para o tratamento<sup>11</sup>.

### **B.1) PEELING DE JESSNER**

A solução de Jessner é composta por ácido salicílico 14%, ácido láctico 14% e resorcinol 14% em etanol 95%. O mecanismo de ação é baseado na epidermólise promovida pelo ácido láctico e na propriedade queratolítica do ácido salicílico e resorcinol<sup>46</sup>.

O resorcinol possui compostos químicos similares com a hidroquinona - meta e paradihidroxibenzeno, respectivamente – podendo causar eczema de contato. Para os pacientes que têm histórico de hiper-sensibilidade com o uso da hidroquinona, Bridenstine e Dolezal propuseram uma nova formulação, conhecida como solução de Jessner modificada, aumentando a concentração de ácido salicílico e láctico para 17%, além de substituir o resorcinol pelo ácido cítrico 8%<sup>49-51</sup>. A solução de Jessner é sensível à luz e ao ar, já que o ácido salicílico é um composto fotossensível, e o ácido láctico absorve a água presente no ar<sup>49</sup>. Portanto, deve ser acomodada em frascos escuros, fechados e longe da luz.

O ácido salicílico (AS), um beta-hidroxiácido, e apresenta o grupo carboxila diretamente ligado ao anel benzeno e o grupo hidroxila ligado ao  $\beta$ -carbono do anel benzeno, o que o torna pouco solúvel em água, porém altamente lipofílico. Além disso, apresenta baixo pKa e pequeno tamanho molecular, facilitando a penetração, através das barreiras lipídicas da epiderme. Possui ações anti-inflamatórias, antimicrobianas e propriedades despigmentantes<sup>38</sup>. E, devido a essa propriedade lipofílica, é eficaz para o tratamento de condições em que há produção excessiva de sebo, como a acne. É seguro para todos os fototipos de Fitzpatrick<sup>51</sup>. Essa substância tem efeito de dose cumulativa - múltiplas camadas podem causar queratocoagulação rápida mais profunda, na derme papilar. Trata-se de um ácido auto-neutralizado. A descamação após a aplicação geralmente ocorre ao longo de vários dias, e a reepitelização é concluída em 7 a 10 dias<sup>46</sup>.

O ácido láctico (AL) é estruturalmente idêntico ao ácido glicólico (AG), com exceção de um grupo metil adicional na sua cadeia - o que acarreta num pKa mais baixo e, portanto, um pH mais baixo do que o AG em concentrações equivalentes - permitindo uma quimioesfoliação mais eficiente em concentrações mais baixas. Como penetra numa profundidade semelhante ao AG, mas utilizando-se concentrações menores da substância, possui efeitos colaterais e tempo de recuperação menores. Além disso, demonstrou eficácia comparável no tratamento de fotoenvelhecimento, hiperpigmentação e ríndes finas. A neutralização com bicarbonato de sódio é necessária, e a descamação ocorre ao longo de vários dias, com reepitelização completa em 7 a 10 dias<sup>46</sup>.

O resorcinol é um agente do grupo dos fenóis, podendo ser utilizado como esfoliante na forma de soluções ou pomadas, em concentrações que variam de 10 a 70%, ou associado a outras substâncias. Indicações do seu uso: acne, discromias, rugas finas e hiperpigmentação pós-inflamatória<sup>46,51</sup>.

Recomenda-se que, devido ao risco de salicilismo, pelo AS presente em sua formulação, o procedimento seja realizado em apenas uma área corpórea por sessão. Essa complicação provoca os seguintes sintomas: taquipnéia, zumbidos, diminuição da audição, tontura, náuseas, vômitos, dores abdominais, podendo até culminar em alterações neurológicas, simulando libação alcoólica – sendo imperativo o suporte médico caso ocorram. Outra complicação inerente à solução de Jessner é secundária à toxicidade sistêmica da resorcina, que assim como o salicilismo, depende da extensão da área que foi aplicada e no número de camadas realizadas. Clinicamente, a intoxicação pela resorcina provoca tremores, hipotireoidismo, hematúria, meta-hemoglobulinemia, metaglobinúria e síncope – já que esse composto pode provocar uma vasodilatação. Tais eventos adversos, apesar de graves, são praticamente inexistentes durante a realização do *peeling*. Com relação aos efeitos colaterais, pode-se citar a dermatite de contato<sup>51</sup>.

O tratamento do campo de cancerização com o uso do *peeling* superficial foi primeiramente descrito por Katz em 1995, com a combinação de *peeling* com a solução de Jessner e 5-FU 5% em propilenoglicol, em comparação à aplicação da solução de Jessner isolada, na forma de pulsos semanais, por 8 semanas. Foi observado um *clearance* total de lesões de 88,14% com a combinação<sup>52</sup>. A lógica por trás da associação do *peeling* consiste na retirada da camada córnea da pele secundária a sua aplicação, permitindo melhor adesão do 5-FU e conseqüentemente melhor resposta no tratamento de células atípicas<sup>39</sup>.

No estudo conduzido por Bagatin para o tratamento de QAs na face, avaliou-se a eficácia do *peeling* superficial com uma camada da solução de Jessner ou ácido glicólico 70%, associado ao 5-FU 5% em propilenoglicol. O *peeling* foi mantido por 12 a 24 horas e foram realizadas entre três a dez sessões, dependendo da resposta clínica, com intervalos quinzenais. Observou-se uma melhora global dos sinais de fotoagressão e textura da pele, assim como clareamento total ou de pelo menos 80% das QA<sup>39</sup>. Entretanto, por ser uma análise retrospectiva, torna necessária a realização de ensaios clínicos controlados e randomizados para corroborar seus achados.

Há a descrição também da melhora dos sinais de fotoenvelhecimento dos antebraços com o uso de *peeling* com solução de Jessner associado ao 5-FU 5%<sup>41</sup>.

Em 1998, Witheiler comparou a eficácia de uma única aplicação do *peeling* de Jessner associado ao ATA 35% com o uso do 5-FU 5% creme duas vezes ao dia por três semanas para o tratamento do campo de cancerização na face em um estudo *split-face*. Houve redução de mais de 75% nas lesões em ambos os lados, mas sem grandes diferenças estatísticas<sup>53</sup>.

Outra combinação já estudada é a associação do *peeling* de Jessner com o ATA 15 ou 30% para o tratamento do campo de cancerização e do fotoenvelhecimento. Uma única sessão de *peeling* de solução de Jessner associado ao ATA 35% pode alcançar resultados semelhantes aos observados com 5-FU duas vezes ao dia por três semanas<sup>54</sup>.

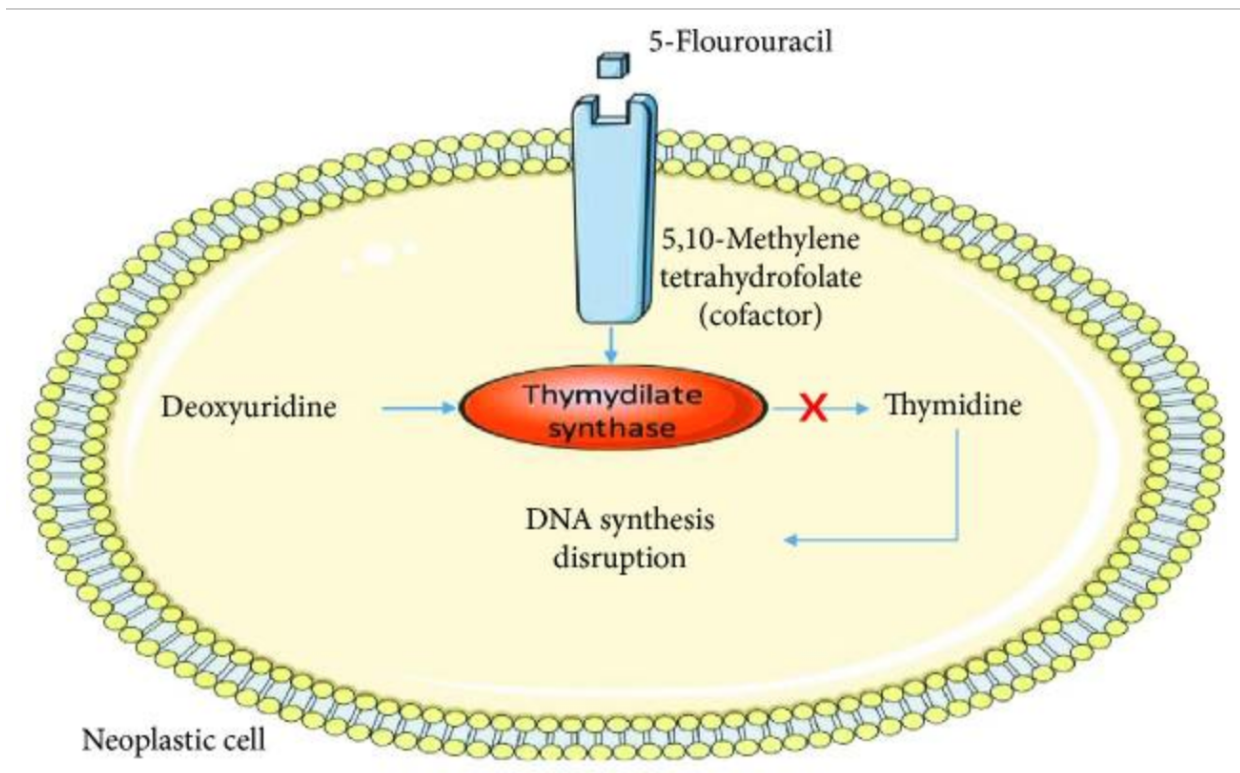
O número das sessões de *peeling* e os intervalos entre si variam de acordo com sua indicação, podendo ser semanais - quando o intuito é o tratamento de QAs, por exemplo; ou até mesmo mensais, se indicada para o tratamento de fotoenvelhecimento<sup>49</sup>.

Devido sua ação ser apenas na epiderme, o uso da solução de Jessner pode ser feito em todos os fototipos, sem prejuízos posteriores em relação a pigmentação local, além de apresentarem bom perfil de segurança, efeitos colaterais leves e de curta duração<sup>49</sup>.

Trata-se de um método interessante para ser utilizado no campo de cancerização, já que pode tratar inclusive as lesões subclínicas. Além disso, o baixo custo, facilidade de aplicação e a posologia semanal do tratamento são atrativos para a sua realização no sistema público de saúde e maior aderência do paciente.

### C) 5-FLUOROURACIL 5%

O 5-FU, apresentado primeiramente em 1957, é um quimioterápico, com apresentação endovenosa ou tópica, da classe dos anti-metabólicos. Tópicamente, atua ligando-se à timidilato sintase, através do cofator 5,10-metilenotetra-hidrofolato, acarretando numa inibição irreversível da mesma – evitando, assim, a conversão da desoxiuridina em timidina. A síntese de DNA nas células neoplásicas é diminuída, levando a uma diminuição da proliferação celular e promovendo a apoptose (Figura 6). Além disso, inibe o processamento de RNA mensageiro, e possivelmente, a função RNA transportador levando a efeitos disruptivos no metabolismo celular e viabilidade celular. Também induz citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 beta e TNF<sup>55,56</sup>.



**Figura 6:** Mecanismo de ação do 5-FU. (Fonte: Voiculescu VM, Lisievici CV, Lupu M, Vajaitu C, Draghici CC, Popa AV, Solomon I, Sebe TI, Constantin MM, Caruntu C. Mediators of Inflammation in Topical Therapy of Skin Cancers. Mediators Inflamm. 2019 Jan 10;2019:8369690.)

5-FU é encontrado em concentrações que variam de 0,5% a 5%. No Brasil, está disponível comercialmente apenas a 5% em creme ou 0,5%, 1%, 2% e 5% em soluções manipuladas<sup>7,11</sup>.

Recomenda-se que o medicamento seja aplicado duas vezes ao dia durante quatro a seis semanas<sup>57</sup>. Esquemas posológicos que utilizam o 5-FU 5% com menor frequência diária, mas por períodos prolongados de tratamento, demonstraram resultados conflitantes. Essa forma de aplicação visa diminuir os efeitos colaterais do medicamento e promover maior aderência terapêutica. Epstein<sup>58</sup> avaliou 13 pacientes tratados com 5-FU 5% - 11 pacientes usaram o 5-FU uma vez por semana e dois pacientes utilizaram duas vezes ao dia, por semana, até que as QAs diminuíssem de tamanho ou surgissem erosões locais importantes – o que representou uma média de 10,5 semanas de tratamento. Apenas dois pacientes apresentaram resultados importantes com o uso da medicação em pulso. Oito dos 13 pacientes não demonstraram qualquer melhora das QAs com o esquema, permitindo concluir que o uso do 5-FU 5% em forma de pulsos semanais por um período inferior a dez semanas não é eficaz.

Os principais efeitos colaterais relatados com o uso da medicação são: dor, despigmentação, prurido, edema, eritema, ulceração ou exulcerações no local de aplicação e fotossensibilidade<sup>7</sup>. Devido a esses sintomas, a cura completa das lesões tratadas com 5-FU 5% pode não ser evidente por até dois meses após a interrupção do tratamento ativo. Portanto, recomenda-se que a avaliação local seja realizada pelo menos após oito semanas do final do tratamento<sup>59</sup>. A ocorrência de eritema, durante o uso do 5-FU, em áreas sem lesões aparentes, demonstra a capacidade do medicamento em revelar lesões subclínicas, que seriam despercebidas ao exame, possibilitando assim o tratamento do campo de cancerização<sup>7</sup>.

As principais desvantagens do uso de 5-FU são a posologia, duração do tratamento e os eventos adversos associados. Segundo a Diretriz de Terapia de Queratoses Actínicas, o nível de recomendação para 5-FU no tratamento de campo de cancerização é nível I.A<sup>59</sup>.

Loven mostrou diminuição significativa na contagem das QAs com o uso do 5-FU 5% e 0,5%, com *clearance* completo das lesões ocorrendo em 43% dos pacientes em ambos os grupos<sup>29</sup>.

Em uma metanálise realizada, observou-se que o uso do 5-FU 5% no tratamento de campo de cancerização: reduziu em cerca de 79,5% (59,2% –100%) o número médio de lesões; proporcionou o clareamento completo de 98,0% das lesões em 4 semanas e 93,8% das lesões em 24 semanas, enquanto o *clearance* total de todas as QAs ocorreu em 49,0% (0%-96%) dos pacientes tratados com 5-FU 5%<sup>60</sup>.

O seguimento a longo prazo de pacientes randomizados de maneira aleatória para o tratamento do campo com 5-FU 5% *versus* placebo demonstrou que os benefícios do clareamento sustentado da lesão são significativos por mais de 3 anos após um único curso de tratamento, sugerindo que a terapia produz uma remissão de longa duração<sup>61</sup>.

Observou-se também a redução de 75% na incidência de CEC no primeiro ano após o tratamento, com um único curso de 5-FU tópico<sup>62</sup>. Foi o primeiro grande ensaio clínico prospectivo a demonstrar uma redução significativa na incidência de CEC nos pacientes que receberam terapia para o campo de cancerização, fornecendo assim um forte suporte para a terapia dirigida a campo em pacientes de alto risco<sup>63</sup>.

Na Unesp de Botucatu, QAs e o campo de cancerização são extremamente prevalentes e os tratamentos mais empregados são a crioterapia com nitrogênio líquido e o 5-FU creme a 5%.

Há poucos estudos relacionando resposta clínica ao tratamento com *peeling* químico com solução de Jessner e nenhum estudo comparando a eficácia do uso isolado do 5-FU creme a 5% com o *peeling* com solução de Jessner associado ao 5-FU, o que justifica a importância do projeto apresentado.

## REFERÊNCIAS

1. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012;87:425-34.
2. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4-7.
3. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):19-35.
4. Sociedade Brasileira de Dermatologia et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018)\* \* Work conducted at Brazilian Society of Dermatology, Rio de Janeiro (RJ), Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 2018, v. 93, n. 6 [Accessed 5 November 2021], pp. 916-928.
5. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):11-31.
6. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):541-7.
7. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
8. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 2005;5:564-573.
9. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161:78-84.
10. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):253-261.
11. Marques E, Chen TM. Actinic Keratosis. [Updated 2021 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557401/>
12. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol* 2014;32:80-87.
13. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775– 86.
14. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738–43.
15. Arruda G, Schmitt, J. Características clínicas das ceratoses actínicas e suas correlações histológicas: sugestão de uma escala de gravidade clínica. *Repertorio Unesp*, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/183361>>. Acesso: 15 de abril de 2020
16. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156:8-12.
17. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42:11-17.
18. Mohan M, Jagannathan N. Oral field cancerization: an update on current concepts. *Oncol Rev*. 2014;8(1):244. Published 2014 Jun 30.
19. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.



20. 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 May;89(5):241-50.
21. Miola AC, Castilho MA, Schmitt JV, et al. Contribution to characterization of the skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:698-703.
22. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490-500.
23. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14;329(16):1147-51.
24. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive summary. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021 Jun.
25. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, et al. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *The British Journal of Dermatology*. 2014 May;170(5):1114-1121.
26. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):687-692.
27. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. *Cryobiol* 2014; 69(1):140-3.
28. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):222-30.
29. Loven K, Stein L, Furst K, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*. 2002 Jun;24(6):990-1000.
30. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum-Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2069-2079.
31. Festa Neto, C. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial and nodular basal cell carcinomas: study of 10 cases. *An Bras Dermatol* [online]. 2002, v. 77, n. 6 [Accessed 21 August 2021], pp. 693-698.
32. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(2):144-7. PMID: 17373172.
33. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, et al. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):732-738.
34. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):486-93.
35. Jansen M.H.E, Kessels J.H.M, Nelemans P.J, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2019; 380:935-946.
36. Mohd Mustapa MF, de Berker D, McGregor JM, et al. Suspension of marketing authorization for ingenol mebutate. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):792.
37. Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol*. 2009;84:445-59.

38. Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, et al. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2003 Dec;2(6):629-35.
39. Bagatin E, Teixeira SP, Hassun KM, et al. 5-Fluorouracil superficial peel for multiple actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2009; 48(8): 902–7.
40. Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, et al. Peeling with 70% glycolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: a randomized clinical trial. *Dermatol Ther* 2020;33(3):1-5.
41. Guimarães CO, Miot HA, Bagatin E. Five percent 5-fluorouracil in a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40(6):610-617.
42. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, et al. Effectiveness and safety of 0.5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;179:1081–1087
43. Herold M, Good AJ, Nielson CB, et al. Use of topical and systemic retinoids in solid organ transplant recipients: update and review of the current literature. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1442-1449.
44. Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, Bagatin E. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization. *Int J Dermatol* 2019; 58(3):365-73. DOI: 10.1111/ijd.14363.
45. Gilmore SJ. Nicotinamide and skin cancer chemoprevention: The jury is still out. *Australas J Dermatol*. 2018;59(1):6-9.
46. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A practical approach to chemical peels: a review of fundamentals and step-by-step algorithmic protocol for treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(8):21-28.
47. Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010; 3(7), 32–43.19
48. Samargandy S, Raggio BS. Skin resurfacing chemical peels. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547752/>
49. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, et al. International Peeling Society. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):313-324.
50. Hetter GP. An examination of the phenol-croton oil peel: part IV. Face peel results with different concentrations of phenol and croton oil. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(3):1061-1087.
51. Yokomizo VMF, Benemond TMH, Chisaki C, et al. Chemical peels: review and practical applications. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(1):58-68.
52. Katz BE. The fluor-hydroxy pulse peel: a pilot evaluation of a new superficial chemical peel. *Cosmet Dermatol* 1995; 8: 24–30.
53. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 1997;23(3):191-196.
54. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, et al. Management pearls on the treatment of actinic keratoses and field cancerization. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):903-915.
55. Voiculescu VM, Lisievici CV, Lupu M, et al. Mediators of inflammation in topical therapy of skin cancers. *Mediators Inflamm*. 2019 10;2019.8369690

56. Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(2):83-9.
57. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176(1):20-43.
58. Epstein E. Does intermittent pulse topical 5-FU therapy allow destruction of actinic keratosis without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:77-80.
59. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):e209-e233.
60. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis-a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol.* 2009;48(5):453-63.
61. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952-960.
62. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):167-174.
63. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-690. Published 2018 Jun 1.

## **2. OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a eficácia e segurança do creme 5-Fluorouracil 5%, aplicado à noite, durante 28 dias *versus* quatro aplicações semanais de *peeling* de solução de Jessner, associado ao 5-FU 5% creme, durante quatro semanas, no tratamento do campo de cancerização cutâneo no início do tratamento e após 180 dias da inclusão.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar a melhora clínica das queratoses actínicas, através da contagem de QAs e escore de gravidade das QAs (Apêndice 3) entre os tratamentos realizados após 180 dias;
2. Avaliar a melhora do aspecto do campo de cancerização através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (Apêndice 4), entre os tratamentos realizados após 180 dias;
3. Avaliar a tolerabilidade e preferência subjetiva, avaliada por um questionário desenvolvido pelos autores (Apêndice 5) dos pacientes submetidos aos tratamentos.
4. Avaliar efeitos adversos dos tratamentos realizados, através do relato subjetivo dos pacientes e observação das regiões tratadas pelos pesquisadores, após 30, 60 e 180 dias.

### 3. MANUSCRITO

**Journal:** JEADV

**Type:** Original article

Title:

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE FLUOROURACIL 5% *VERSUS PEELING* COM SOLUÇÃO DE JESSNER E FLUOROURACIL 5% LOÇÃO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Authors:

Ana Claudia Athanasio Shwetz – M.D.; Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil.

Anna Carolina Miola – M.D.; PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil.

Juliano Vilaverde Schimitt– M.D.; PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

City, state and country which the work was done:  
Botucatu, São Paulo, Brazil

**Corresponding author:**

Ana Claudia Athanasio Shwetz

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por imagem e Radioterapia  
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil,  
18618-970

Mail address: [ana.shwetz1991@gmail.com](mailto:ana.shwetz1991@gmail.com)

## **Abstract:**

**Fundamentos:** A estabilização e tratamento das queratoses actínicas (QA) e campo de cancerização cutâneo (CCC) pode diminuir a incidência de neoplasias cutâneas. O 5-Fluorouracil (5-FU) 5% é a terapia padrão ouro no tratamento do CCC. O *peeling* com solução de Jessner pode ser utilizado como meio para permitir maior penetração do 5-FU, sem a necessidade de aplicação diária – conferindo melhor posologia ao medicamento.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança do *peeling* com a solução de Jessner associado ao 5-FU 5% loção *versus* o 5-FU 5% em creme no tratamento do campo de cancerização dos antebraços.

**Métodos e casuística:** Ensaio clínico randomizado, autocontrolado, aberto, em que 15 pacientes com três a dez QAs por antebraços foram randomizados para duas modalidades de tratamento: 5-FU 5% creme (uma vez ao dia por quatro semanas – grupo 5-FU) ou *peeling* de solução de Jessner associado ao 5-FU 5% loção (uma vez por semana, por quatro semanas – grupo *peeling*). O objetivo principal foi o clareamento total de lesões após 180 dias após o início do tratamento. Os objetivos secundários foram clareamento parcial (>50%) e redução da atividade do CCC, avaliada através do escore de gravidade das QAs (EGQA) e escala do fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA) antes do início dos tratamentos e ao final de 180 dias. Os efeitos colaterais foram avaliados após 30, 60 e 180 dias. Todos os pacientes incluídos no estudo e randomizados fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). A contagem de Qas, EGQA e EFA foram comparadas de acordo com o tempo e para grupos (ao longo do tempo) pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos. A significância adotada de p (bicaudal) foi de <0.05.

**Resultados:** Foram avaliados 15 pacientes, com predomínio do sexo masculino (67%), fototipos I e II e mediana de idade de 73 anos. Não houve *dropouts*. Constatou-se um *clearance* total de 26,67% no grupo do 5-FU e 13,33% com o *peeling*; *clearance* parcial (>50%) em 80% no grupo 5-FU e 73,33% no grupo *peeling*. O ECGA diminuiu 74% e 55% com o uso do 5-FU e *peeling*, respectivamente. Ambos os tratamentos melhoraram os sinais de fotoenvelhecimento nos antebraços. O principal efeito colateral relatado após 30 dias em ambos os grupos foi a dor. A ulceração significativamente mais no grupo 5-FU.

**Conclusão:** O 5-FU 5% mostrou-se clinicamente eficaz, com eventos adversos controláveis, tanto em monoterapia como aplicado após a Solução de Jessner no controle do campo de cancerização.

**Trial registration:**

The study was approved by the institution review board, registered in Brazilian Register of Clinical Trials and funded by FUNADERSP (Fundo de Apoio à Dermatologia do estado de São Paulo).

## INTRODUÇÃO

As queratoses actínicas (QAs) são proliferações de queratinócitos atípicos, causadas, pela exposição crônica à radiação ultravioleta (RUV) e consideradas pré malignas<sup>1</sup>. Apresentam um risco de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) calculado entre 0,025% e 14% ao ano, a depender dos antecedentes pessoais de neoplasias cutâneas e da multiplicidade de lesões. Observou-se que indivíduos com mais de dez QAs tiveram uma probabilidade de 14% de desenvolver um CEC dentro de cinco anos – apontando o valor da QA como um marcador de risco para CEC<sup>2</sup>.

O campo de cancerização cutâneo (CCC), primeiramente descrito para mucosa oral, compreende uma área de tegumento aparentemente normal ao redor da lesão clínica, porém contendo alterações histológicas pré-neoplásicas, subclínicas e multifocais, composto por células geneticamente alteradas - justificando o surgimento de novas lesões neoplásicas numa mesma área do tegumento ou recorrência de lesões completamente excisadas anteriormente<sup>3,4</sup>.

Trata-se de uma condição de grande prevalência global. No Brasil, é o principal motivo de consulta dermatológica na população idosa e a quarta doença mais diagnosticada pelos dermatologistas no Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>5</sup>.

O tratamento do CCC com o uso do *peeling* foi primeiramente descrito por Katz em 1995, com a combinação de *peeling* com a solução de Jessner e 5-FU 5% em propilenoglicol, em comparação à aplicação da solução de Jessner isolada, na forma de pulsos semanais, por 8 semanas. Foi observado um *clearance* total de lesões de 88,14% com a combinação<sup>6</sup>.

A solução de Jessner é composta por ácido salicílico 14%, ácido láctico 14% e resorcinol 14% em etanol 95%. O mecanismo de ação é baseado na epidermólise promovida pelo ácido láctico e na propriedade queratolítica do ácido salicílico e resorcinol<sup>7-9</sup>. Outros tipos de *peelings* químicos isolados ou em combinação com o 5-FU também mostraram resultados promissores no tratamento do campo cancerização<sup>10-14</sup>.

O 5-Fluorouracil (5-FU), é um agente quimioterápico tópico com ação anti-metabólica. Tem como mecanismo de ação principal a diminuição da síntese de DNA, pela inibição da timidato sintetase nas células neoplásicas, levando a uma diminuição da proliferação celular e promovendo a apoptose. É considerado padrão ouro entre as terapêuticas tópicas para tratamento das QAs<sup>15</sup>. No Brasil, é encontrado em



concentrações que variam de 0,5 a 5%. Recomenda-se o uso duas vezes ao dia, de quatro a seis semanas<sup>16</sup>.

Em uma metanálise, observou-se que o uso do 5-FU 5% no tratamento de CCC: reduziu em cerca de 79,5% (59,2% –100%) o número médio de lesões; proporcionou o clareamento completo de 98,0% das lesões em 4 semanas e 93,8% das lesões em 24 semanas, enquanto o *clearance* total de todas as QAs ocorreu em 49,0% (0%-96%) dos pacientes tratados com 5-FU 5%<sup>17</sup>.

Observou-se também a redução de 75% na incidência de CEC no primeiro ano após o tratamento, com um único curso de 5-FU tópico. Foi o primeiro grande ensaio clínico a demonstrar uma redução significativa na incidência de CEC nos pacientes que receberam terapia para o campo de cancerização, fornecendo assim um forte suporte para a terapia dirigida a campo em pacientes de alto risco<sup>18</sup>.

Apesar da boa resposta, o 5-FU apresenta efeitos colaterais, como: dor, despigmentação, prurido, edema, eritema, ulceração ou exulcerações e fotossensibilidade<sup>19</sup>, justificando a busca por alternativas mais toleráveis, porém efetivas, no tratamento do CCC.

Há poucos estudos prospectivos avaliando o efeito do *peeling* da solução de Jessner associada ao 5-FU, e nenhum comparando este método com o uso diário do 5-FU para o tratamento do CCC nos antebraços.

O presente estudo comparou de forma randomizada a eficácia e tolerância do uso semanal do *peeling* de solução de Jessner associado ao 5-FU com o uso diário do 5-FU tópico, por quatro semanas, no tratamento do CCC e QAs dos antebraços.

## MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico aberto, randomizado, comparativo, autocontrolado, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do 5-Fluorouracil 5% em monoterapia ou após *peeling* com solução de Jessner e 5-Fluorouracil 5% loção no tratamento do CCC.

O trabalho foi realizado no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP entre maio de 2020 e junho de 2021. Foram incluídos 15 indivíduos com três a dez QAs em ambos os antebraços, imunocompetentes, sem uso de retinoide oral, sem hipersensibilidade a quaisquer substâncias estudadas ou outras doenças cutâneas extensas nos antebraços.

Os antebraços foram randomizados (Apêndice 1) para receber 5-FU 5% creme uma vez ao dia por 28 dias ou *peeling* com solução de Jessner (duas camadas com intervalo de dois minutos entre elas) com aplicação subsequente de 5-FU 5% loção (produzidos por manipulação: farmácia Cruz Vermelha) após 2 minutos, uma vez por semana, por quatro semanas. Os pacientes foram orientados a permanecer por quatro horas sem lavar os antebraços após a aplicação dos tratamentos. Todos os participantes receberam todos os tratamentos durante o estudo e foram instruídos a usar protetor solar de amplo espectro (L'oreal expertise® FPS 30), fornecido pelos pesquisadores, em ambos os antebraços por 60 dias. A área estudada é delimitada entre a fossa antecubital e articulações radiocarpal e radioulnar.

Foi realizada dupla contagem de QAs, pelo mesmo investigador, para assegurar seus valores. A randomização foi realizada a partir de simulação computacional e tabulado em sequência. A definição dos tratamentos era realizada no momento da inclusão através de envelopes pardos numerados que continham os lados e respectivos tratamentos.

Os participantes foram avaliados em: Dia 0 - inclusão, randomização, avaliação clínica (contagem de QAs; escore de gravidade de QAs<sup>20</sup> – EGQA – Apêndice 3; escala de fotoenvelhecimento do antebraço<sup>21</sup> – EFA – Apêndice 4) e início do tratamento; Dia 30 - avaliação de eventos colaterais (EC), tolerabilidade e preferência subjetiva entre tratamentos (Apêndice 5); Dia 60 – efeitos colaterais; Dia 180 - avaliação clínica (contagem de QAs, EGQA, EFA) e efeitos colaterais. A eficácia foi medida através da diminuição na contagem de lesões e dos escores de gravidade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (Anexo 1) e financiado por FUNADERSP (Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo).

O desfecho primário foi o clareamento total de lesões de QA, 180 dias após o início do tratamento. Já os desfechos secundários foram: clareamento parcial de QAs (-50%); redução da atividade do CCC, avaliado através do EGQA e EFA no Dia 180; incidência de efeitos colaterais com os tratamentos; redução na incidência de cânceres de pele não melanoma e tolerabilidade aos tratamentos.

O tamanho da amostra foi dimensionado a fim de detectar uma diferença na contagem final de QAs de duas lesões com desvio-padrão equivalente entre os tratamentos (poder de 0,9, alfa de 0,05), considerando um *dropout* de 20%, resultando em 30 antebraços por grupo (15 pacientes).

Todos os dados foram avaliados pelo ITT (*intention to treat*). A unidade da análise foi cada antebraço. A contagem de QAs, EGQA e EFA foram comparados de acordo com o tempo e os grupos (ao longo do tempo) por um modelo linear generalizado de efeitos mistos. A significância foi definida como valor de p bicaudal <0,05.

## RESULTADOS

Foram estudados 15 pacientes, não ocorrendo nenhum *dropout* durante o estudo. As principais características epidemiológicas e clínicas iniciais dos pacientes estão na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características epidemiológicas e clínicas iniciais dos pacientes estudados

Característica	Valor
Sexo	
Feminino	5 (33,3%)
Masculino	10 (66,7%)
Fototipo	
1-2	8 (53,3%)
3	5 (33,3%)
4-5	2 (13,4%)
Idade*	73 (63-79)
Contagem de QAs por antebraço*	6 (5-6)
EGQA*	21 (18-25)
EFA*	94,5 (73-97)

\*Mediana (p25-p75); EGQA: escore de gravidade das queratoses actínicas; EFA: escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.

No dia 180, o *clearance* total foi atingido por 2 (13,3%; IC 95%: 0 - 20%) no grupo *peeling* e 4 (26,7%; IC 95%: 6,7 - 40%) no grupo 5-FU (p=0,34). Já o *clearance* parcial (>50%) foi obtido por 11 (73,3%; IC 95%: 53,3 - 86,7%) no grupo *peeling* e 12 (80%; IC 95%: 60 - 93,3%) no grupo 5-FU (p=0,65).

Os resultados da contagem de QAs, EGQA e EFA, comparando o início do tratamento e após 180 dias estão descritas na Tabela 2. Não obtive-se diferença significativa entre os tratamentos e em relação ao tempo na diminuição da contagem de QAs e da EGQA. Não houve também diferença estatística significativa em relação ao tempo na diminuição da EFA.

**Tabela 2:** Resultados dos principais desfechos clínicos secundários

Variável	<i>Peeling</i>	5FU	p( <i>Peeling</i> vs 5-FU)	p (0 vs. 180)
<b>Contagem QAs</b>				
D0	6 (5-6)	6 (5-6)	0,49	
D180	2 (1-3)	2 (0-2)	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>EGQAs</b>				
D0	22 (19-25)	20 (18-24)	0,64	
D180	8 (5-10)	6 (0-9)	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>EFA</b>				
D0	94 (73-97)	95 (73-96)	0,82	
D180	76 (54-90)	76 (58-92)	0,60	<b>&lt; 0,05</b>

\*Legenda: EGQA: Escala de Gravidade das QAs; EFA: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.

O principal efeito colateral relatado em ambos os grupos foi a dor, presente em 53,3% (IC 95%: 26,7 - 73,3%) dos pacientes no grupo *peeling* e 80% (IC 95%: 60 - 93,3%) no grupo 5-FU. Os demais efeitos colaterais dos tratamentos nos dias 30 e 60 estão representados na Tabela 3.

Não houve nenhuma neoplasia cutânea nova nos antebraços durante o período do estudo.

**Tabela 3:** Efeitos colaterais dos tratamentos

Efeito adverso	<i>Peeling</i> N (%)	5-FU N (%)	RP (IC 95%)	p
<b>D 30</b>				
Dor / Ardor	8 (53)	12 (80)	0,67 (0,39 a 1,14)	0,25
Ulceração	1 (7)	8 (53)	0,13 (0,02 a 0,88)	<b>&lt;0,05</b>
<b>D 60</b>				
Dor / Ardor	0 (0)	1 (7)	-	0,99
Ulceração	0 (0)	7 (47)	-	<b>&lt;0,05</b>

Os pacientes foram consultados, utilizando como base um questionário produzido pelos pesquisadores (Apêndice 5), no dia 30, em relação à tolerância em relação ao *peeling* e preferência subjetiva entre os tratamentos. O *peeling* teve boa tolerância, sendo que a maioria dos pacientes referiu leve prurido e que a terapêutica não impactou nas atividades diárias e sociais. 93,33% (IC 95%: 80 - 100%) dos pacientes referiram que não seria desgastante realizar novamente o tratamento, caso fosse necessário. O grau de satisfação com o *peeling* também foi elevado, sendo que 93,3% (IC 95%: 80 - 100%) dos participantes referiram estar totalmente ou muito satisfeitos com o tratamento. Em

comparação com o uso do 5-FU isolado, 80% (IC 95%: 60 - 93,3%) dos participantes referiram uma maior comodidade com o uso do *peeling* em relação ao uso diário do creme e as razões foram: melhor posologia e menos efeitos colaterais.

## DISCUSSÃO

No presente estudo identificamos uma redução significativa no número de QAs e sinais de atividade do CCC em ambos os tratamentos, sendo esta redução um pouco maior no grupo do creme de 5-FU, porém este mesmo grupo apresentou maiores efeitos adversos e menor comodidade ao tratamento.

Em nosso estudo, o *clearance* total foi obtido em porcentagem menor do que a descrita anteriormente na literatura. Já o parcial (>50%) foi obtido por 73,3% no grupo *peeling* e 80% no grupo 5-FU, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Apesar do nosso estudo ter sido realizado nos antebraços, local conhecido por uma menor resposta ao tratamento do CCC que a face, o estudo *split-face*<sup>6</sup> que utilizou solução de Jessner associada ao 5-FU não comparou com o tratamento padrão ouro, o 5-FU, como o nosso projeto, além de terem sido realizados mais ciclos terapêuticos. Em metanálise recente<sup>22</sup>, não há estudos comparando o uso da solução de Jessner com 5-FU 5% *versus* 5-FU 5% isolado.

Houve uma diminuição importante na contagem de lesões após 180 dias do início do tratamento – resultado concordante com a literatura, que refere redução maior que 70% na contagem de QAs com o uso do 5-FU<sup>23</sup>. Há descrição que uma única sessão de *peeling* de Jessner com ATA 35% possa atingir resultados semelhantes que o 5-FU 5% duas vezes ao dia, por três semanas<sup>24</sup>.

A diminuição dos escores de gravidade das QAs foi significativa para ambos os grupos. Apesar de não haver um escore de gravidade universal para avaliação das QAs e do CCC, o que dificulta o confronto dos resultados com a literatura, há descrição da diminuição de lesões hiperqueratóticas, variável presente no escore de gravidade<sup>19</sup> usado em nosso estudo, com uso do 5-FU 5%<sup>23</sup>.

Em relação à melhora estética da região, houve uma diminuição da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços com ambas as terapêuticas – concordante com a literatura, que já havia relatado uma melhora dessa região com o uso do 5-FU 5% creme ou em forma de *peelings*<sup>25</sup>.

O principal efeito colateral relatado no dia 30 em ambos os grupos foi a dor, presente em maior proporção no grupo 5-FU. A ulceração, ocorreu significativamente mais ( $p < 0,05$ ) no grupo 5-FU, sendo que esse efeito se manteve no grupo no dia 60 em 47% dos antebraços analisados. Não houve relato de efeitos colaterais no dia 60 no grupo *peeling*. Nenhum dos grupos apresentou efeitos colaterais no dia 180. Apesar do eritema persistente por três meses com o uso da solução de Jessner e ATA 35%, não há relato de efeitos colaterais duradouros com o uso de *peelings*<sup>14</sup>.

Ao final do primeiro mês, os pacientes preferiram a terapêutica com o *peeling*, devido a comodidade posológica classificada como significativamente melhor para a grande maioria dos participantes e menor intensidade de efeitos colaterais – resultado esperado conforme estudos anteriores<sup>14</sup>.

É importante ressaltar que os estudos anteriores com a solução de Jessner foram realizados em áreas corporais diferentes e utilizando diferentes associações à solução. Além disso, não compararam com o padrão ouro de tratamento, o 5-FU. Outros estudos, comparando a associação de solução de Jessner e 5-FU com outros tratamentos, além de outros regimes posológicos, como 5-FU duas vezes ao dia, são necessários para comprovação de sua eficácia no tratamento do CCC.

Os *peelings* químicos são classicamente usados para o rejuvenescimento da pele. São procedimentos seguros, apesar de não haver muitos estudos clínicos para o tratamento do CCC e nenhum ensaio comparando a eficácia do *peeling* com solução de Jessner associado ao 5-FU 5% loção *versus* 5-FU 5% creme.

Este estudo tem limitações por ser monocêntrico (realizado em um serviço público), o que impossibilita a generalização dos resultados, apesar de coincidirem com a literatura e a homogeneidade dos grupos aumentar a validade interna do projeto. Da mesma forma, a solução de Jessner e os 5-FU creme e loção foram produzidos em uma farmácia de manipulação, que pode não garantir os mesmos resultados quando produzidos por diferentes farmácias.

## CONCLUSÃO

O tratamento do CCC nos antebraços com 5-FU 5% em monoterapia ou associado a *peelings* semanais de solução de *Jessner* reduziram efetivamente o número de lesões e os sinais de atividade do CCC, com redução maior para creme de 5-FU, porém com

maiores efeitos adversos para este. O tratamento com o *peeling* foi mais cômodo e preferido pelos pacientes, em relação ao creme de 5-FU.

Novos estudos em populações diferentes, com outras concentrações e esquemas de aplicação alternativos devem ser realizados para aprimorar o tratamento do CCC combinando eficácia, tolerância e comodidade.

## REFERENCES

1. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012;87:425-34.
2. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4-7.
3. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
4. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775– 86.
5. Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-928.
6. Katz BE. The fluor-hydroxy pulse peel: a pilot evaluation of a new superficial chemical peel. *Cosmet Dermatol* 1995; 8: 24–30.
7. Soleymani T, Lanoue J, Rahman Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(8):21-28.
8. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, et al. International Peeling Society. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):313-324.
9. Yokomizo VMF, Benemond TMH, Chisaki C, et al. Chemical peels: review and practical applications. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(1)58-68.
10. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, et al. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 1997;23(3):191-196.
11. Bagatin E, Teixeira SP, Hassun KM, et al. 5-Fluorouracil superficial peel for multiple actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2009; 48(8): 902–7.
12. Marrero GM, Katz BE. The new fluor-hydroxy pulse peel. A combination of 5-fluorouracil and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1998;24(9):973-978.
13. Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, et al. Peeling with 70% glycolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: a randomized clinical trial. *Dermatol Ther* 2020;33(3):1-5.

14. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, et al. 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):176-181.
15. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):20-43.
16. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775– 86.
17. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis-a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. 2009;48(5):453-63.
18. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154(2):167-174.
19. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
20. Arruda G, Schmitt, J. Características clínicas das ceratoses actínicas e suas correlações histológicas: sugestão de uma escala de gravidade clínica. *Repertorio Unesp*, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/183361>>. Acesso: 15 de abril de 2020
21. Guimaraes CO, Bagatin E, Guadanhim LR et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skinphotoaging. *J Cutan Med Surg* 2015; 19:380–7.
22. Steeb T, Koch EAT, Wessely A, et al. Chemical peelings for the treatment of actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):641-649.
23. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):952-960.
24. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, et al. Management pearls on the treatment of actinic keratoses and field cancerization. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(5):903-915.
25. Guimarães CO, Miot HA, Bagatin E. Five percent 5-fluorouracil in a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40(6):610-617.



## 4. CONCLUSÕES

O uso do 5-FU 5% em monoterapia ou em *peelings* semanais com solução de Jessner foram eficazes e seguros no tratamento do campo de cancerização cutâneo dos antebraços.

Houve redução na contagem de QAs e dos sinais de atividade do CCC (EGQA e EFA) com ambos os tratamentos, mas com superioridade do creme de 5-FU 5% em relação ao *peeling* com solução de Jessner e 5-FU 5% loção.

O creme de 5-FU 5% apresentou mais efeitos adversos e estes foram mais persistentes que no grupo *peeling*. O *peeling* causou efeitos colaterais leves e mais transitórios.

O tratamento com o *peeling* foi mais cômodo e preferido pelos pacientes, em relação ao creme de 5-FU 5% e as razões citadas foram: menor presença de efeitos colaterais e melhor posologia.

## 5. PERSPECTIVAS:

Com o crescimento na longevidade da população, associado à exposição à radiação ultravioleta (RUV) durante a vida, o surgimento de QAs e cânceres de pele do tipo não melanoma vêm aumentando de incidência. Com isso em mente, há um crescimento de estudos visando o tratamento do campo de cancerização cutâneo (CCC), com o objetivo de prevenir o aparecimento de neoplasias cutâneas – acarretando, assim, na diminuição da morbimortalidade desses pacientes, além de menor custo ao sistema de saúde.

Apesar de haver diversos marcadores moleculares relatados, não há métodos bioquímicos ou histopatológicos específicos para o diagnóstico de atividade do campo de cancerização. Atualmente, a atividade do CCC é avaliada pela presença de múltiplas QAs em uma ou mais regiões corporais. A contagem de lesões e escores clínicos de gravidade e fotoenvelhecimento – como utilizados no nosso trabalho – auxiliam o diagnóstico dessa patologia.

O 5-FU 5% creme, apesar de ser uma terapêutica com ótimos resultados no tratamento e estabilização do CCC em curto a longo prazo, apresenta efeitos colaterais intensos, que podem provocar a má aderência ao tratamento proposto – mesmo em regime de uso de uma vez ao dia, por 28 dias, conforme realizado no presente projeto.

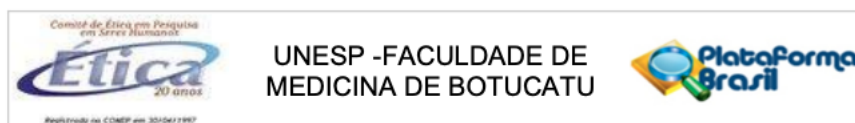
O *peeling* de Jessner é um procedimento usado há muitos anos para fins, na maioria das vezes, estéticos no dia-a-dia do dermatologista. A baixa taxa de efeitos colaterais, preço acessível e capacidade de permitir uma quimioesfoliação para consequente melhor absorção do 5-FU 5% loção, tornam o *peeling* de Jessner como uma terapêutica interessante para o tratamento do CCC, com diminuição na contagem das QAs, bem como sua gravidade, comparável ao uso isolado do 5-FU 5% creme – terapêutica padrão ouro para o tratamento do CCC. Não há nenhum relato na literatura de ensaio clínico com o uso do *peeling* com solução de Jessner associado a 5-FU 5% comparando com o 5-FU 5% creme – padrão ouro de tratamento- no tratamento do CCC de antebraços e nenhum estudo comprovando se houve resultado sustentado na manutenção da estabilidade do campo de cancerização. É nesse contexto que acreditamos ser necessário novos estudos para que se possa definir protocolos de tratamentos com essa associação.

Novos estudos em populações diferentes, com outras concentrações e esquemas de aplicação devem ser realizados para aprimorar o tratamento do CCC combinando

eficácia, tolerância e comodidade. Deve-se também preconizar a busca de novas formulações tópicas, utilizando veículos e metodologias modernas, para melhorar a penetração do 5-FU, aumentando a eficácia e reduzindo eventos adversos.

## 6. ANEXOS

### Anexo 1 – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE FLUORACIL 5% VERSUS PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E FLUORACIL 5% LOCÃO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Pesquisador:** Ana Claudia Athanasio Shwetz

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 31882020.6.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Dermatologia e Radioterapia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.179.060

##### Apresentação do Projeto:

As informações apresentadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa. Trata-se de Emenda ao Projeto Original intitulado "EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE FLUORACIL 5% VERSUS PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E FLUORACIL 5% LOCÃO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO", aprovado por este Colegiado em 17 de julho de 2020 (Parecer nº 4.161.087).

O projeto original previa a coleta de dados em 3 momentos: T0 – inclusão, randomização, avaliação clínica (contagem, escala de fotoenvelhecimento, escore de gravidade da QA) e início dos tratamentos; T30 – avaliação de efeitos adversos, tolerabilidade, preferência subjetiva; T60 - avaliação clínica (contagem, escala de fotoenvelhecimento, escore de gravidade da QA e preferência subjetiva). A 3ª etapa se daria 60 dias após a inclusão no estudo.

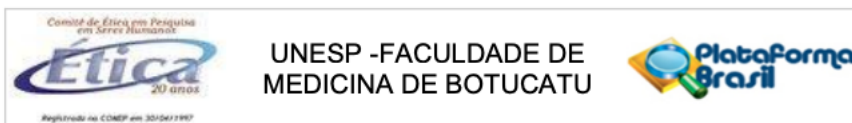
A pesquisadora solicita, através da presente Emenda, o prolongamento do tempo anteriormente estipulado do estudo, de 60 dias para 180 dias, para que haja melhor avaliação dos pacientes quanto a eficácia do peeling de Jessner associado ao 5-Fluoracil versus 6-Fluoracil isolado. De

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior  
**UF:** SP  
**Telefone:** (14)3880-1609

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.179.060

acordo com sua justificativa (Documento "emendacep.odt"), no decorrer da pesquisa, observou-se que muitos pacientes ainda não apresentavam completa cicatrização após 60 dias, no local onde foram utilizados os medicamentos. Com 180 dias após o início do trabalho, os pacientes já apresentarão completa cicatrização local e poderá ser avaliado, de maneira mais fidedigna, a eficácia e segurança dos medicamentos. A pesquisadora esclarece que não se trata de uma 4ª etapa, mas de uma mudança no período de realização da 3ª etapa (Documento "Cartaresposta.odt").

A pesquisadora salienta, ainda, que os participantes não serão submetidos a nenhuma intervenção adicional no período. Na avaliação de 180 dias, apenas a avaliações das contagens de queratoses actínicas nos antebraços e seu escore de gravidade, além da escala de fotoenvelhecimento (Documento "emendacep.odt").

#### **Objetivo da Pesquisa:**

De acordo com o Documento "projetomestradofinaldetalhado.docx", o objetivo do presente estudo passa a ser: avaliar e comparar a eficácia e segurança do creme de 5-Fluoracil 5%, aplicado à noite, durante 28 dias versus quatro aplicações semanais de peeling de solução de Jessner, associado ao 5-FU 5% creme no tratamento das QAs e do campo de cancerização cutâneo, no início do tratamento e após 180 dias.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

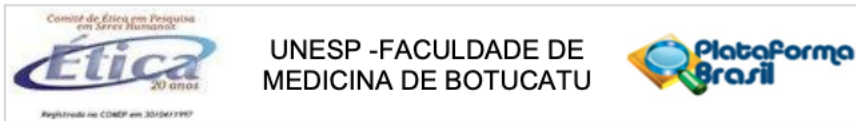
O presente estudo apresenta riscos relativos ao procedimento dermatológico, sendo que os pacientes podem apresentar os seguintes efeitos colaterais com o uso dos tratamentos propostos: sensação de queimação local, eritema, edema, dor e até ulceração no local da aplicação. Buscando amenizar os riscos, a pesquisadora se responsabilizava pelo fornecimento de protetor solar aos participantes durante 180 dias.

Os benefícios de participação no estudo permanecem inalterados.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A Emenda apresentada traz o pedido de prolongamento do tempo para a realização da última etapa do estudo, passando de 60 dias após o procedimento para 180 dias. A pesquisadora esclareceu que não se trata de uma 4ª etapa do estudo, mas de uma alteração no tempo de coleta de dados da 3ª etapa (Documento "Cartaresposta.odt"). Ainda, a pesquisadora apresenta nova

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior **CEP:** 18.618-970  
**UF:** SP **Município:** BOTUCATU  
**Telefone:** (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.179.060

versão do TCLE com as devidas correções (Documento "TCLE.odt").

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos obrigatórios foram apreciados pelo Colegiado em 17 de julho de 2020 (Parecer nº 4.161.087). A pesquisadora havia apresentado nova versão do TCLE (Documento "TCLE.odt") e do Projeto de Pesquisa (Documento "projetomestradofinaldetalhado.docx"), segundo solicitações do parecer nº 5.081.775. Por fim, atendendo as pendências do parecer nº 5.113.075, a pesquisadora apresenta em 26/11/2021 nova versão do TCLE (Documento "TCLE.odt").

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da EMENDA apresentada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 20/12/2021, a EMENDA apresentada encontra-se APROVADA.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

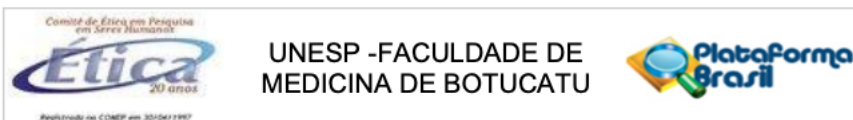
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_183276_9_E1.pdf	26/11/2021 10:15:54		Aceito
Outros	Cartaresposta.odt	26/11/2021 10:15:19	Ana Claudia Athanasio Shwetz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.odt	26/11/2021 10:13:37	Ana Claudia Athanasio Shwetz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetomestradofinaldetalhado.docx	26/11/2021 10:13:21	Ana Claudia Athanasio Shwetz	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	08/05/2020	Ana Claudia	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n  
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970  
 UF: SP Município: BOTUCATU  
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 5.179.060

Folha de Rosto	Folharosto.pdf	19:42:43	Athanasio Shwetz	Aceito
----------------	----------------	----------	------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 20 de Dezembro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Trajano Sardenberg**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n  
**Bairro:** Rubião Junior  
**UF:** SP      **Município:** BOTUCATU      **CEP:** 18.618-970  
**Telefone:** (14)3880-1609      **E-mail:** cep@fmb.unesp.br

Página 04 de 04

# APÊNDICE

## Apêndice 1 – Randomização dos antebraços dos pacientes

Inclusão	Randomização	Antebraço D	Antebraço E
1	0.66	5-FU	PEELING
2	0.98	5-FU	PEELING
3	0.50	5-FU	PEELING
4	0.64	5-FU	PEELING
5	0.83	5-FU	PEELING
6	0.46	PEELING	5-FU
7	0.79	5-FU	PEELING
8	0.35	PEELING	5-FU
9	0.42	PEELING	5-FU
10	0.01	PEELING	5-FU
11	0.15	PEELING	5-FU
12	0.41	PEELING	5-FU
13	0.54	5-FU	PEELING
14	0.55	5-FU	PEELING
15	0.15	PEELING	5-FU



## Apêndice 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### **(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)**

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia da Unesp e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE 5-FLUORACIL 0,5% VERSUS PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**, que pretende comparar o efeito de duas formas de tratamento para as lesões pré-malignas dos seus antebraços (chamadas queratoses actínicas): 5-FU em creme e a peeling de Jessner.

A pesquisa consta em avaliar seus antebraços, submetendo cada antebraço a um dos tratamentos, para comparação. Ambos os tratamentos são efetivos, ou seja, você estará em tratamento de qualquer forma.

Para o peeling de Jessner, um dos antebraços receberá 2 camadas, com intervalo de aplicação de 2 minutos entre elas, da solução de Jessner e após as duas camadas, receberá uma camada de solução de 5-fluorouracil a 5%. Durante essas aplicações, você pode sentir uma ardência e pinicação local, que melhora com o tempo. O antebraço tratado não deverá ser lavado por 4 horas após o tratamento, para que consiga tratar suas lesões.

Para o tratamento do outro antebraço, será fornecido um creme de 5-Fluoracil 5%, para aplicação noturna durante 28 dias consecutivos, tempo necessário para tratar essas lesões.

Nos dias seguintes, as áreas tratadas dos dois antebraços devem evoluir com vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos nas áreas doentes. Pode haver dor, coceira e irritação. Desde o primeiro dia de tratamento, você receberá filtro solar para usar nos antebraços durante 60 dias, o que vai ajudar a diminuir esses sintomas.

Após 60 e 180 dias do tratamento, você será reavaliado, de forma semelhante à avaliação anterior para comparação.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Juliano Villaverde Schmitt, no ambulatório de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3811-6167.

Você poderá entrar em contato com o CEP através dos telefones: 3880-1608 ou 3880-1609 para quaisquer informações adicionais sobre este estudo.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

### **CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA**

Nome:..... Assinatura:.....

Prof. Juliano Vilaverde Schmitt Data:...../...../..... Assinatura:.....

Pesquisador: Juliano Villaverde Schmitt e Ana Claudia Athanasio Shwetz

### Apêndice 3 – Escore de gravidade das queratoses actínicas dos membros superiores

**Tabela 3:** Escore clínico de graduação de queratoses actínicas.

Característica	Descrição	Pontos
Diâmetro	0 a 5 mm	1
	6 a 10 mm	2
	Maior que 10 mm	3
Hiperqueratose	Ausente/ Lesão lisa ou levemente áspera à palpação (descamação é mais palpável do que visível)	1
	Aspecto descamativo evidente	2
	Queratina compacta aderida à base da lesão	3
Exulceração	Ausente	1
	Presente – exulceração, crosta hemática, fissuras	2

\* Escore clínico = Hiperqueratose + Diâmetro + Ulceração

**Fonte:** Arruda G, Schmitt, J. Características clínicas das ceratoses actínicas e suas correlações histológicas: sugestão de uma escala de gravidade clínica. Repertorio Unesp, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/183361>>. Acesso: 15 de abril de 2020

#### Apêndice 4 – Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços

Item	Graus de Severidade					Fator Multiplicador
	0	1	2	3	4	
Queratose actínica (superficial)	Nenhuma	1-2	3-5	6-10	>10	x 4
Queratose actínica (hipertrófica)	Nenhuma	1	2	3	> 3	x 1
Rugas	Nenhuma	Raras e finas	Múltiplas e finas	Múltiplas, finas e profundas, porém localizadas	Múltiplas, profundas e difusas	x 9
Lentiginoses	0-4	5-10	11-20	21-25	>25	x 4
Púrpura visível	Nenhuma	Sim	X	X	X	x 2
Cicatrizes Atróficas Estreladas	Nenhuma	Sim	X	X	X	x 4
Elastose	Ausente	Localizada	Difusa	X	X	x 8
Perda de elasticidade	Ausente	Localizada	Difusa	X	X	x 16

**Fonte:** Guimaraes CO, Bagatin E, Guadanhim LR et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skinphotoaging. J Cutan Med Surg 2015; 19:380–7.

## Apêndice 5 – Questionário tolerabilidade dos tratamentos

### Questionário para avaliação da tolerabilidade dos tratamentos

- Nas últimas quatro semanas, por quantos dias você sentiu o antebraço arder: .....
- Na média, qual foi a intensidade dessa ardência:  
( ) Nenhum ( ) Muito leve ( ) Leve ( ) Moderado ( ) Intenso
- Nas últimas quatro semanas, por quantos dias você sentiu coceira no antebraço: .....
- Na média, qual foi a intensidade dessa coceira:  
( ) Nenhum ( ) Muito leve ( ) Leve ( ) Moderado ( ) Intenso
- Quanto o tratamento que foi realizado neste membro atrapalhou suas atividades no dia-a-dia:  
( ) Nada ( ) Um pouco ( ) Moderadamente ( ) Significativamente
- Quanto o tratamento que foi realizado neste membro atrapalhou suas atividades sociais/aparência:  
( ) Nada ( ) Um pouco ( ) Moderadamente ( ) Significativamente
- Quão desgastante seria para você refazer este tratamento novamente no futuro:  
( ) Quase nada ( ) Levemente ( ) Moderadamente ( ) Significativamente
- No momento, quão satisfeito você está com o tratamento realizado neste membro:  
( ) Totalmente ( ) Muito ( ) Moderadamente ( ) Pouco
- Comparando com o tratamento realizado no outro membro você considera a comodidade deste tratamento:  
( ) Significativamente melhor ( ) Um pouco melhor ( ) Equivalente ( ) Um pouco pior ( ) Significativamente pior
- Comparando com o tratamento realizado no outro membro você considera o resultado deste tratamento:  
( ) Significativamente melhor ( ) Um pouco melhor ( ) Equivalente ( ) Um pouco pior ( ) Significativamente pior